

OTDK-dolgozat

Vas Anna Katalin

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Magnetit és nikkel-ferrit grafit-oxiddal alkotott nanokompozitjainak mágneses hipertermiás alkalmazása

Témavezető:

Nyergesné Dr. Illés Erzsébet

főiskolai docens

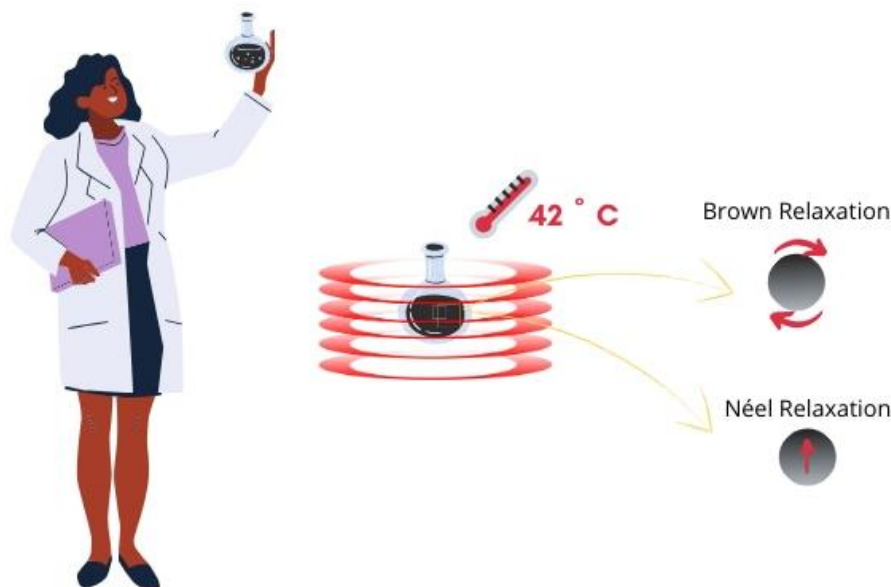
2022. április

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Magnetit.....	5
2.2. Nikkel-ferrit	6
2.3. Mágneses folyadékok	7
2.4. Mágneses folyadékok orvosi biológiai felhasználása.....	8
2.5. Kolloidstabilitás.....	10
2.6. Koaguláláskinetika	12
2.7. Felületmódosítás polimerrel	13
2.8. Grafit-oxid	14
3. Célkitűzés	16
4. Kísérleti anyagok és módszerek	17
4.1. Nanokompozitok előállítása	17
4.2. Transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM).....	18
4.3. Dinamikus fényszórásmérés (DLS).....	19
4.4. Mágneses hipertermia.....	20
5. Kísérleti eredmények bemutatása és értékelése	24
5.1. Nanokompozitok kolloidstabilitása	24
5.2. Koaguláláskinetikai mérések	29
5.3. A mágneses hipertermiás mérés eredményei.....	32
6. Összefoglalás.....	39
Irodalomjegyzék.....	40
Köszönetnyilvánítás	43
Mellékletek.....	44

1. Bevezetés

Napjainkban az orvostudomány számára az egyik legnagyobb kihívást a daganatos betegségek kezelése jelenti. Szinte mindenki számára ismert a két legáltalánosabban alkalmazott módszer, a kemoterápia és a sugárterápia, amelyek azonban nem minden esetben elegendők a betegség leküzdéséhez. Éppen ezért, a tumorterápia új, lehetséges módszereinek kutatása mindig a tudományos érdeklődés középpontjában állt. Amikor a NASA tudósai az 1960-as években űrhajók számára megfelelő üzemanyagok után kutatva mágneses folyadékokkal kísérleteztek, még nem sejtették, hogy az általuk vizsgált anyagok egy nap betegek gyógyítására is alkalmasak lehetnek majd a mágneses hipertermiának köszönhetően.



1. ábra Mágneses hipertermia mechanizmusa ^[1]

A hipertermiás kezelések során az arra érzékeny daganatos sejtekben a hőmérsékletet 40-43°C-ra növelik, ami a tumorsejtek károsodását okozza többféle mechanizmus (például a fehérjék denaturációja) útján, emellett fokozottan érzékennyé válhatnak a kemoterápiás és/vagy sugárterápiás kezelésekkel szemben is. Hipertermiás hatás többféleképpen is elérhető, például elektromos módszer, vagy mikrohullámú kezelés segítségével. Ezeknek a hátránya viszont, hogy nem specifikusak a daganatos sejtekre nézve, így az egészséges szöveteket is károsíthatják. Megoldást jelenthet azonban a jelenleg is klinikai tesztelés alatt álló mágneses hipertermia, amely a tumorsejtek hőmérsékletének növelésére egy sokkal hatásosabb és szelektívebb módszert kínál. Alapja, hogy mágneses folyadékokban a külső váltakozó mágneses tér hatására maguknak a részecskéknek vagy csak mágneses momentumaiknak

elfordulása, majd relaxációja (Brown vagy Néel) hőt termel.^[2] A mágneses hipertermiás alkalmazás céljából jelenleg leginkább vizsgált vas-oxidok a magnetit (Fe_3O_4), illetve a maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Előnyük, hogy karakterizálásuk viszonylag egyszerű folyamat, a vas metabolizmusa jól ismert, viszont az emberi szervezetre jellemző pH~7,4 értéken és a vérben jelenlévő magas, 150 mM elektrolitkoncentráció mellett aggregálódnak, valamint kölcsönhatásba lépnek a vérben található fehérjékkel és kiválasztódnak. A biokompatibilitás függ a részecskék méretétől, alakjától és felületmódosításától, vagyis a különböző védőrétegek alkalmazásától.

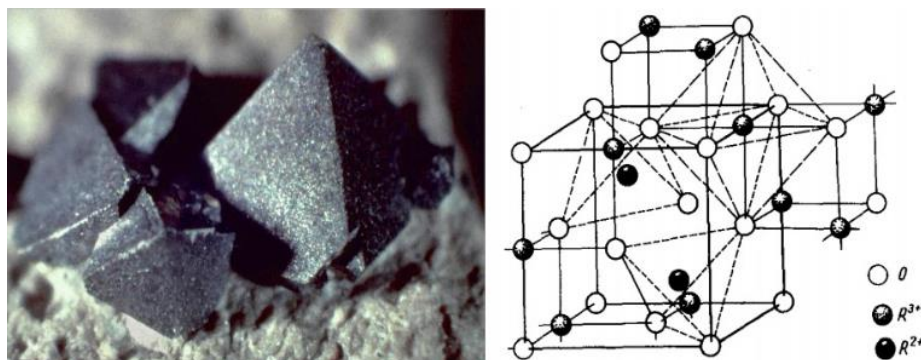
A magnetit és maghemit nanorészecskék ezenfelül nagyobb koncentrációban CT (*Computed Tomography* – számítógépes tomográfia), kisebb koncentrációban pedig MRI (*Magnetic Resonance Imaging* – mágneses magrezonancia képalkotás) vizsgálatoknál lehetnek alkalmas kontrasztanyagok. Átalluk tehát lehetőség nyílik a diagnosztikával egybekötött terápia, a teranosztika megvalósítására.^[2]

Az orvosbiológiai szempontból számtalan lehetőséget kínáló mágneses nanorészecskék felhasználására jelenleg is intenzív kutatások folynak. A dolgozathoz kapcsolódó munkám során egy lehetséges alkalmazási módszerüknek vizsgálatában vettem részt. Magnetit, illetve Fe^{2+} ionokat különböző arányokban Ni^{2+} ionokkal helyettesített nikkelferrit vegyületek grafit-oxiddal alkotott nanokompozitjainak vizsgáltuk a sötétítését és hőtermelő képességét későbbi hipertermiás alkalmazás céljából.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Magnetit

A magnetit, vagy más néven mágnesvaskő, egy magmás kőzetekben előforduló, szürkésfekete színű oxidásvány, amely oxidáció során maghemitté ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) alakul. Magas fémvastartalmának (72,4 tömegszázalék) köszönhetően az egyik legfontosabb vasércásványnak tekinthető. Összegképlete Fe_3O_4 , vagy FeFe_2O_4 (ferro-ferri-oxid), ugyanis rácspontjaiban Fe^{2+} és Fe^{3+} ionokat tartalmaz. Kristálytani szempontból a szabályos holoéderes szerkezetű magnetit a spinellcsoport tagja, amelybe az $\text{R}^{2+}\text{R}_2^{3+}\text{O}_4$ általános képlettel leírható ásványok tartoznak. A csoportra jellemző, hogy az elemi cellában az O^{2-} -ionra nézve 16 R^{3+} oktaéderes, valamint 8 R^{2+} tetraéderes szimmetriájú kation található. Több ásvány esetében azonban – ahogy ez a magnetitnél is megmutatkozik – inverz spinell szerkezet figyelhető meg, tehát a 8 R^{2+} helyét R^{3+} -kation is elfoglalhatja, míg a másik 8 R^{3+} újabb 8 R^{2+} -nal statisztikus eloszlásban tölti be a 16 oktaéderes pozíciót (2. ábra). Ennek megfelelően a magnetit kristályszerkezete felírható a következő formában is: $(\text{Fe}_8^{3+})_i[\text{Fe}_8^{3+}\text{Fe}_8^{2+}]_o\text{O}_{32}$. A statisztikus inverz helyettesítés létrejötté annak köszönhető, hogy a rácsszerkezet stabilizálásában a legfőbb szerep a megfelelő ionsugarú kationok töltésösszegének jut.^{[3][4]}

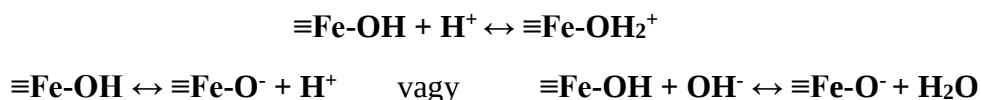


2. ábra Magnetit oktaéderes kristályai^[4] és rácsszerkezete^[3]

A fent említett szerkezet szerint a tetraéderes és oktaéderes síkokon elhelyezkedő, párosítatlan spinű vegyértékelektronokkal rendelkező Fe^{2+} - és Fe^{3+} -ionok esetében az antiparallel irányítottágú mágneses dipólusok alternálnak, a közöttük kialakuló mágneses kölcsönhatás ferrimágneses tulajdonságokhoz vezet a nano mérettartományban (1 - 1000 nm), a Curie hőmérsékletet (850K) elérve pedig paramágnessé válik. Ekkor a mágneses tér hatására a dipólusok egy irányba orientálódnak. A ~20 nm-nél kisebb méretű magnetit nanorészecskék (MNP) szuperparamágneses viselkedést mutatnak, amely abban különbözik a paramágnesestől,

hogy a külső tér nem az egyes atomokat különállóan, hanem az egész részecske mágneses momentumát igyekszik a tér irányába beállítani.^[5] Az ilyen szuperparamágneses vasoxid nanorészecskék (superparamagnetic iron oxide nanoparticles - SPIONs) esetében megkülönböztetünk úgynevezett egymagvú (single core), valamint többmagvú (multi core) részecskéket. Kialakulásuk a szintézis körülményeitől függ, a méretbeli különbség miatt pedig felhasználási területük eltérő – a többmagvú SPION-ok különösen fontosak MRI kontrasztfokozó képességük és mágneses hipertermiás hatékonyságuk miatt.^{[6][7]}

Vizes közegű rendszerekben a szilárd részecskék felületén állandó és változó töltés alakulhat ki. Állandó töltést izomorf helyettesítés eredményez, amely alatt a rács-kationok helyettesítését értjük, hasonló méretű, más pozitív töltésű ionokkal (pl. szilikátoknál és agyagásványoknál). A változó töltések kialakulása az oldat elektrolitkoncentrációjának, illetve pH-értékének változása miatt következhet be. Az amfoter sajátságú magnetit felületén $\equiv\text{Fe-OH}$ helyek találhatók, amelyek H^+ felvételére, illetve leadására alkalmasak. A lejátszódó egyensúlyi folyamatok az alábbi egyenletekkel írhatók le:



A felületi $-\text{OH}$ csoportok protonálódása és deprotonálódása az oldat kémhatásától függ, így a felületi töltések a pH változásának megfelelően jelennek meg. Fontos adatot jelent az a pH-érték, amelynél az eredő felületi töltés értéke nulla, tehát az ellentétes töltésű csoportok ($\equiv\text{Fe-O}^-$ és $\equiv\text{Fe-OH}_2^+$) kiegyenlítik egymást – ezt nevezzük PZC pontnak (*point of zero charge* - zérustöltési pont). Magnetit nanorészecskék vizes diszperziójában ez a pont $\text{pH} \sim 8$ körül van. Ekkor az azonos töltések okozta elektrosztatikus taszítóhatás hiányában a nanorészecskék aggregálódni kezdenek, majd kiülednek. A PZC mellett jellemző érték az izoelektromos pont (IEP) is, vagyis az a pH, amelynél a részecske elektrosztatikusan semleges állapotú. Ilyenkor az elektroforetikus vándorlási sebessége nulla. Az izoelektromos pontnál savasabb kémhatás esetén a protonálódás következtében a $\equiv\text{Fe-OH}_2^+$ csoportok pozitív, míg a lúgosabb tartományban a deprotonált (H^+ -disszociáciált vagy OH^- -asszociáciált) $\equiv\text{Fe-O}^-$ csoportok többsége negatív felületi töltést eredményez.^[8]

2.2. Nikkel-ferrit

A ferritek jellemzően XFe_2O_4 összegképletű anyagok, melyek kémiai összetételtől függően különböző mágneses tulajdonságokkal rendelkezhetnek, ezért felhasználásuk széles körben lehetséges. A leggyakrabban alkalmazottak a Mn-, Cr-, Mg-, Zn-, Cd- és Ni-tartalmú ferritek.

Jellemző rájuk a nagy kezdeti permeabilitás és fajlagos ellenállás, a jó hő- és korrózióállóság, az alacsony előállítási költség, a magas környezeti ellenállóság. Ferriteket használnak nagyfrekvenciás nyelőanyagként szélessávú attenuátorokban, zajszűréshez tápkábeleken, reflexiómentes kamrák falaként, vagy Faraday effektust kihasználó nemreciprok rádiófrekvenciás eszközök létrehozására.^{[9][10]} Az utóbbi években különösen nagy figyelmet kapott a nikkelferrit (NiFe_2O_4) lehetséges orvosi felhasználásának köszönhetően.

A nikkelferrit a magnetithez hasonlóan inverz spinellszerkezettel rendelkezik, ahol a Fe^{2+} ionokat Ni^{2+} ionok helyettesítik. Nanorészecskéi ferromágnesesek, illetve szuperparamágnesesek lehetnek, amely tulajdonsága a koercivitásához hasonlóan a részecskemérettől és a Ni^{2+} - Fe^{2+} aránytól függ.^[11] A nanorészecskék mérete befolyásolható a szintézis módszerén (pl. koprecipitáció, hidrotermális módszer), a környezeti pH érték változtatásán és felületmódosításon keresztül.^[12] Ezek közül az utóbbi lehetővé teszi a kolloidstabilitás növekedését.

A nikkelferrit (akárcsak a magnetit) felhasználható lehet teranosztikai célokra. Mágneses tulajdonságú nanorészecskéi lehetséges MRI-kontrasztanyagok, valamint alkalmazhatóak lehetnek a célzott hatóanyagszállításban és a mágneses hipertermiás kezelések során is.^[13] A biokompatibilitás növelése érdekében eddig alkalmazott felületmódosító molekulákak közül a különböző fehérjék és szénhidrátok (például kitozán vagy karboximetil-cellulóz) bizonyultak a leghatékonyabbnak.^[14]

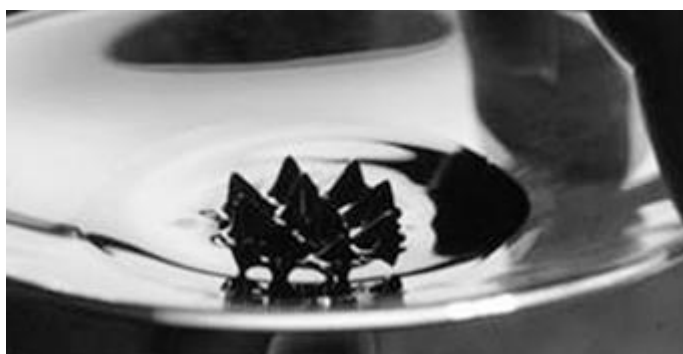
A nikkelferritnek – mint lehetséges tumorterápiás szernek – a citotoxikus hatása is a kutatások részét képezi. A vizsgálatok során azt tapasztalták, hogy jelenléte pozitívan hatott a p53 tumorszuppresszor és egyéb pro-apoptotikus gének működésére. Mindemellett segítette az oxigén eredetű szabadgyökök (ROS - reactive oxygen species) képződését. Az oxidatív stressz indukciójában játszott szerepét bizonyítja, hogy hatását antioxidánsok gátolták. Kimutatták továbbá, hogy a nikkelferrit citotoxikus hatása erősen dóziszfüggő.^[15]

2.3. Mágneses folyadékok

A mágneses folyadékokkal kapcsolatos kutatások az 1960-as években indultak meg a NASA kezdeményezésében, céljuk kezdetben folyékony üzemanyag előállítása volt. A kísérletek során olyan felületmódosított, főként szerves közegű, mágneses nanorészecskéket (például 10 nm körüli magnetitet) tartalmazó kolloid szuszpenziókat vizsgáltak, amelyek külső mágneses tér hatására történő elmozdulásuk révén a súlytalanság állapotában is kontrolálhatók. A mágneses folyadékok azonban az űrtechnológia mellett a mindennapi életben is felhasználhatók

– Hifi hangszórók membránjának felfüggesztése, Cadillac típusú autók lengéscsillapítója, hidak szél gerjesztette lengésének csillapítása, valamint a földrengéseknek ellenálló épületszerkezetek kialakítása során is alkalmazhatók.^[16]

A mágneses folyadékok, vagy ferrofluidok (MF) mellett fontos szerepük van a magnetoreológiai folyadékoknak (MRF) is. Mindkét esetben ferri- vagy ferromágneses szilárd részecskék vannak vizes vagy szerves folyékony közegben diszpergálva, azonban ezek a részecskék MF esetén a nano-mérettartományba (1 és ~1000 nm közé) esnek, MRF esetén viszont mikrométeres (optikai mikroszkóppal is látható) szemcsékről beszélhetünk. Az eltérő méret a mágneses tulajdonságok különbözőségéhez vezet: MF esetén a mágneses domén méreténél kisebb, megfelelő koncentrációban jelenlévő részecskék – a korábban említett szuperparamágneses viselkedésüknek köszönhetően – a mágneses tér grádiensének irányába állva képesek elmozdulni a folyadékkal együtt a tér irányára jellemző alakzatban. Ennek során a MF viszkozitása nem változik. Nagyobb méretű (0,1–50 μm) részecskék azonban a mágneses tér hatására láncokba rendeződnek, amelyek a folyadék mozgékonyását csökkentik, így a viszkozitás növekszik, a folyadék akár meg is szilárdulhat a megfelelő mágneses térerősség hatására.^[17]



3. ábra Mágneses folyadék viselkedése külső mágneses térben

A szuperparamágneses vasoxid nanorészecskéket tartalmazó vizes közegű ferrofluidok az utóbbi években nagy szerephez jutottak az orvostudománnyal kapcsolatos kutatások terén.

2.4. Mágneses folyadékok orvosi biológiai felhasználása

A SPION-ok tulajdonságai lehetőséget nyújtanak a terápiával kapcsolt diagnosztika (teranosztika) megvalósítására, mivel amellet, hogy hatékony MRI kontrasztanyagok, alkalmasak hipertermiás kezelésre és hatóanyag szállításra is. Az orvosi alkalmazásokhoz

kapcsolódó kutatásokban a legnagyobb szerepet a magnetit/maghemit játssza, mivel mérgező hatása nincs, az élő szervezetekben a vasoxidok metabolizmusa pedig ismert.^[8]

Az orvosi biológiai alkalmazáshoz azonban ezeknek a nanorészecskének számos kritériumnak kell megfelelnie. Nem lehetnek toxikusak az élő szervezet számára, kémiai stabilitásuk mellett egységes méreteloszlású, jól diszpergált kolloid rendszert kell alkotniuk. Ennek megfelelően a cél a rendszer stabilitásának megőrzése fiziológiai körülmények között (a vérre jellemző pH~7,4 és ~0,15 mol/dm³-es NaCl-koncentráció mellett), így az inhomogén mágneses térben az aggregátumok kialakulásának megakadályozása, amely a vérek elzáródásához, trombózis kialakulásához vezethetne *in vivo*.^[8] A biokompatibilitás érdekében az MNP-k csupasz felületének védő réteggel való borítása szükséges az elektrosztatikus és/vagy sztérikus gátlás biztosításához. A borítás történhet például polianionos védőréteggel, polikarboxilátokkal (poliakrilsav - PAA), valamint polietilén-glikol-kopolimerekkel (PEG). Az etoxi- és karboxil csoportot tartalmazó fésűs kopolimerek közül alkalmas például a polietilén-glikol-metakrilát-co-akrilsav (PEGMA).^{[8][18]}

A szervezetbe juttatott MF-ok nanorészecskéi azonnali kölcsönhatásba lépnek a vérplazmában található fehérjékkel, amelyek protein koronát alakítanak ki a részecskék felszínén. A fehérjék ezután a sejtfelszíni receptorokon való megkötődés útján, a részecskeméretnek megfelelően juttatják el őket a szervekbe – SPION-ok esetében a vesébe, ahol kiválasztódnak.^{[24][30]} A részecskék méretének és felületi borításának, valamint ezzel párhuzamosan hidrofíli/hidrofób jellegének megfelelő beállításával csökkenthető a keringésből történő kiürülésük sebessége a fehérjékkel való kölcsönhatás megváltoztatásán keresztül.^{[16][19]} A fehérjeadszorpció visszaszorítására leginkább azok a hidrofíli felületek alkalmasak, amelyek nagy negatív töltéssel rendelkeznek, ilyenek a fentebb említett PEG-kopolimerek is.^[20]

A mágneses nanorészecskék orvosi biológiai felhasználása négy nagy területen történhet: mágneses bioszeparáció, hatóanyag szállítás, kontrasztanyagként történő felhasználás és hipertermiás alkalmazás.

A mágneses bioszeparáció a sejt- és mikrobiológiában használatos módszer, ahol sejtek vagy biomolekulák elválasztása mágneses tér segítségével történik. Mágneses anyagok (például vörösvértestek) elválasztása esetén közvetlenül, a nem mágneses molekuláknál (például fehérjék, DNS) pedig a mágneses nanorészecskéken való megkötés után, közvetetten.

A hatóanyag szállítás a megfelelő molekula mágneses részecskéhez történő kapcsolását, majd külső mágneses tér segítségével a kívánt területre való koncentrálását jelenti. A hatóanyag leadása így a célzott területen történhet, többféle módon – például diffúzió során vagy enzimek

segítségével.^{[35][36]} A PEG-borítású SPION-ok különösen alkalmasak például a doxorubicin nevű daganatellenes hatóanyag szállítására.^{[16][21]}

A mágneses folyadékok diagnosztikai célú felhasználása MRI (*magnetic resonance imaging* – mágneses rezonanciás képalkotás) vizsgálatok során felhasznált kontrasztanyagként lehetséges.^[8] Az MRI a lágy szövetek leképezésére alkalmas, más szerkezetmeghatározási módszereknél jobb felbontóképességgel. Segítségével információ nyerhető a sejtekben bekövetkező molekuláris változásokról anélkül, hogy a sejt normál működésére hatással lenne.^[37] A mágneses nanorészecskék a méretüktől függően különböző szövetekben való felhalmozódásukkal növelik a felbontást, a mikrokörnyezetükben okozott mágneses inhomogenitásnak köszönhetően pedig növelik a kontrasztot a különböző szövetek között. Kontrasztnövelő képességüket befolyásolja a részecskeméret, a hidrofil jelleg, a kölcsönhatás a mikrokörnyezettel, valamint a kristályszerkezet.^{[16][22]}

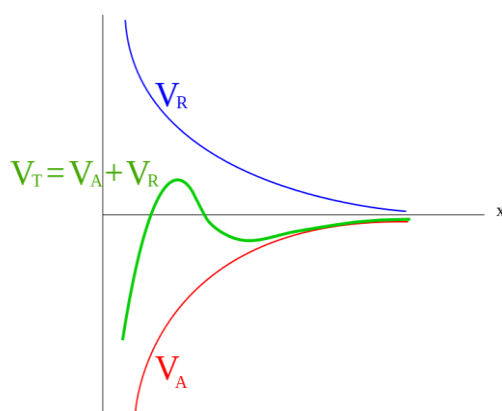
A hipertermiás alkalmazás azon az elven alapul, hogy a külső váltakozó mágneses térbe helyezett mágneses folyadékokban – a részecskék Brown-rotáció révén, vagy azok mágneses momentumának a Néel-rotáció által történő elfordulása során – hő termelődik.^[23] A tumoros sejtek jóval érzékenyebbek a hőmérséklet emelkedésére, mint az egészségesek. Célzott hatóanyagszállítás útján, a SPION-ok tumoros szövetekbe juttatásával lehetővé válik a lokális melegítés. Ha a hőmérséklet-emelkedés eléri a 42°C-ot, a kezelés pedig megfelelő ideig (30 perc) tart, akkor a sejtfehérjék kicsapódnak és a sejt elpusztul.^[24]

2.5. Kolloidstabilitás

A kolloid rendszerek stabilitása a diszperzitásfok állandóságával jellemezhető, amelyet egyaránt meghatároznak a részecskék közötti, valamint a részecske-közeg kölcsönhatások. A részecskék között fellépő vonzó kölcsönhatás az adhézió, amely a diszperzitásfok csökkenéséért, az aggregációért felelős. Ezzel szemben a részecskék körül kialakuló elektromos kettősréteg – az azonos töltések taszító hatásának köszönhetően – a kolloidstabilitást növeli.^[25]

A kolloid rendszerek stabilizálása történhet elektrosztatikus vagy sztérikus módon, valamint a kettő kombinációja, az elektrosztérikus stabilizálás is lehetséges. A legelterjedtebb elektrosztatikus stabilizálási elmélet a DLVO-elmélet, amely a részecskék közti vonzó és taszító kölcsönhatások eredőjét vizsgálja.^[26] A DLVO-elmélet szerint két egymáshoz közeledő, töltéssel rendelkező részecske között kölcsönhatási energia (V_T – eredő potenciál) lép fel, amelynek két összetevője van: a részecskék közötti vonzási (V_A) és taszítási (V_R) energia. Ennek megfelelően: $V_T = V_A + V_R$ (4. ábra). A V_A -t létrehozó Van der Waals erők a dipól-dipól

(Keesom-féle), dipól-indukált dipól (Debye-féle) és az indukált dipól-indukált dipól, vagyis diszperziós (London-féle) kölcsönhatásokból származnak. A vonzási energia a részecskék és a közeg minőségétől, valamint a részecskék geometriájától függ. Az elektromos kettősréteg átlapolódásának köszönhető taszító hatást fejezi ki a V_R , amely a részecskék töltésállapotától, szerkezetétől, valamint a közegben lévő elektrolit minőségétől és mennyiségétől függ. A taszító- és vonzóerőket „DLVO erőknek” is nevezzük. Adszorbeált molekulák jelenléte esetén rövid hatótávolságú szerkezeti erők is fellépnek, ezek a „nem-DLVO erők”^{[25][26]}, amelyek lehetnek taszító (pl. orientált víz molekulák), vagy vonzó (pl. a felületen lévő hidrofób láncok) hatásúak.



4. ábra A van der Waals-féle erők és az elektrosztatikus taszítóerők eredője a DLVO-elmélet szerint^[25]

Ha a taszítóerők elég kicsik, a részecskék a van der Waals-erők hatótávolságán belül meg tudják közelíteni egymást, aggregálódnak. Az elektrosztatikus stabilizálás során fontos, hogy a részecskék felületi töltései megfelelően nagyok legyenek.

Sztérikus stabilizálás esetén a részecskék közötti taszító hatás a töltésmentes adszorpciós rétegek kölcsönhatásakor fellépő szabadenergia-változásból származik. Az adszorbeált rétegek közeledésekor a két réteg molekulái gátolják egymás mozgását, ez pedig entrópia csökkenéshez vezet. A folyamatok önként azonban csak akkor mennek végbe, ha az entrópia nő. Ezért az alkil-, vagy makromolekulás láncokból álló adszorpciós rétegek entrópiacsökkenéssel járó átlapolódása nem következik be. Az entrópiaváltozás gátolja a részecskék közeledését.^[25]

MNP esetében a felületi $\equiv\text{Fe-OH}$ helyekkel komplexet képező, különféle funkciócsoporthal (-COOH, -OH) kötődő vegyületek alkalmasak a nanorészecskék stabilizálására vizes közegben. A kémiaiilag kötött makromolekulás védőréteg a részecskék aggregációtól való megóvásával képes biztosítani a szükséges kémiai és kolloidstabilitást. A részecskék így a

felületükön lévő védőrétegen keresztül érintkeznek a környezetükkel. A kialakult bionano határfelület meghatározó a bioentitásokkal (például fehérjékkel, sejtmembránokkal) való kölcsönhatás szempontjából.^[8]

2.6. Koaguláláskinetika

A diszpergált kolloid részecskék hőmozgást végeznek, elektrosztatikus és/vagy szterikus taszítás hiányában pedig összetapadnak, koagulálnak.^[8] Az elektrolitkoncentráció növekedésével a taszítási energiák csökkennek. A koaguláció sebességét a részecskék ütközésének gyakorisága, és a részecskék közötti kölcsönhatás határozza meg, szoros kapcsolatban van tehát az adhézióval.^[43]

A részecskék közötti taszítás a felületi elektromos kettősréteg töltésétől és vastagságától függ. Az elektrolitkoncentráció növekedésével és a töltések árnyékolásával a kettősréteg potenciálja és vastagsága is változik, koaguláció játszódik le, az összetapadt részecskék kompakt halmaza alkotja a koagulumot.

Megkülönböztetünk homo- és heterokoagulálást. Homokoagulálásról akkor beszélünk, ha azonos töltésű részecskék koagulálnak (pl. azonos minőségű oxid részecskék koagulálása), heterokoagulálásról pedig akkor, ha különböző töltésű részecskék koagulálnak (pl. negatív töltésű rétegszilikát-lamellák között ón-hidroxid-nanokolloid szol-részecskéket adszorbeáltatása esetén).^[27]

A koaguláció folyamatának sebessége attól függ, hogy a részecskék milyen valószínűséggel ütköznek, és az összeütközött részecskék milyen valószínűséggel tapadnak össze. Az elektrolitkoncentráció kisebb mértékű növekedése esetén még fellépnek taszítóerők, így nem minden ütközés eredményes, ezt nevezzük lassú koagulációnak. Nagy mennyiségű elektrolit hozzáadásakor azonban az adhéziós erők az uralkodók, minden ütközés a részecskék összetapadásával jár, ekkor beszélünk gyors koagulációról. A gyors koaguláció előidézéséhez szükséges minimális elektrolitkoncentráció a kritikus koaguláltató elektrolit koncentráció (*critical coagulation concentration* - CCC), amelynél a taszítási és vonzási energiák, valamint azok távolság szerinti első deriváltja egyenlő.^[44] A lassú koagulálás sebessége az ún. W lassítási tényezővel jellemezhető (1), amely a gyors és a lassú koagulálás sebességi állandóinak arányával, fejezhető ki:

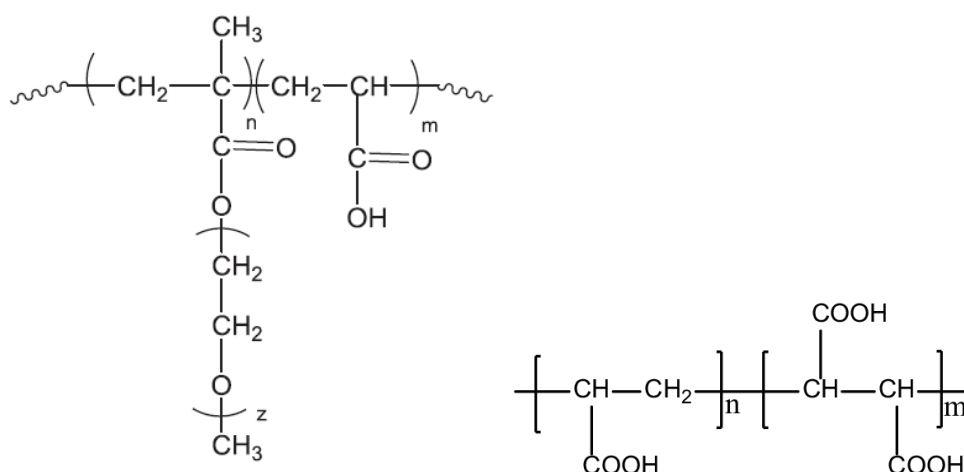
$$W = \frac{k_{\text{gyors}}}{k_{\text{lassú}}} \quad (1)$$

A diszperziók kolloidstabilitása, elektrolitok növekvő koncentrációjával szembeni ellenállása (sótűrő képessége) koaguláció kinetikai mérésekkel jellemezhető. A koagulálás sebességét az egymástól kinetikailag független részecskék számának időbeli csökkenése alapján mérjük pl. ultramikroszkóppal, zavarosság, vagy fényabszorpció mérésével.^[8]

2.7. Felületmódosítás polimerrel

A magnetit és nikkelferrit nanorészecskék gyógyászati alkalmazásához szükséges kémiai és kolloidstabilitást a felületükön kémiaileg kötött makromolekulás védőrétegek biztosíthatják. Az így kialakult bionano határfelületről függ a fehérjékkel és sejtmembránokkal való kölcsönhatás, a keringésben töltött idő. A hipertermiás hatékonyság tehát ugyan a mágneses mag tulajdonságainak eredménye, de az orvosbiológiai felhasználhatóságot a védőréteg tulajdonságai határozzák meg.^[8]

A védőréteg kialakítása többféle módon történhet – a szintézis során spontán létrejövő felületi réteg kialakulásával (*in situ coating*), a szintézis utáni (*post-coating*) adszorpcióval, valamint a funkcionális molekulák kötése révén (*grafting*).^[8] A kémiaileg kötött polimerláncok az anyagmennyiségtől függő mértékben változtatják meg a mágneses nanorészecskék felületi töltését.^[28] A kísérleti munka során az MTA TTK Polimerkémiai Kutatócsoportja által előállított PEGMA₃₀₀-AA (polietilén-glikol-metakrilát-co-akrilsav), valamint PAM (poli(akrilsav-co-maleinsav)) polimert (5. ábra) használtunk a felületi védőréteg spontán adszorpcióval történő kialakításához.^[8]



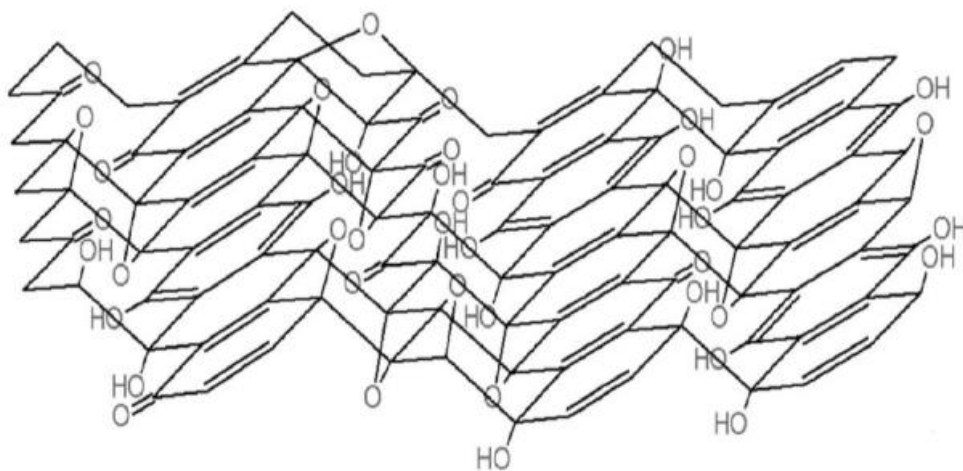
5. ábra PEGMA-AA (polietilén-glikol-metakrilát-co-akrilsav) és PAM (poli(akrilsav-co-maleinsav)) monomerjei ^{[29][31]}

A polikarboxilát rétegek jelenléte miatt a relaxivitás (r_2) értéke jellemzően nagy, ami jó kontrasztfokozó hatást eredményez MRI vizsgálatoknál, emellett bizonyítottan növelik a hemokompatibilitást és a megnövekedett sókoncentráció melletti kolloidstabilitást.^[14] A polimer védőréteg a biokompatibilitás kialakítása mellett lehetőséget teremt arra is, hogy a szabad funkciós csoportok reverzibilis kötések kialakításával célzott hatóanyagszállításban is részt vegyenek.^[14]

2.8. Grafit-oxid

A grafit a szén allotrop módosulatainak egyike. A szerkezete jellegzetes rétegrács, amelyben a szénatomok hexagonális sík gyűrűket alkotnak – az így kialakuló egyatomos rétegeket nevezzük grafénnek. Szerkezetileg a grafitnak két módosulatát különböztethetjük meg: az egyik a hexagonális holoéderez (α -C), a másik pedig a ditrigonális szkzenoéderez (α' -C). A közöttük lévő különbség kristálytani szempontból jelentős, fizikai és kémiai tulajdonságaik megegyeznek. A gyémánt szerkezetéhez viszonyítva a grafit egyatomos rétegein belül az atomtávolság lerövidül (1,42 Å), ugyanakkor a két szomszédos atomsík közti távolság jóval nagyobb (3,35 Å). Az egyes rétegek között gyenge *van der Waals*-erők lépnek fel. Az sp^2 hibridállapotban levő szénatomok p_z -pályáján levő párosítatlan elektronok a síkok mentén delokalizálódnak, így a rétegek mentén sokkal nagyobb a grafit elektromos vezetőképessége, mint az egyes rétegekre merőlegesen.^[3]

A grafit-oxid (GO) a grafénsíkok erélyes oxidációjával állítható elő. Ennek során a szénatomok egy részéhez oxigén és hidrogén tartalmú csoportok kapcsolódnak kovalens kötések segítségével, beékelődve az egyes síkok közé (6. ábra).



6. ábra A grafit-oxid lehetséges szerkezete ^[32]

A funkciós csoportok eloszlása inhomogén, beépülésük következtében a delokalizált elektronrendszer megszűnése miatt csökken az elektromos vezetőképesség, és nő a grafénsíkok közötti távolság. A grafit-oxid erősen hidrofíl jellegű, felületi töltése pedig pH-értéktől függően változhat protonok disszociációja, illetve asszociációja révén. Enyhén savas (pH~5,5) közegben így a grafit-oxid negatív, valamint a magnetit és nikkelferrit pozitív felületi töltései között kialakuló kölcsönhatás miatt a grafit-oxid megfelelő hordozó lehet a mágneses nanorészecskék számára. A GO pontos szerkezetének meghatározását akadályozza, hogy nem sztöchiometrikus vegyület, kémiai és termikus stabilitása pedig alacsony, viszont megállapítható, hogy -OH , =O és -O- összetételű funkciós csoportokat is tartalmaz.^[30]

3. Célkitűzés

A kísérleti munka legfőbb célja az volt, hogy olyan mágneses tulajdonságú nanokompozitokat állítsunk elő, amelyekben a grafén-oxid lamellák között elhelyezkedő magnetit és nikkelferrit nanorészecskék felületmódosítást követően, fiziológiás körülmények között is megőrzik stabilitásukat, nem aggregálódnak és hőtermelő képességük megfelelő hipertermiás alkalmazáshoz.

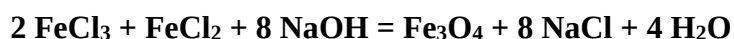
A kísérleti munka tervezett lépései a következők voltak:

- 1) Megfelelő méretű grafén-oxid lamellák előállítása ultrahangozás segítségével.
- 2) A DLS mérésekhez szükséges nanokompozitok előállítása GO/mágneses nanorészecske = 1/10 és 1/5 tömegarányban, 0, 10 és 20% Ni(II)-t tartalmazó magnetitsuszpenziókból.
- 3) A vas-oxid részecskék stabilizálásához szükséges polimerkoncentráció meghatározása dinamikus fényszórásmérés (DLS) segítségével.
- 4) A megfelelő polimerkoncentráció alkalmazásával koaguláláskinetikai mérések elvégzése növekvő NaCl-koncentráció mellett.
- 5) Mágneses hipertermiás mérések elvégzése az egyes kompozitok esetében különböző frekvenciaértékek mellett.

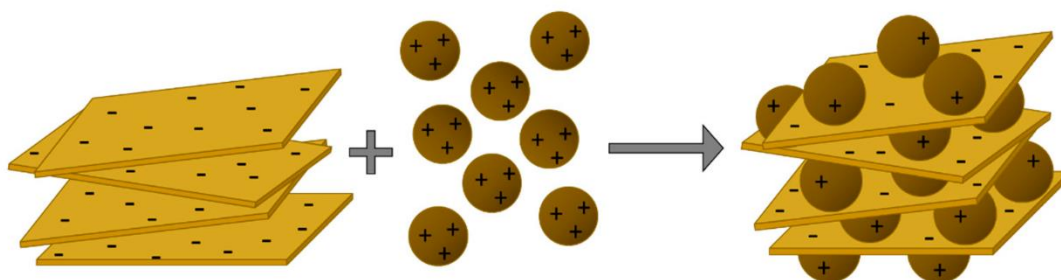
4. Kísérleti anyagok és módszerek

4.1. Nanokompozitok előállítása

A magnetit előállítása nedves kémiai eljárással történt, Fe(II) és Fe(III) sók együttes kicsapásával, úgynevezett koprecipitáción keresztül, amelynek lényege tömény NaOH oldat adagolása Fe(III) és Fe(II) sók oldatához. A koprecipitációs folyamat során a magnetit képződését leíró reakcióegyenlet:



A NaCl eltávolítása ultratiszta vízzel való dekantálva mosással, majd, sósavval szembeni dialízissel történt. Az utolsó lépés a hidrotermális öregítés volt, amelynek során homogén méreteloszlású részecskéket kaptunk. A nikkel-ferritek szintézisének a Fe(II) só magnetit előállításánál is alkalmazott anyagmennyiségét 10% és 20%-ban Ni(II) sóra cseréltük. A szintézis mindkét esetben a magnetit szintézisének lépéseit követte, azzal a különbséggel, hogy a nikkel-tartalmú szuszpenziók előállítása a koprecipitáció módszere helyett inverz koprecipitációval történt. Ez azt jelentette, hogy nem a NaOH oldatot adagoltuk a sóoldathoz, hanem a sóoldatot a tömény lúgoldathoz. Erre azért volt szükség, hogy a pH elérje azt a megfelelően magas értéket, amelynél a kívánt összetételű, homogén eloszlású fém-hidroxidok egyszerre képződnek. A grafit-oxid szintézise Hummers–Offeman-féle eljárással történt, amelynek során a grafit erélyes oxidációja tömény kénsavas közegben ment végbe, NaNO_3 és KMnO_4 jelenlétében.



7. ábra A grafit-oxid/mágneses nanorészecske kompozitok szerkezetének kialakulása ^[34]

A nanokompozitok előállításához elegendő volt a grafit-oxidot és a mágneses nanorészecskéket tartalmazó szuszpenziók összekeverése 1/5 valamint 1/10 tömegarányban megfelelő mennyiségben, PAM, illetve PEGMA-AA polimerek hozzáadásával, 10 mM NaCl-koncentráció mellett, megfelelő pH-n. Szerkezetük az elektrosztatikus kölcsönhatásnak köszönhetően, vagyis heterokoaguláció során alakul ki: a negatív töltésű grafén-oxid lamellák

között helyezkednek el a pozitív felületi töltéssel rendelkező magnetit és nikkelferit részecskék (7. ábra). A tumoros sejtekre jellemző pH~6,5 érték beállítása NaOH vagy HCl hozzáadásával történt a koagulációs kinetikai és mágneses hipertermiás mérések esetében is.

4.2. Transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM)

A transzmissziós elektronmikroszkóp felépítése hasonló a közönséges fénymikroszkópéhoz, a fényforrást azonban az elektronsugarat szolgáltató elektronágyú, az optikai lencsét pedig elektromágneses lencsék helyettesítik. Az elektronforrás rendszerint volfrám izzószál vagy lantán-hexaborid (LaB₆) kristály. Az elektronsugár zavartalan (ütközés és abszorpció nélküli) terjedésének biztosításához a vizsgálatot vákuumban kell végezni. A TEM-ben az 50 keV-nál nagyobb, leggyakrabban a 100-400 keV tartományba eső energiájú elektron hullámokat alkalmaznak, bár léteznek TEM-ek egészen 3 MeV-ig. A vizsgálható maximális mintavastagság általában 200 nm, nagyfelbontású vizsgálatoknál pedig 10 nm.

A transzmissziós elektronmikroszkópban az elektronoptikai kép az elektronoknak a szilárd test atommagjain való rugalmas szóródását, illetve elhajlását követően jön létre. A szóródó elektronok idézik elő a fáziskontrasztot. Kristályos anyagok esetében a szóródás irányai a kristályszerkezetre jellemzően meghatározottak. Egyes elektronok abszorbeálódhatnak is a mintaréteg vastagságától és összetételétől függően, ez a jelenség okozza az amplitúdó kontrasztot.

A kristályos anyagokra jellemző diffrakciós kontrasztot létrehozó elektronok szóródását a Bragg-egyenlet (1) írja le. Az eltérített elektronokat a kontrasztblende távol tartja a képtől, emiatt a kontrasztot kiváltó hiányként jelennek meg a diffrakciós ábrán.

A TEM teljesítőképességének legfontosabb jellemzője a felbontóképessége (3), amelyet a hullámhosszúság és az objektív lencse nyíláshibája határoz meg:

$$\delta_{elm} = 0,5\sqrt[4]{(\lambda^3 C)} \quad (3)$$

ahol δ_{elm} a felbontóképesség, λ a hullámhossz és C az objektív lencse nyíláshiba állandója.

A mikroszkóppal végzett vizsgálatok során a nagy hígítású mintákat szénnel bevont rézhálóra, vagyis grid-re cseppentik, majd levegőn beszárítják és elkészítik a szükséges képeket. Ezzel a módszerrel információt kapunk a nanorészecskék méretéről és azok eloszlásáról. A TEM felvételek alkalmasak a teljes részecskeméret meghatározására, így azt a röntgendiffrakciós mérésekből a Scherrer-egyenlettel meghatározott kristallitmérethez

viszonyítva számítható a részecskék felületén elhelyezkedő nemkristályos (röntgenamorf) réteg vastagsága.

A primer részecskeméret meghatározásához a nanorészecskéket tartalmazó híg szolokból szénnel bevont rézgridekre cseppentettünk, majd megszáritottuk. A minták vizsgálata az SZTE Anatómiai és Patológiai Tanszék Elektronmikroszkópos Laboratóriumában lévő Jeol JEM-1400+ műszerrel (JEOL Ltd., Japán) 80 kV gyorsítófeszültség alkalmazásával, az eredményként kapott felvételeket elemzése pedig a JMicroVision 1.2.7. verziójú szoftver segítségével történt, legalább 100 részecske analízisével.

4.3. Dinamikus fényszórásmérés (DLS)

A dinamikus fényszórásmérés (*dynamic light scattering*, DLS) során a diszpergált nanorészecskékről szórt fény intenzitásának időbeli változását vizsgáljuk, melyből meghatározható a részecskék hidrodinamikai átmérője és a méreteloszlása.

A mérés alapját a Brown-mozgás hatására létrejövő részecskediffúzió jelenti. A részecskék állandó mozgása miatt egy adott térrész esetében a szórt fény intenzitása fluktuál. Mivel a Brown-mozgás függ a részecskemérettől, így az intenzitás fluktuációjának sebességbeli változását is az határozza meg, hogy milyen méretű részecskén szóródik a beeső fény. Ha egy megfigyelt kicsiny térrészben, θ szögnél, egy kezdeti t , majd $t+\tau$ időpontban detektált jeleket összehasonlítjuk, akkor nyilvánvaló lesz, hogy az intenzitások különböznek. Ennek az az oka, hogy a térrészben a diffundáló részecskék száma és pozíciója folyamatosan változik. A DLS mérések során a vizes közegben diffúziós mozgást végző részecskék által szórt fény intenzitásának idő szerinti korrelációs függvényét méri a műszer. Ha vesszük ennek a függvénynek az autokorrelációs függvényét, akkor azt normálva megkapjuk az $g^{(2)}(\tau, \theta)$ intenzitás-intenzitás autokorrelációs függvényt (4):

$$g^{(2)}(\tau, \theta) = \frac{\langle I(t)I(t+\tau) \rangle}{\langle I(t) \rangle^2} = 1 + \beta e^{-2\Gamma\tau} \quad (4)$$

ahol β a berendezéstől függő faktor, Γ pedig a relaxációs időállandó reciproka.

$$\Gamma = Dq^2 \quad (5)$$

ahol D a diffúziós állandó, q pedig a szórási hullámszám, amely a következő módon számítható:

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} n_0 \sin \frac{\theta}{2} \quad (6)$$

Az (4), (5) és (6) egyenletek alapján megadható a hidrodinamikai sugár (R_H):

$$R_H = \frac{kT}{6\pi\eta D} \quad (7)$$

ahol T a hőmérséklet, k a Boltzmann állandó és η a közeg viszkozitása.

A szilárd részecskék felületén ionok adszorpciójával, vagy felületi disszociációval elektromos kettősréteg alakul ki, melynek belső, állandó rétegét (Stern-réteg) a közvetlenül adszorbeálódó ionok alkotják. Az ellenionok az elektrosztatikus vonzás következtében a felület közelében kialakítanak egy diffúz szerkezetű külső réteget (Gouy-Chapman réteg). A felület a potenciálmeghatározó ionokkal azonos töltésselőjelű ko-ionokat taszítja. A diszpergált részecskék vizes közegben való elmozdulásának hatására a diffúz kettősréteg elhasad. A hasadási sík és a közeg belseje közötti potenciálkülönbség a zéta-potenciál (ζ), vagy elektrokinetikai potenciál. Híg elektrolit oldatokban ez a potenciálkülönbség mérhető, az egymáshoz képest elmozduló folyadék és szilárd fázis között.

A kísérleti munka során a mérések a Zetasizer NanoZS (Malvern) dinamikus fényszórásmérő berendezéssel történtek, melyben a korrelátor-egység folyamatosan végzi az adatok gyűjtését és feldolgozását. A műszer fényforrása egy 4 mW teljesítményű, He-Ne lézer ($\lambda = 633 \text{ nm}$) a szórt fény detektálása 173° -nál (*backscattering mode*) történik. A minták jellemzésére a műszer által számított, úgynevezett átlagos hidrodinamikai átmérő (Z-Ave) szolgáltat pontos adatokat, de az intenzitás, térfogat, illetve szám szerinti méreteloszlás is meghatározható. A zéta-potenciál mérése szintén ugyanezzel a műszerrel lehetséges ELS (*electrophoretic light scattering*) módszerrel.

4.4. Mágneses hipertermia

A hipertermia olyan daganatkezelési módszer, amely a szövetek melegítését jelenti valamilyen külső hőforrás felhasználásával. Az ilyen típusú eljárások lehetnek az egész testre kiterjedők, azaz regionálisak vagy egy adott területre koncentráltak, tehát lokálisak. A célzott sejtekben a hőmérséklet növelésére több módszer is lehetséges, például a diffúzió útján történő hőbevitel (vízfürdő segítségével), illetve a mikrohullám vagy infravörös-sugárzás útján történő melegítés. Hipertermiás eljárásokat jelenleg kiegészítő kezelésként alkalmaznak az onkológiában kemoterápia és sugárkezelés mellett.

A mágneses hipertermia alapja, hogy a tumorsejtekbe injektált szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék (SPION-ok) váltakozó mágneses térrel kölcsönhatásba kerülve hőt termelnek. Mivel a tumorsejtek érzékenyebbek a hőmérsékletemelkedésre, mint az egészségesek, ez a

módszer lehetőséget nyújt a rákos sejtek elpusztítására, úgy, hogy az egészséges szövetek a terápia során nem szenvednek jelentősebb károsodást.

A váltakozó mágneses térben a mágneses részecskék momentumai a térnek megfelelő irányba állnak be, majd a mágneses tér megszűntekor a részecskék relaxációja következik be. Ez utóbbi kétféle módon történhet: vagy a részecskén belüli mágneses momentum fordul el a külső mágneses tér irányába (Néel-relaxáció), vagy maga az egész részecske mozdul el (Brown-relaxáció), a közeggel való súrlódása révén pedig hőt termel. Ezek közül a Néel relaxáció exponenciálisan, a Brown relaxáció pedig lineárisan függ a hőmérséklettől. A két relaxációs idő (τ_N és τ_B) reciprokok összege adja a kombinált relaxációs időt (τ). Mindkét relaxációs idő függ a részecskemérettől és részecskegeometriától is.

Az adott frekvenciájú és térerősségű mágneses tér létrehozása a mérések során a NanoTherics cég által gyártott MagneTherm™ műszerkaszkád segítségével történt, amely a központi MagneTherm egység mellett egy oszcilloszkópból, egy jelgenerátorból és egy egyenáramú feszültségforrásból áll. A központi MagneTherm egységet egy 9 vagy 17 menetszámú tekercs és az adott kapacitású kondenzátor alkotja. A feszültségforrásból érkező egyenáramot a jelgenerátor váltakozó árammá konvertálja a beállított (kHz egységekben megadott) frekvenciaértéknek megfelelően. A váltakozó áram ezután a MagneTherm egység tekercsében indukálódik. Az oszcilloszkóp segítségével nyomon követhetjük a váltóáram V egységekben megadott feszültségét egy periodikus szinusz jel formájában. A jel egy periódusának amplitúdóját V_{p-p} -nek (Peak-to-Peak Voltage) nevezzük. Ennek nagyságától és az alkalmazott kondenzátor-tekercs pár tulajdonságaitól lineárisan függ a mágneses indukció (mT egységekben megadott) nagysága. A váltakozó mágneses tér térerősségének pontos beállításához ismernünk kell a maximális V_{p-p} -értéket, amelyet a tekercs menetszámának, illetve a kondenzátor tulajdonságainak függvényében tudunk kiszámolni. A mágneses hipertermiás mérések eredménye a vizsgált részecskék anyagi (mágneses) tulajdonságai mellett a mágneses indukciótól, valamint a beállított frekvenciaértéktől is függ. Ahhoz, hogy a MagneTherm egységbe az adott kondenzátor-tekercs párra jellemző lehető legnagyobb (amper egységekben megadott) erősségű áram érkezzon, az úgynevezett rezonáns frekvenciára kell hangolnunk a jelgenerátor-feszültségegység párt. A rezonáns frekvencia beállításához a MagneTherm készülékhez tartozó használati útmutatóban megadott közelítő értékek nyújtanak segítséget. A frekvenciaérték növelésével az egyenáram erőssége – amely az egyenfeszültségforrás kijelzőjén keresztül követhető nyomon – a rezonáns frekvenciának megfelelő maximum pontig növekszik, majd csökkenni kezd. Nagyon fontos, hogy a mérések mindig a rezonáns frekvenciánál történjenek, mivel ettől, valamint a V_{p-p} -értéktől függ a mágneses térerősség.

Annak megfelelően, hogy a méréseket milyen térerősség és frekvencia mellett szeretnénk elvégezni, a megfelelő tekercset és kondenzátort kell kiválasztanunk. A különböző kondenzátor-tekercs párokra jellemző rezonáns frekvencia mellett a feszültség- és térerősséértékek - meghatározott toleranciahatáraikkal együtt - a MagneTherm használati útmutatójában feltüntetett táblázatban vannak összefoglalva.

A műszerkaszkád használatakor szintén az útmutatóban szereplő előírásokat kell betartanunk. Ezek közül az egyik legfontosabb, hogy a bekapcsolást, valamint a beállítások esetleges módosítását (például a V_{p-p} érték változtatását) követően 20-25 percet várunk kell a mérések megkezdése előtt a hőmérsékleti, valamint elektronikai egyensúly beálltához. A MagneTherm egység teljes működési ideje alatt szükség van a készülék folyamatos hűtésére a tekercs belsejébe vezetett hűtővíz segítségével.

A mágneses hipertermiás mérések során a különböző nanorészecskék hőtermelő tulajdonságai a mérendő minták koncentrációjától, a beállított rezonanciafrekvencia értékétől és a váltakozó mágneses tér erősségétől függenek. A hőmérsékletváltozás mérése egy, a mintába merülő, réz-konstantán termoelem segítségével történt. A hőmérséklet idő függvényében történő változásának nyomon követése számítógépen keresztül lehetséges, amelyhez a termoelemszál egy USB analóg-digitális átalakítón keresztül csatlakozik. A mért adatok leképezésére a *Termocouple-Thermometer* nevű program alkalmazható. A termoelemhez tartozó szoftvert a Veszprémi Pannon Egyetem munkatársai fejlesztették.

A méréseknél nagyon fontos a vizsgált szolok koncentrációjának kiválasztása. Ha a koncentráció túl nagy, előfordulhat, hogy az egyes részecskék csökkentik egymás hőtermelő képességét, mivel nem tudnak szabadon mozogni, ha pedig túl kicsi, a termelt hő eloszlik a környezetben, nem detektálható megfelelően. Olyan koncentrációt érdemes kiválasztani, amely esetében a hőtermelés lineárisan függ a mintában jelenlévő részecskék mennyiségétől – a vizsgált minták esetében ez a korábbi tapasztalatok alapján magnetitre, illetve nikkel-ferritre nézve 5 g/L, grafit-oxidra pedig 0,5 és 1 g/L volt.

A mérésekhez használt mintáknál PEGMA-AA és PAM polimerrel való borítást alkalmaztunk, pH~6,5 mellett. Az 1 ml szuszpenziót tartalmazó mintatartókat egy hungarocellből készült hengerben tudjuk a készülékbe behelyezni, úgy, hogy a hengerbe felülről bevezetett termoelem körülbelül a szuszpenzió közepébe érjen. A minták hőtermelésének mérése ezután a MagneTherm egységbe helyezve 5 percen keresztül történt, különböző frekvenciaértékeken és közelítőleg azonos térerősség mellett az egyes nanokompozitok hőtermelő képességének összehasonlításához. Az ennek megfelelő

körülmények a kondenzátorok cseréjével, illetve a V_{p-p} érték módosításával érhetők el (1. táblázat).

Tekercs menetszáma	Kondenzátor	Feszültség (V_{p-p} , V)	Frekvencia (f, kHz)	Mágneses indukció (B, mT)
17	B22	2500	328,8	17,16
	A88	1200	164,3	16,47
	A200	800	109,4	16,45

1. táblázat A mérés során használt kondenzátorok a hozzájuk tartozó feszültség, frekvencia és mágneses indukció értékekkel (forrás: NanoTherics MagneTherm)

A hipertermiás mérések során a nanoszolok hőtermelésének jellemzésére az ún. SAR (*specific absorption rate*) értéket (8) használjuk, amely az adott időegység alatt produkált hőmérsékletváltozást vonatkoztatja a mágneses anyag tömegére.

$$SAR = \frac{c_{v\acute{z}} \cdot m_{minta}}{m_{magnetit, ferrit}} \left(\frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \quad (8)$$

ahol $c_{v\acute{z}}$ a víz hőkapacitása (4,186 J/Kg), m_{minta} a bemért minta tömege, $m_{magnetit, ferrit}$ a mintában levő magnetit, illetve nikkelferrit tömege, a $\Delta T / \Delta t$ - hányados pedig a hőmérsékletváltozás-idő függvény (melegedési görbe) kezdeti szakaszának meredeksége (első differenciálhányadosa). A SAR érték mértékegysége W/g, a kutatások során olyan rendszerek előállítása a cél, amelyek SAR-értéke minél magasabb, így a szükséges kezelési idő sokkal rövidebbnek tervezhető.

A SAR érték mellett szokás megadni a szuszpenziók ILP (*intrinsic loss power*, belső veszteség) értékét (9) is. Az ILP és SAR értékek valójában nem mások, mint a mágneses folyadékokban nem adiabatikus rendszerben mért kalorimetriás jellemzői.

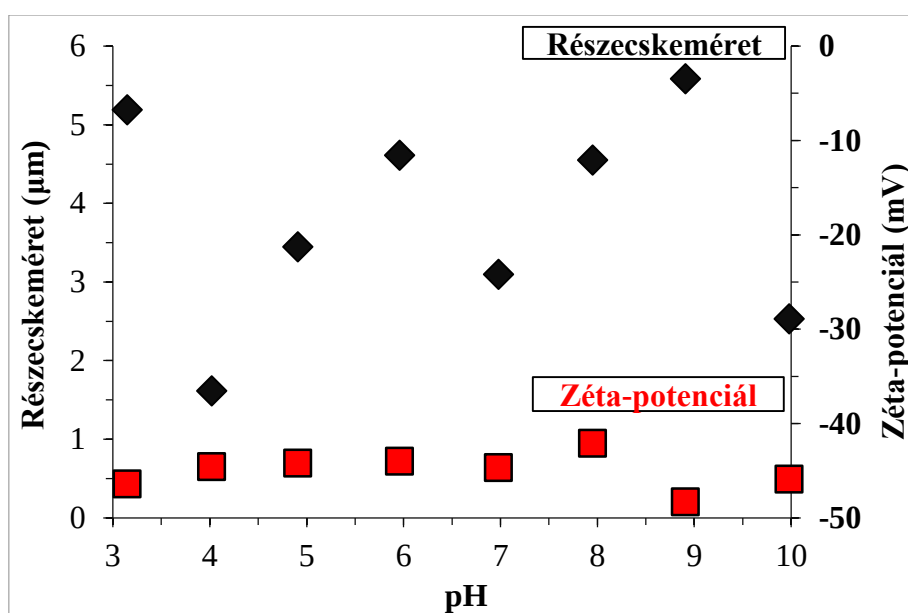
$$ILP = \frac{SAR}{f H^2} \quad (9)$$

ahol f a frekvencia (kHz), H a mágneses tér erőssége (kA/m).

5. Kísérleti eredmények bemutatása és értékelése

5.1. Nanokompozitok kolloidstabilitása

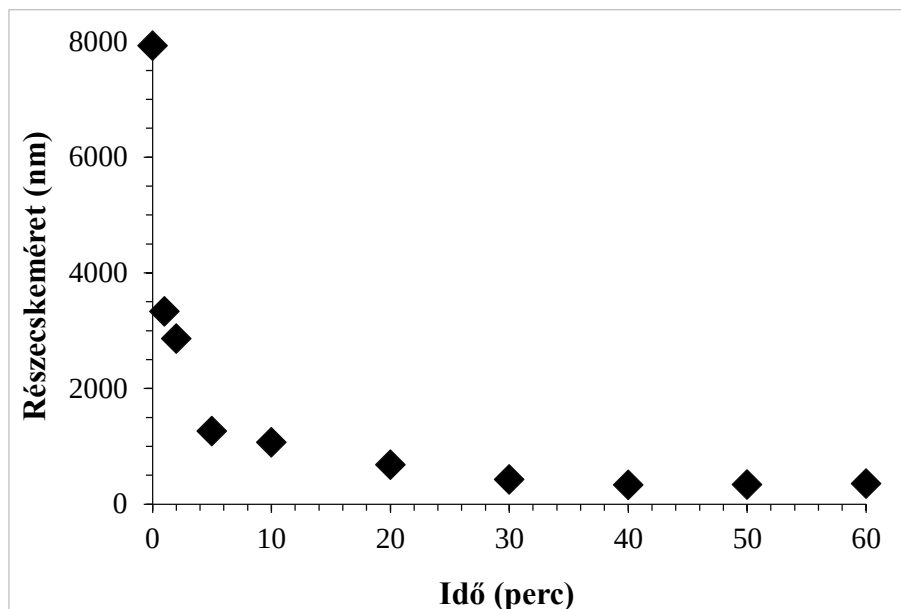
Az orvosbiológiai alkalmazhatóság egyik feltétele a nanokompozitok esetében a kolloidstabilitás megőrzése, amelyet a grafit-oxidra és a mágneses nanorészecskékre vonatkozóan is biztosítani kell. A grafit-oxid szintézise során nagyméretű összefüggő grafénrétegek alakulnak ki, amelyek híg vizes oldatban szemmel láthatóan gyorsan ülepednek. Az egyes grafénlamellák mérete meglehetősen széles tartományban változik, felületi töltésük jellemzően negatív (8. ábra).



8. ábra Grafit-oxid esetében mért zéta-potenciál és részecskeméret értékek különböző pH mellett (0,01 g/L GO és 10 mM NaCl-koncentráció)

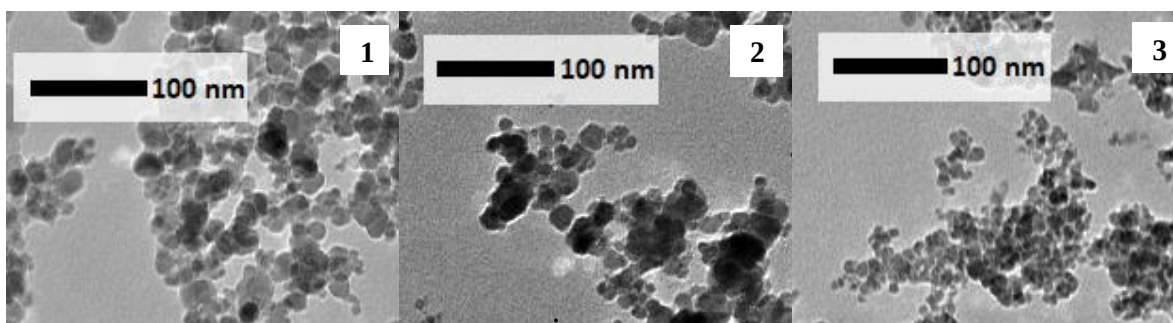
A stabilitás mellett az emberi szervezetben való alkalmazhatóság szempontjából is fontos a grafénlamellák méretének optimalizálása, enélkül ugyanis akár az erek elzáródásához is vezethetnek. Különösen igaz ez a hajszálerek esetében, amelyeknek átlagos átmérője 8-10 μm. A kompozitképzés szempontjából előnyösebbek tehát a minél kisebb méretű lamellák, amelyek a grafit-oxid szuszpenzióból ultrahangos kezelés segítségével állíthatók elő. Ez a módszer a grafénlamellák méretének megfelelő mértékű homogenitását is biztosítja, lehetővé téve a kompozitok pontos jellemzését. A kísérleti munkához használt grafit-oxid a nanokompozitok előállítását megelőzően 40 perces ultrahangozáson esett át, amelynek során a DLS mérésekkel követett átlagos hidrodinamikai átmérő 300 nm-re (± 20 nm) csökkent (9. ábra). Hosszabb ideig tartó ultrahangozást követően az átlagos részecskeméretben nem volt megfigyelhető további

változás. Az így kapott grafénlamellák mérete a későbbi vizsgálatok alapján megfelelőnek bizonyult a kívánt kolloidstabilitás eléréséhez, valamint arra is következtethetünk, hogy nagy valószínűséggel biztonságosan alkalmazható az élő szervezetben.



9. ábra Méretcsökkenés az ultrahangozás során GO-szuszpenzió esetében (0,01 g/L GO és 10 mM NaCl-koncentráció mellett)

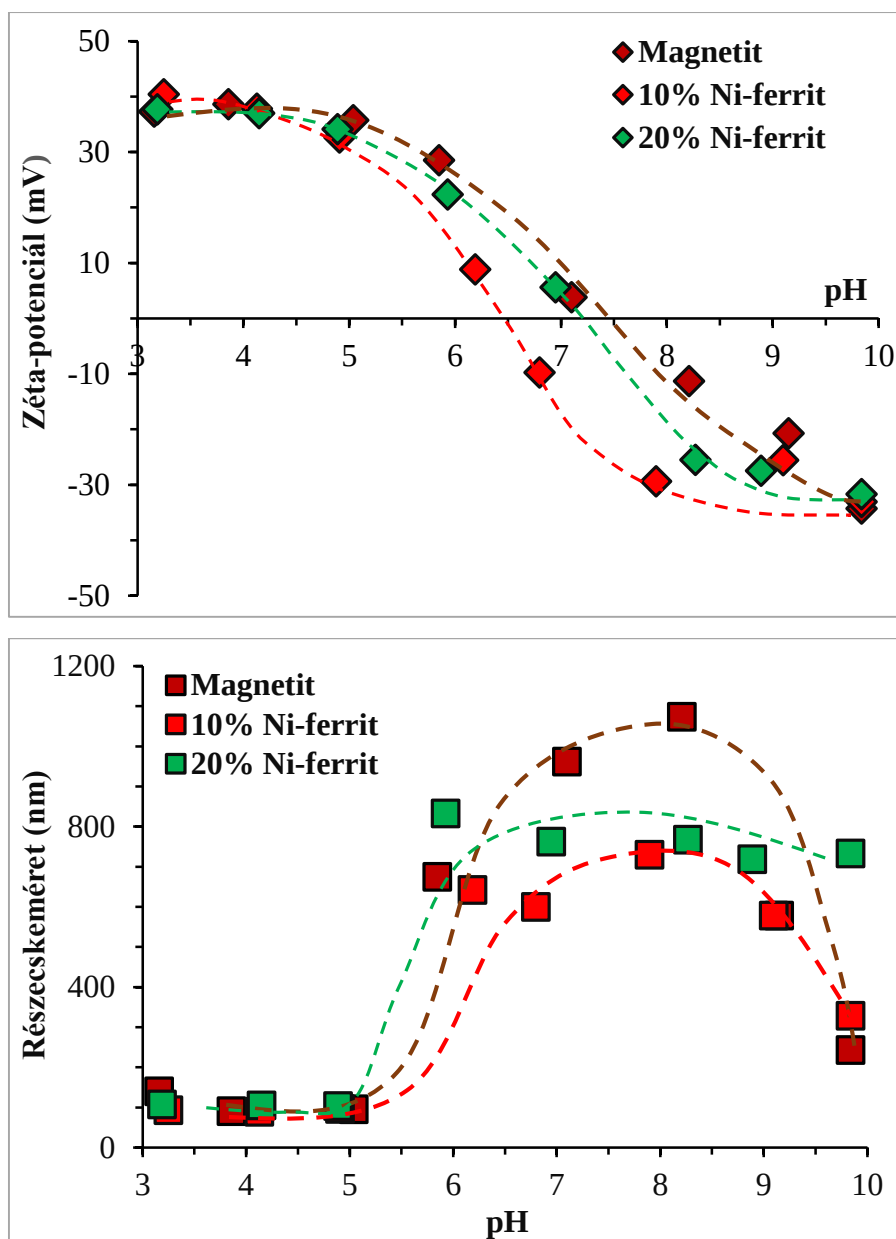
A nanokompozitok előállításához magnetit, illetve Ni^{2+} -ionokat 10% és 20%-ban tartalmazó nikkelferriteket használtunk, amelyeknek eltérő tulajdonságaik a róluk készült TEM-felvételeken is jól látszanak (10. ábra). Megfigyelhető, hogy a magnetit nanorészecskék jó megközelítéssel gömb alakúak, míg a nikkelferritek esetében a nikkelmennyiség arányának növekedésével a részecskék alakja egyre inkább csonkított hexaéderre emlékeztet. A magnetit és a nikkelferritek spinel szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálatok is megerősítették.



10. ábra TEM felvételek: 1. magnetit, 2. 10% Ni-ferrit, 3. 20% Ni-ferrit

A különböző nikkeltartalmú mágneses nanorészecskék esetében stabilitás szembontásából is eltéréseket tapasztaltunk, amelyet a mért zéta-potenciál értékek és a hidrodinamikai

átmérőnek megfelelő részecskeméretet szemléltetnek (11. ábra). Jól látható azonban, hogy pH=5 felett mindhárom esetben nagyméretű aggregátumok alakulnak ki, tehát alkalmazásuk az emberi szervezetben (pH~7,4 a vérben és pH~6,5 a tumoros sejtekben) nem lehetséges ebben a formában.

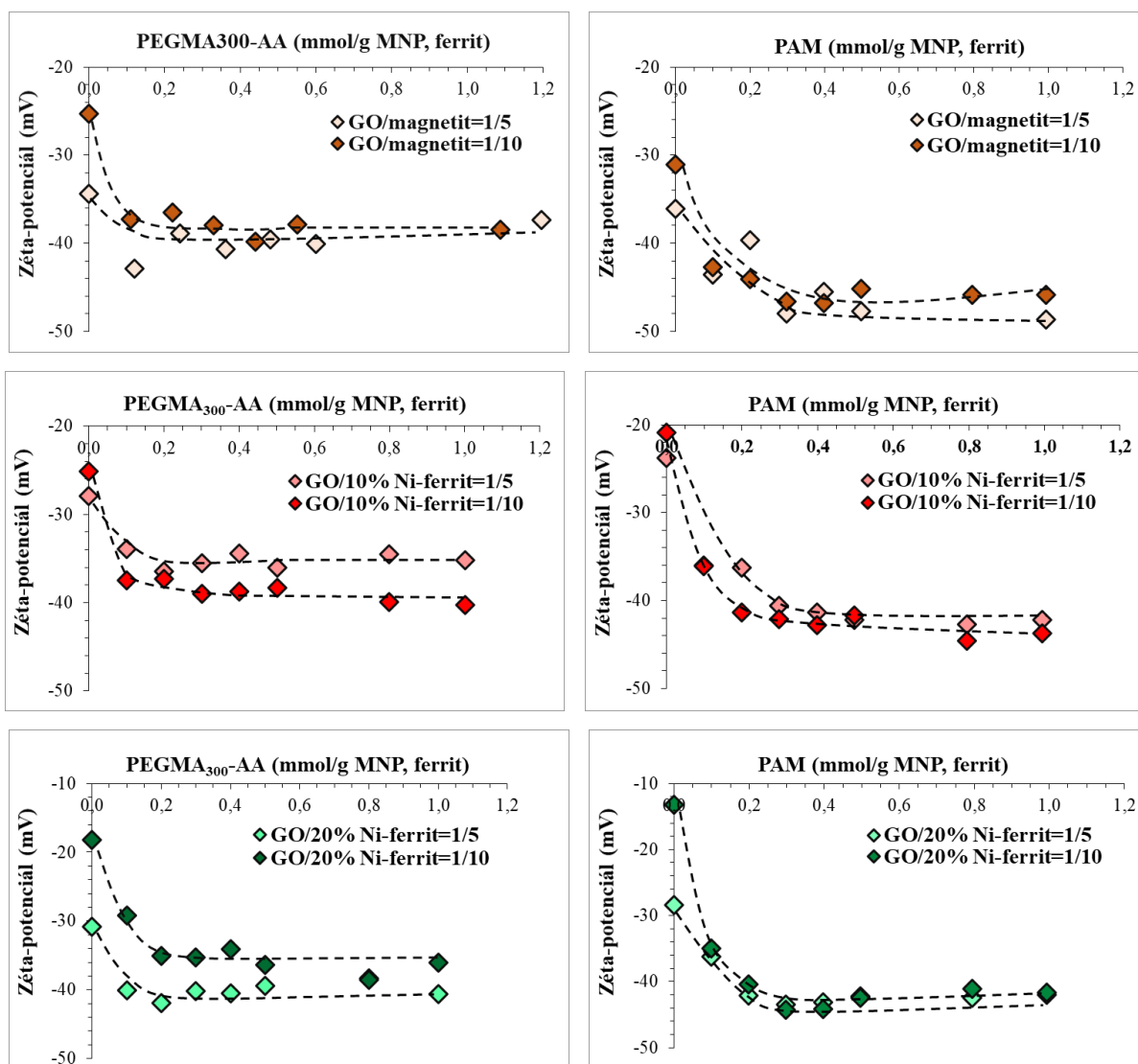


11. ábra Zéta-potenciál és részecskeméret különböző csupasz felületű mágneses nanorészecskék (0,05 g/L) esetében 10 mM NaCl-koncentráció mellett

A mágneses nanorészecskék aggregációját megakadályozó polimerek hozzáadásával elkészített nanokompozitok stabilitását szintén DLS mérések segítségével vizsgáltuk. A minták 0,05 g/L mágneses nanorészecskét, valamint 0,01g/L és 0,005g/L grafit-oxidot tartalmaztak az 1/5, illetve 1/10 tömegaránynak megfelelően, a korábbi mérésekhez hasonlóan 10 mM NaCl-

koncentráció mellett. A részecskeméret és zéta-potenciál értékek alapján 0,2-0,3 mmol/g polimerkoncentráció felett a különböző összetételű nanokompozitok már megfelelő stabilitást mutattak (12. és 13. ábra).

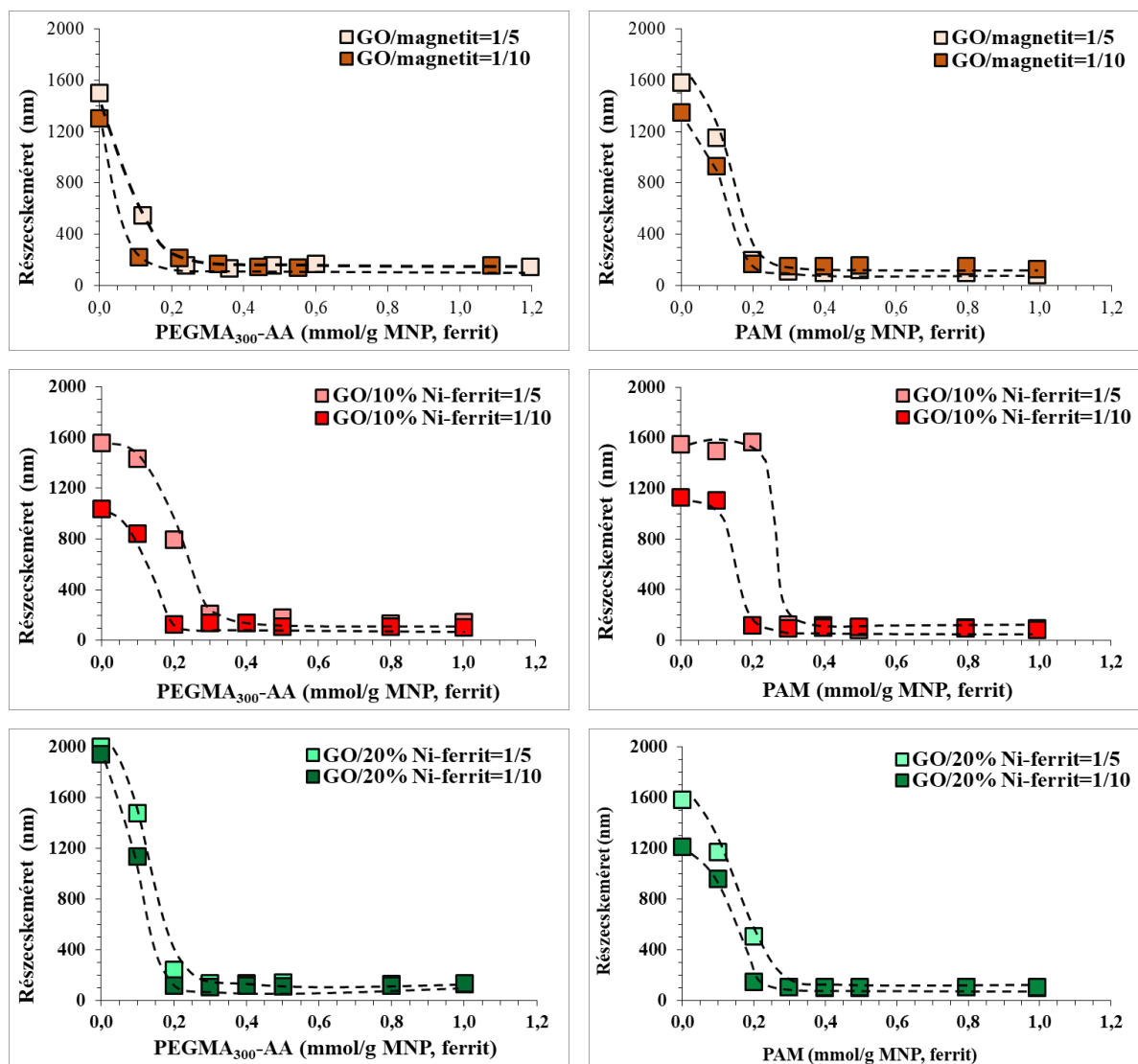
Mindkét polimer –COOH funkciós csoportok segítségével kötődik a magnetit és nikkelferrit részecskék felületéhez, a fennmaradó csoportok deprotonálódása pedig a negatív felületi töltés kialakulásáért felelős. Ezek mennyiségének növekedésével az elektrosztatikus taszítás is növekszik, amely a polimerláncok által jelentett szterikus akadály mellett hozzájárul a megfelelően kicsi hidrodinamikai átmérő, vagyis a kolloidálisan stabil részecskék létrejöttéhez. A két polimer esetében a láncszerkezet, illetve a –COOH csoportok tömegre vonatkoztatott mennyisége is eltér (PAM: 15,9 mmol/g, PEGMA: 5 mmol/g), így várható volt bizonyos különbség a részecskeméret és zéta-potenciál értékeket tekintve.



12. ábra A nanokompozitok részecskemérete a hozzáadott polimer függvényében (10 mM NaCl-koncentráció, pH=6,5)

A 12. ábrán jól látható, hogy PAM polimer alkalmazásakor a zéta-potenciál értékek negatívabb tartományban helyezkednek el. PEGMA polimerrel való felületi borítás esetén kevésbé negatív értékeket kaptunk, a kétféle kompozit-összetétel pedig jobban elkülönül egymástól a nikkel-ferritek esetében. Ez az eltérés azonban nem követi lineárisan a nikkel-tartalom növekedését.

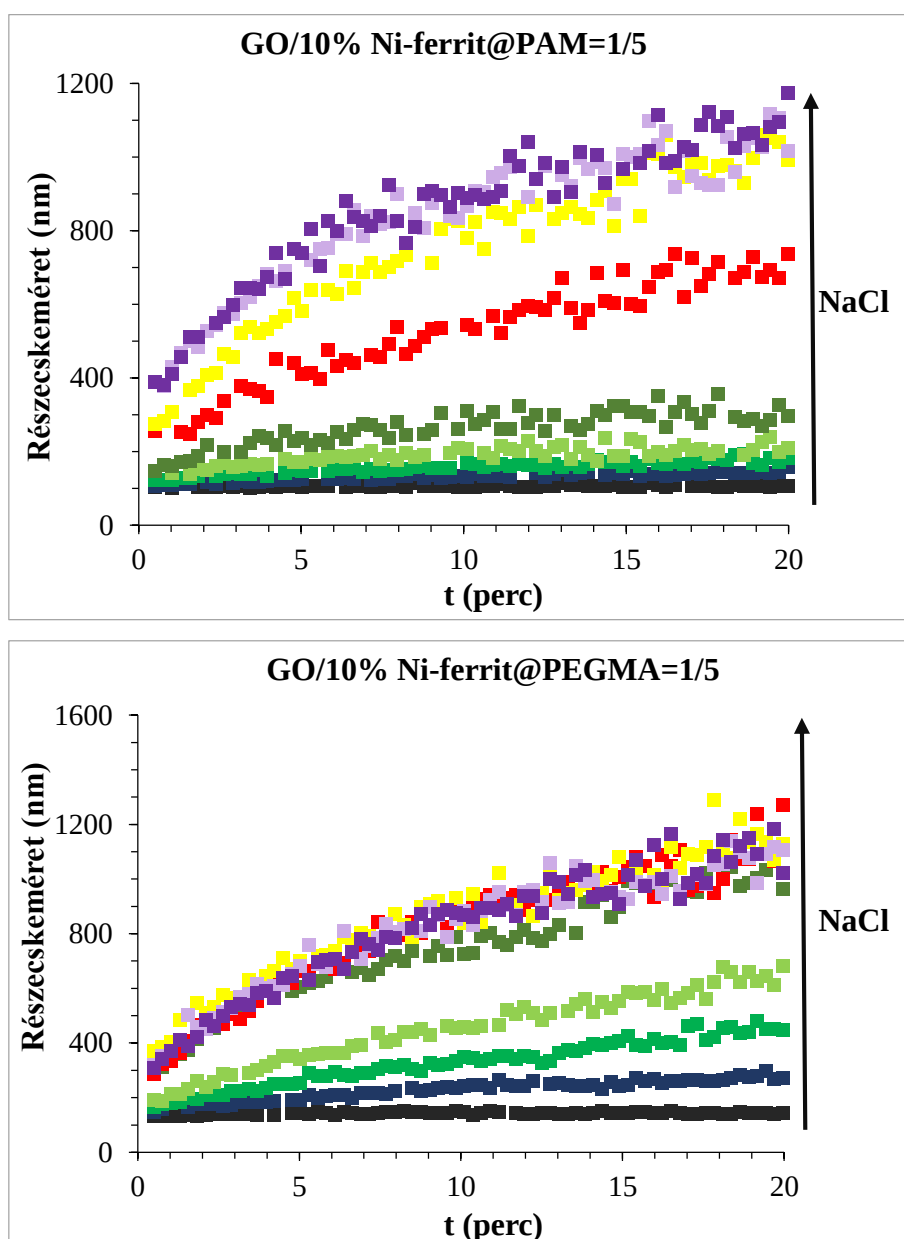
PAM polimer esetében megfigyelhető továbbá, hogy a zéta-potenciál értékek, ebből következően pedig az átlagos hidrodinamikai átmérők csökkenése (13. ábra) valamivel nagyobb koncentráció esetében következett be, az eltérés azonban kismértékű. Az eredmények alapján PAM és PEGMA polimerek segítségével is megfelelő kolloidstabilitás érhető el az egyes nanokompozitok esetében.



13. ábra A nanokompozitok részecskemérete a hozzáadott polimer függvényében (10 mM NaCl-koncentráció, pH=6,5)

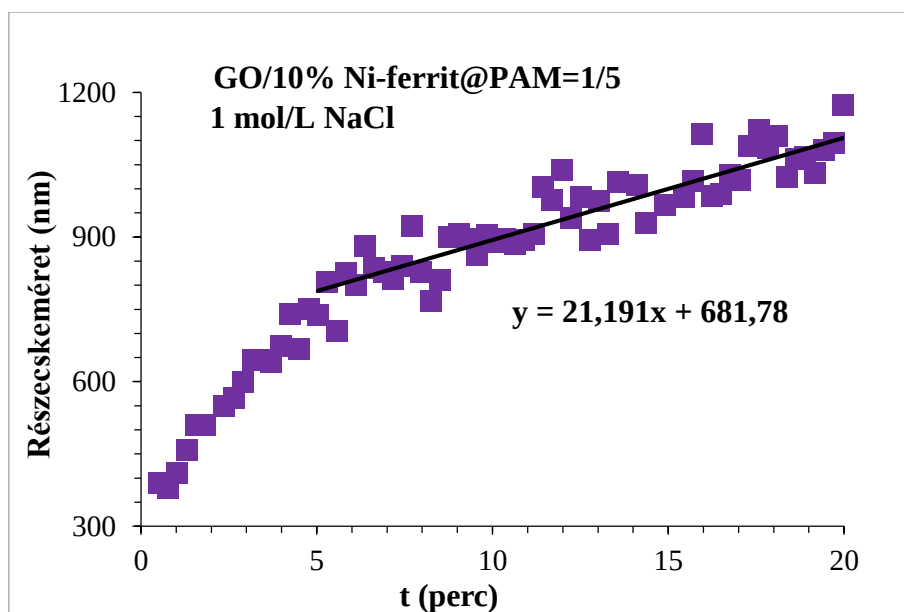
5.2. Koaguláláskinetikai mérések

Az egyes rendszerek esetében a hidrodinamikai átmérő időbeli változásának mérése szintén DLS készülék segítségével történt, pH~6,5 és növekvő sókoncentráció mellett. A magnetit, nikkel-ferrit és grafit-oxid koncentráció a korábbi DLS mérésekkel azonos volt, az elektrolitként alkalmazott NaCl mennyisége pedig 0 mol/L és 1 mol/L koncentrációk között változott. A mérések során kapott koaguláláskinetikai görbék a részecskeméret időbeni változását mutatják a különböző összetételű minták esetében (14. ábra).



14. ábra Nanokompozitoknál kapott koaguláláskinetikai görbék azonos összetétel és különböző polimerek esetén, növekvő NaCl-koncentráció mellett (pH=6,5)

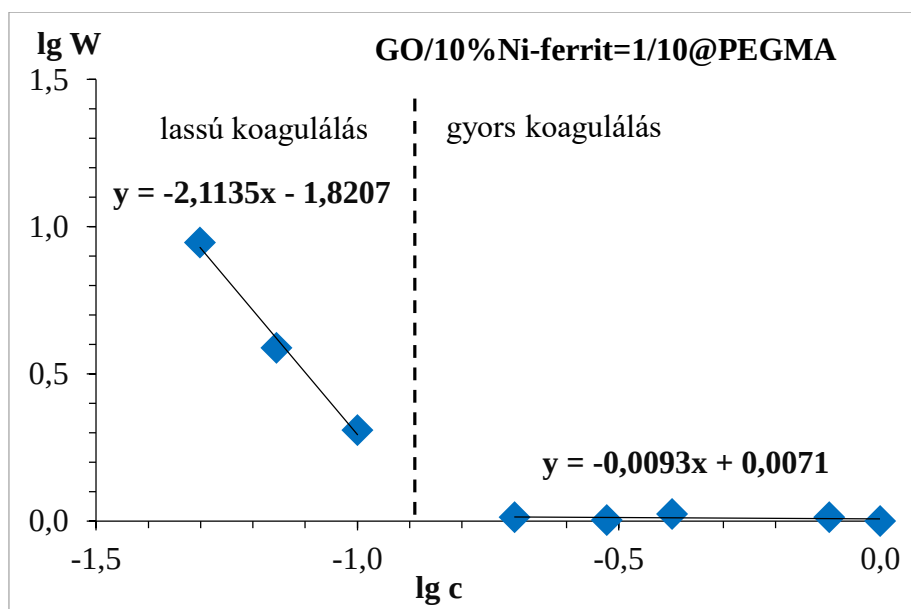
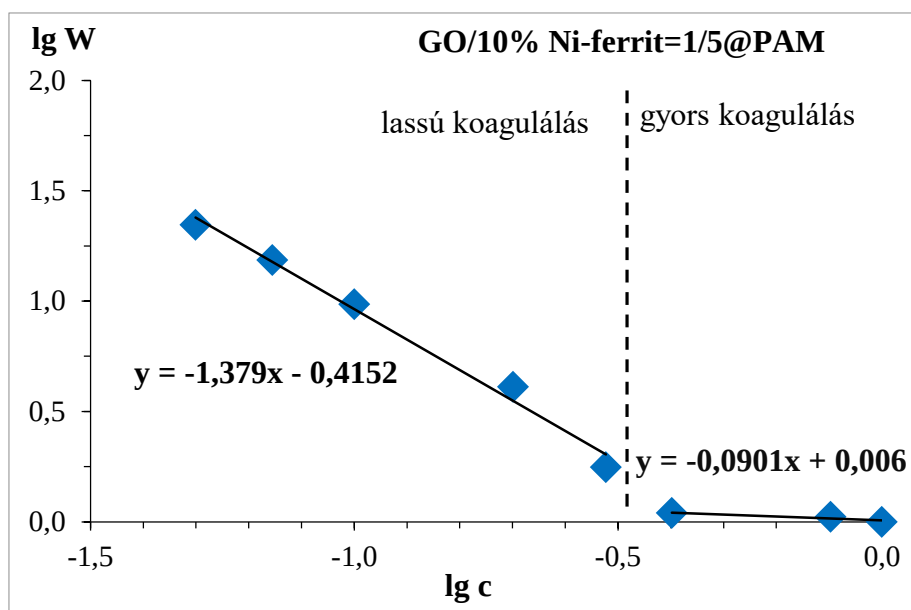
Az egyes nanokompozitok összehasonlításához szükség volt a koaguláláskinetikai görbék meredekségének meghatározására, amelyet a görbék kezdeti szakaszának elhagyásával végeztem, mivel itt a részecskeméret kezdeti gyors változása nem jellemezte pontosan a teljes, 20 perces mérések eredményeit (15. ábra).



15. ábra Példa a koaguláláskinetikai görbe meredekségének meghatározására

A kapott meredekségek az általunk használt sebességi együtthatók (k) értékeinek feleltek meg. A számolások elvégzése során a gyors koagulálási meredekségnek a legnagyobb (1 mol/L) NaCl-koncentráció mellett kapott görbe meredekségét tekintettem, ezt osztottam el többi sókoncentrációhoz tartozó görbe meredekségével, ez a hányados adta a stabilitási tényező (W) értékét.

A kritikus koagulálási elektrolitkoncentráció (CCC) értékének kiszámításához minden esetben ábrázoltam a stabilitási görbéket, vagyis a $\lg W$ értékeket a $\lg c$ függvényében (16. ábra). Az ilyen módon felvett pontok esetében jól elkülönültek egymástól a méret-idő függvények x-tengellyel közel párhuzamos görbéiből álló lassú, illetve az elektrolit mennyiségétől független meredekségű gyors koagulálási szakaszok. A két régió metszéspontjából számítható ki a CCC értéke.



16. ábra Példa a stabilitási görbékre, valamint a lassú és gyors koagulálási szakasz meghatározására

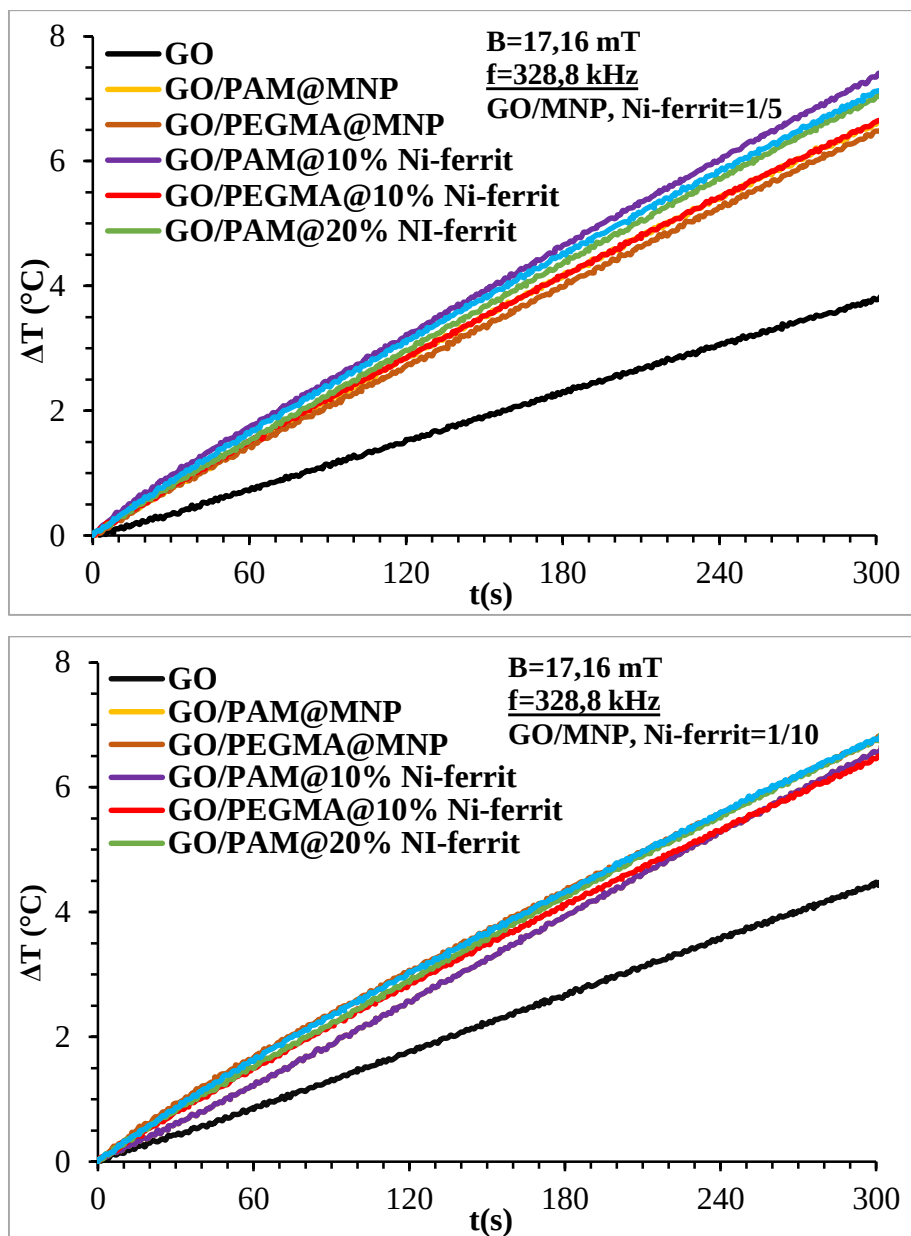
	CCC (mM)		
	Tömegarány	PEGMA-AA	PAM
GO/Magnetit	1/5	137	587
	1/10	247	580
GO/10% Ni-ferrit	1/5	135	471
	1/10	144	516
GO/20% Ni-ferrit	1/5	93,7	288
	1/10	94,4	1,2

2. táblázat Kritikus koagulálási koncentráció (CCC) a különböző összetételű nanokompozitoknál

A számítások során kapott CCC értékeket a 2. táblázat szemlélteti az egyes nanokompozitok összetételének megfelelően. A különbség jól megfigyelhető a nikkeltartalom és a felhasznált polimer szempontjából is. PEGMA-AA esetében a CCC értékek jellemzően kisebbek és az 1/10 tömegarányú kompozitok nagyobb stabilitására utalnak. PAM hozzáadásával a rendszerek sötürése jóval nagyobbnak mutatkozott (500 mM felletti), itt azonban már nem egyértelmű az 1/5 és 1/10 összetételek közötti különbség. A nikkeltartalom növelése ugyanakkor egyértelműen a CCC értékek csökkenéséhez vezetett. Sötürés szempontjából azok a nanokompozitok alkalmazhatók az élő szervezetben, amelyeknek kritikus koagulálási koncentrációja meghaladja a vére jellemző átlagos 150 mM értéket, ennek megfelelően alkalmasabbnak tűnik a PAM felhasználása, valamint a nikkeltartalom csökkentése, azonban figyelembe kell venni a mágneses hipertermiás alkalmazás szempontjából döntő szerepű hőtermelő képességet is.

5.3. A mágneses hipertermiás mérések eredményei

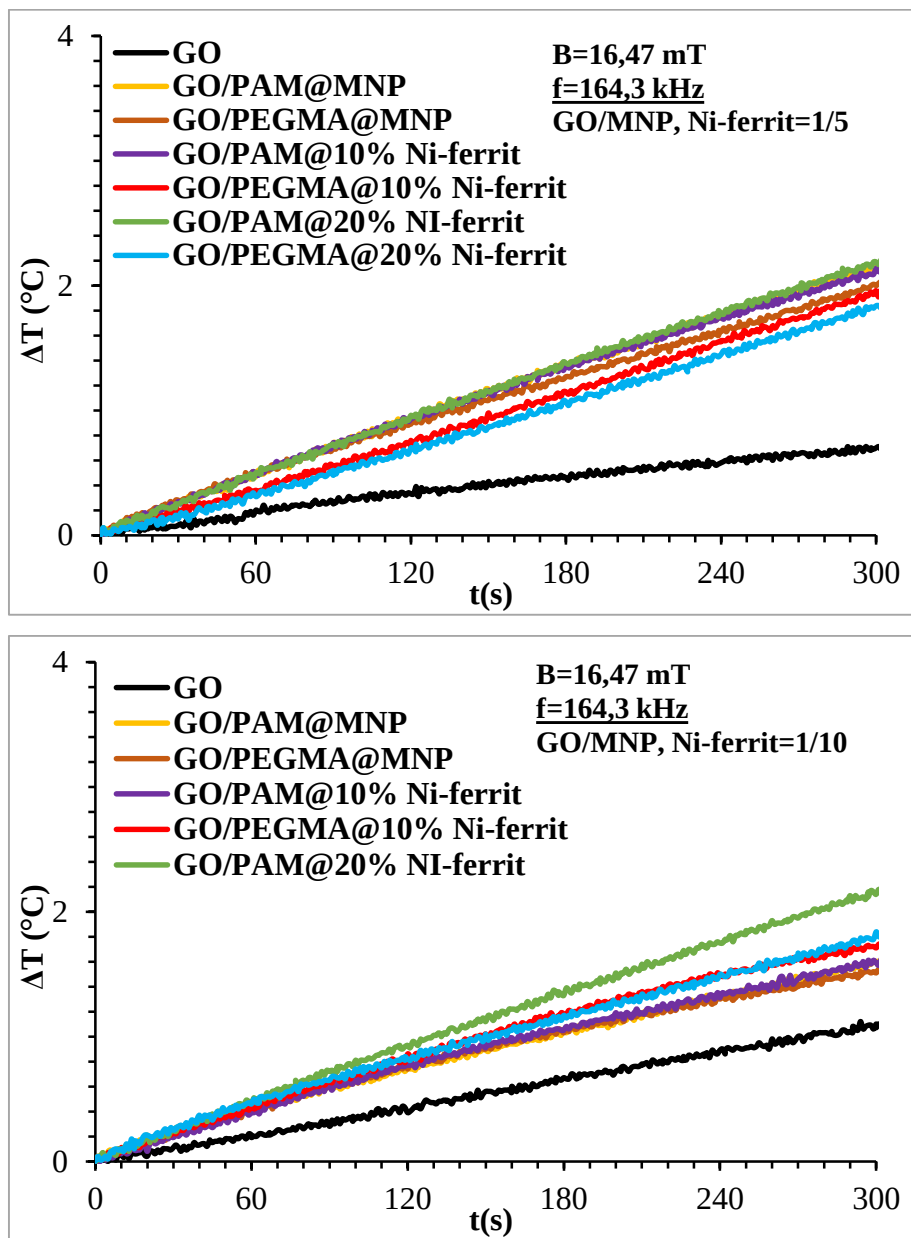
A mérésekhez mágneses nanorészecskékre nézve 5 g/L, grafit-oxidra pedig 1 és 0,5 g/L koncentrációjú minták készültek. A hozzáadott polimer mennyisége 1 mmol/g volt, a korábbiakhoz hasonlóan pH~6,5 mellett. A cél a különböző nanokompozitok hőtermelésének vizsgálata volt, közel azonos mágneses térerősség mellett, összetételtől és frekvenciától függően. A mérések kivitelezése különböző kondenzátorokkal történt.



17. ábra A különböző összetételű nanokompozitok melegedési görbéi a legmagasabb (328,8 kHz) frekvenciaérték esetében

A B22 kondenzátor esetében a maximális $V_{p-p}=2500 \text{ V}$ mellett a mágneses indukció 17,16 mT, a rezonancia-frekvencia pedig 328,8 kHz volt (17. ábra). A legnagyobb hőtermelésre ezen a frekvenciaértéken számítottunk és a mérések is ezt igazolták, a hőmérséklet-emelkedés 6,5–7,4 $^{\circ}\text{C}$ között változott. Az 1/5 tömegarányú kompozitoknál a nagyobb nikkeltartalom esetében a hőtermelő képesség is növekedni látszott, az 1/10 arányú összetétel esetében azonban nem mutatkozott jelentős különbség a csak magnetitet és a nikkelt is tartalmazó szolok között. A kétféle polimer között csak a 10% nikkelt tartalmazó kompozit esetében mutatkozott jelentős különbség, PAM mellett 0,8 $^{\circ}\text{C}$ -kal magasabb hőmérséklet-emelkedés volt tapasztalható az 5 perces mérés végén.

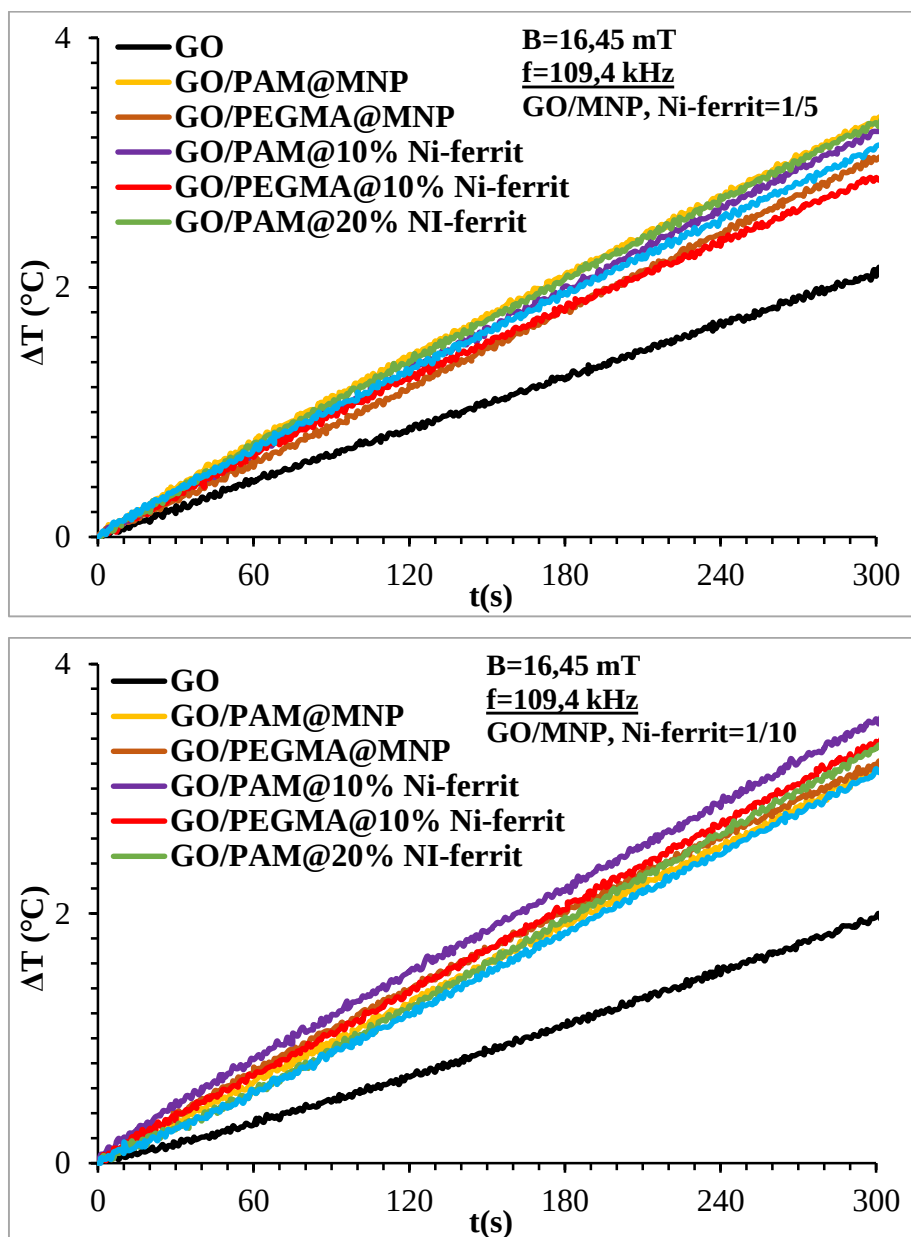
A frekvenciafüggés vizsgálatához alkalmazott másik kondenzátor, az A88 esetében a beállított $V_{p-p}=1200$ V értéknél a mágneses indukció 16,47 mT volt, a rezonancia-frekvencia pedig 164,3 kHz volt (18. ábra).



18. ábra A különböző összetételű nanokompozitok melegedési görbéi 164,3 kHz frekvenciaérték esetében

Ennél az alacsonyabb frekvenciánál kapott melegedési görbék esetében csak minimális különbség látható az átlagosan 2°C-os hőmérséklet-változásban. A nikkeltartalomtól szinte független a hőtermelés, a PAM polimerrel borított mágneses nanorészecskéket tartalmazó kompozitoknál viszont itt is megfigyelhető a nagyobb hőmérséklet-emelkedés.

A harmadikként használt A200 kondenzátor esetében a beállított $V_{p-p}=800$ V értéknél a mágneses indukció 16,45 mT volt, a rezonancia-frekvencia pedig 109,4 kHz volt (19. ábra).



19. ábra A különböző összetételű nanokompozitok melegedési görbéi 109,4 kHz frekvenciaérték esetében

Meglepő módon a legkisebb frekvenciaértéknél mért hőmérséklet-emelkedések nagyobbak mutatkoztak, mint a korábbi, 164,3 kHz esetében, arra utalva, hogy a hőtermelő képesség a frekvencia növekedésével nem lineárisan változik, hanem minimumot mutat. Ennek vizsgálata további méréseket igényel, azonos és eltérő frekvenciák mellett is. A kapott értékek 2,9–3,8°C között változtak, és a korábbi adatokhoz hasonlóan itt is egyedül a felületmódosításhoz használt anyagok között mutatkozott nagyobb eltérés, PAM esetén szintén nagyobb hőtermelést

produkálva (3. táblázat). Mindhárom esetben megfigyelhető, hogy azok a minták esetében is történik bizonyos fokú hőmérsékletemelkedés, amelyek csak grafit oxidot tartalmaznak. Ez annak köszönhető, hogy a grafit oxidációja nem teljes, így elektromos vezetőképességét sem veszíti el teljesen. A GO redukciójával ez a hatás fokozható.

		ΔT (°C)					
		17,2 mT		16,5 mT		16,5 mT	
		329 kHz		164 kHz		109 kHz	
		PEGMA	PAM	PEGMA	PAM	PEGMA	PAM
1/5	GO	3,8		0,7		1,9	
	GO/MNP	6,5	6,6	2,0	2,2	3,0	3,3
	GO/10% Ni	6,6	7,4	1,9	2,1	2,9	3,3
	GO/20% Ni	7,1	7,0	1,8	2,2	3,1	3,3
1/10	GO	4,5		1,1		2,1	
	GO/MNP	6,8	6,6	1,5	1,6	3,2	3,2
	GO/10% Ni	6,5	6,7	1,7	1,6	3,4	3,5
	GO/20% Ni	6,8	6,7	1,8	2,2	3,1	3,8

3. táblázat Az öt perc elteltével mért hőmérséklet-változások összehasonlítása

A hőtermelő képesség számszerű jellemzésére szolgáló SAR (*specific absorption rate* - fajlagos elnyelés) értékek a 4. táblázatban szerepelnek.

			SAR (W/g)		
			B=17,2 mT	B=16,5 mT	B=16,5 mT
			f=329 kHz	f=164 kHz	f=109 kHz
1/10	GO		12,6	3,4	5,1
	PAM	GO/MNP	18,4	4,5	8,8
		GO/10% Ni-ferrit	18,8	5,8	10,0
		GO/20% Ni-ferrit	18,7	6,8	9,0
	PEGMA-AA	GO/MNP	20,3	4,9	9,3
		GO/10% Ni-ferrit	19,9	6,2	9,2
		GO/20% Ni-ferrit	20,0	5,4	8,3
1/5	GO		10,7	2,2	5,6
	PAM	GO/MNP	19,7	5,7	9,6
		GO/10% Ni-ferrit	20,6	6,4	9,8
		GO/20% Ni-ferrit	20,0	5,9	9,1
	PEGMA-AA	GO/MNP	18,0	5,9	7,7
		GO/10% Ni-ferrit	18,9	6,0	8,2
		GO/20% Ni-ferrit	20,4	5,0	9,2

4. táblázat Különböző frekvencia és összetétel mellett meghatározott SAR értékek

Az SAR értékek kiszámításához a melegedési görbéket jellemző meredekség megadása szükséges, ez az érték azonban nem minden esetben egyértelmű – megfigyelhető, hogy bizonyos esetekben a kezdeti meredekség nagyobb vagy éppen kisebb, mint a görbe további szakaszára jellemző érték. Mivel a hipertermiás mérések standardizálására még nem született megoldás, az egyes laboratóriumokban végzett kutatások eredményei között gyakori az ebből adódó különbség, amelyet igyekeztem figyelembe venni, és a mérés kezdetéhez közeli, az adott görbére lehető legjellemzőbb szakasz meredekségével számolni.

A kapott SAR adatok segítségével kiszámolt ILP (*intrinsic loss power* - belső veszteség) értékek az 5. táblázatban szerepelnek.

			ILP (nH(m ² /kg))		
			B=17,2 mT	B=16,5 mT	B=16,5 mT
			f=329 kHz	f=164 kHz	f=109 kHz
1/10	GO		0,20	0,12	0,27
	PAM	GO/MNP	0,30	0,16	0,47
		GO/10% Ni-ferrit	0,30	0,20	0,54
		GO/20% Ni-ferrit	0,30	0,24	0,49
	PEGMA-AA	GO/MNP	0,33	0,17	0,49
		GO/10% Ni-ferrit	0,32	0,22	0,49
		GO/20% Ni-ferrit	0,33	0,19	0,44
1/5	GO		0,18	0,08	0,30
	PAM	GO/MNP	0,32	0,20	0,51
		GO/10% Ni-ferrit	0,34	0,23	0,52
		GO/20% Ni-ferrit	0,33	0,20	0,49
	PEGMA-AA	GO/MNP	0,29	0,20	0,41
		GO/10% Ni-ferrit	0,31	0,21	0,44
		GO/20% Ni-ferrit	0,33	0,18	0,50

5. táblázat Különböző frekvencia és összetétel mellett meghatározott ILP értékek

A mágneses hipertermiás mérések során kapott eredmények alapján egyértelműen megállapítható, hogy a megfelelő hőtermelő képesség biztosításához elegendően magas frekvencia szükséges. Az emberi szervezet esetében maximálisan 1,1 MHz nagyság alkalmazható, azonban a sejtek esetleges károsodásának minimalizálása érdekében a kisebb frekvenciát használó eljárás kedvezőbb. A nikkeltartalom növelésével egyes esetekben az elért hőmérséklet is növekedett, viszont a jelenlegi adatok alapján nem állapítható meg egyértelmű pozitív hatás a hőtermelő képességre. A két polimer közül azonban a PAM bizonyult

kedvezőbbnek, nem csak a mágneses hipertermiás, de a koaguláláskinetikai vizsgálatok során is, így érdemes lehet a későbbiekben ezt alkalmazni, valamint további méréseket végezni a nikkeltartalom hatásának vizsgálatára.

6. Összefoglalás

A kísérleti munka során első lépésként ultrahanggal kezelt grafit-oxidból és nikkelferritet 0, 10 és 20%-ban tartalmazó magnetitsuszpenziókból állítottam elő olyan nanokompozitokat, amelyek az említett anyagokat 1/5 és 1/10 tömegarányban tartalmazták, ehhez elegendő volt a megfelelő anyagmennyiségben való összekeverésük.

Mivel a kompozitokhoz felhasznált mágneses nanorészecskék eredeti formájukban a vérben jellemző fiziológiás körülmények (pH~7,3, ~150 mM sókoncentráció) között aggregálódnak, a felületükön egy biokompatibilis stabilizáló réteg kialakítására volt szükség a megfelelő kolloidstabilitás eléréséhez. A felületi réteg kialakítása PEGMA-AA és PAM polimerek adszorpciójával történt.

Miután megvizsgáltuk a különböző polimerkoncentrációk esetében mért részecskeméreteket és zéta-potenciál értékeket, úgy döntöttünk, hogy a megfelelő felületi borítás kialakításához megfelelő az 1 mmol/g koncentráció PAM és PEGMA-AA esetében is.

A következő lépést a koaguláláskinetikai mérések jelentették, amelynek során grafit-oxidot 0,01 és 0,005 mol/L, mágneses nanorészecskéket pedig 0,05 mol/L koncentrációban tartalmazó nanokompozitok hidrodinamikai átmérőjének időbeni változását mértem DLS segítségével, az elektrolitként használt NaCl koncentrációjának folyamatos növelésével. A kapott eredmények alapján a két polimer közül a PAM bizonyult hatékonyabbnak, mivel ebben az esetben a kritikus koagulálási koncentráció az 500 mM-t is meghaladta, ami a PEGMA-AA-tartalmú rendszereknél jóval erősebb sótűrést jelentett.

A kísérleti munka utolsó fázisát a hipertermiás mérések jelentették a különböző kompozitok esetében, eltérő frekvenciaértékek mellett. A méréseket 0,5 és 1,0 g/L grafit-oxidot, valamint 5 g/L-t tartalmazó nanokompozit-mintáknál végeztem. A mágneses hipertermiás mérések során kapott eredmények igazolták azt, hogy a megfelelő hőtermelő képesség biztosításához elegendően magas frekvencia alkalmazása szükséges. A nikkeltartalom növeléséről a kapott adatok alapján nem volt megállapítható egyértelmű pozitív hatás a hőtermelő képességre. A két polimer közül azonban ebben az esetben is a PAM bizonyult kedvezőbbnek, így kedvezőbb lehet a későbbiekben ezt alkalmazni PEGMA-AA helyett.

A kapott adatok alapján a nikkelferrit tartalmú szolokkal érdemes további vizsgálatokat is végezni, ilyen lehet a részecskék karakterizálása egyéb módszerekkel, eszközökkel, valamint a későbbiekben biokompatibilitási és MRI tesztek elvégzése.

Irodalomjegyzék

- [1] NanoScale Biomagnetics: <https://www.nbnanoscale.com/magnetic-hyperthermia/> (utolsó megtekintés: 2022.04.10.)
- [2] Liu, X., Zhang, Y., Wang, Y., Zhu, W., Li, G., Ma, X., Zhang, Y., Chen, S., Tiwari, S., Kejian, K., Zhang, S., Fan, H. M., Zhao, Y. X., Liang, X.; Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy; *Theranostics*; 10(8): 3793–3815; (2020)
- [3] Koch S., Sztrókay K. I.; Ásványtan II., Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest (1994)
- [4] Mineralogy Database: <http://webmineral.com/data/Magnetite.shtml> (Utolsó megtekintés: 2022.03.17.)
- [5] Kydralieva, K., Yurishcheva, A., Dzhardimalieva, G.; Nanoparticles of Magnetite in Polymer Matrices: Synthesis and Properties; *J. Inorg. Organomet. P.*; doi: 10.1007/s10904-016-0436-1; (2016)
- [6] Szekeres, M., Illés, E., Janko, C., Farkas, K., Tóth, I. Y., Nesztor, D., Zupkó, I., Földesi, I., Alexiou, C., Tombácz, E.; Hemocompatibility and Biomedical Potential of Poly(gallic acid) Coated Iron Oxide Nanoparticles for Theranostic use; *J Nanomed Nanotech*; 5, 252; (2015)
- [7] Wu, K., Schilep, K., Zhang, X., Liu, J., Ma, B., Wang, J. P.; Characterizing Physical Properties of Superparamagnetic Nanoparticles in Liquid Phase Using Brownian Relaxation; *Adv. Sci.*; 13, 1604135; (2017)
- [8] Tombácz, E., Szekeres, M., Illés, E., Jedlovoszký-Hajdú, A., Tóth, Y., Nesztor, D. és Szabó, T.: Szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék (SPIONs) teranostikai célú fejlesztése, *Magyar Kémiai Folyóirat*, 125. évfolyam, 1. szám, 35-42, (2019)
- [9] Rana, G., Dhiman, P., Kumar, A., Dai-Viet N. Vo, Sharma, G., Sharma, S., Mu. Naushad; Recent advances on nickel nano-ferrite: A review on processing techniques, properties and diverse applications; *Chem. Eng. Res. Des.*; 175, 182-208, (2021)
- [10] Gyüre-Garami A.; Ferrit anyagok mágneses tulajdonságainak karakterizálása mágneses rezonancia módszerrel; Szakdolgozat; Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem; (2018)
- [11] Kumar, K. S. A., Bhowmik, R. N., Mahmood, S. H.; Role of pH value during chemical reaction and site occupancy of Ni^{2+} and Fe^{3+} ions in spinel structure for tuning room

temperature magnetic properties in $\text{Ni}_{1.5}\text{Fe}_{1.5}\text{O}_4$ ferrite; J. Magn. Magn. Mater.; 406, 60-71; (2016)

[12] Niculescu, A.G., Chircov, C., Grumezescu, A. M.; Magnetite nanoparticles: Synthesis methods – A comparative review; S1046-2023(21)00110-9. doi: 10.1016/j.ymeth; Methods.; (2021)

[13] Umut, E., Coşkun, M., Pineider, F., Berti, D., Güngüneş, H.; Nickel ferrite nanoparticles for simultaneous use in magnetic resonance imaging and magnetic fluid hyperthermia; J. Colloid. Interf. Sci.; 550 (199-209); (2019)

[14] Bano, S., Zafar, T., Akhtar, S., Buzdar, S. A., Waraich, M. M., Afzal, M.; Biopolymers coated superparamagnetic Nickel Ferrites: Enhanced biocompatibility and MR imaging probe for breast cancer; J. Magn. Magn. Mater; 417, 284-290; (2016)

[15] Amiri, M., Pardakhti, A., Ahmadi-Zeidabadi, M., Akbari, A., Salavati-Niasari, M.; Magnetic nickel ferrite nanoparticles: Green synthesis by *Urtica* and therapeutic effect of frequency magnetic field on creating cytotoxic response in neural cell lines; Colloids and Surfaces B: Biointerfaces; 172, 244-253; (2018)

[16] NASA Science: https://science.nasa.gov/science-news/science-at-nasa/2002/23aug_mrfluids (Utolsó megtekintés: 2022.04.04.)

[17] Zrínyi M., Jedlovsky-Hajdú A., Tombácz E.; Mágneses folyadékok és rugalmas mágnesek; A Magyar Tudományos Akadémia folyóirata; 175/3., 302-310, (2014)

[18] Munnier E., Cohen-Jonathan S., Linassier C., Douziech-Eyrolles L., Marchais H., Souce M., Herve K., Dubois P., Chourpa I.: Novel method of doxorubicin–SPION reversible association for magnetic drug targeting, Int. J. Pharm. 363, 170–176, (2008)

[19] Mohammed, L., Gomaa, H. G., Ragab, D., Zhu, J.; Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review; Particuology; 30, 1–14; (2017)

[20] Illés E., Szekeres M., Tóth Y. I., Farkas K., Földesi I., Szabó Á., Iván B., Tombácz E.; PEGylation of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles with Self-Organizing Polyacrylate-PEG Brushes for Contrast Enhancement in MRI Diagnosis; Nanomaterials; 8,776; (2018)

[21] Norouzi, M., Derakhshanfar, S., Kazemian, M. R., Franca, R.; Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Theranostics; Adv. Mater. Sci. Eng.; vol 2, issue 1; (2018)

- [22] Allard-Vannier, E., Cohen-Jonathan, S., Gautier, J., Herve-Aubert, K., Munnier, E.; Pegylated magnetic nanocarriers for doxorubicin delivery: a quantitative determination of stealthiness in vitro and in vivo; *Eur. J. Pharm. Biopharm.*; 81: 498-505.; (2012)
- [23] Xie, J., Jon, S.; Magnetic nanoparticle-based theranostics; *Theranostics*; 2: 122-124.; (2012)
- [24] Perigo, E. A., Hemery, G., Sandre, O., Ortega, D., Garaio, E., Plazaola, F., Teran, F. J.; Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia; *Appl. Phys. Rev*; (2015)
- [25] Patzkó, Á.; A koloidika alapjai; JATEpress; Szeged; (2012)
- [26] Elimelech, M., Gregory, J., Xand, J., Williams, R. A.; Particle deposition and aggregation; Butterworth-Heinemann; Oxford; Chap. 3.; (1995)
- [27] Szántó F.; A koloidkémia alapjai; JATEPress; Szeged; (1995)
- [28] Illés E., Tombácz E., Szekeres M., Tóth I. Y., Szabó Á., Iván B.; Novel carboxylated PEG-coating on magnetite nanoparticles designed for biomedical applications; *J. Magn. Magn. Mater.*; 380, 132–139; (2015)
- [29] Illés E., Szekeres M., Tóth I. Y., Szabó Á., Iván B., Turcu R., Vékás L., Zupkó I., Jaics Gy., Tombácz E.; Multifunctional PEG-carboxylate copolymer coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for biomedical application; *J. Magn. Magn. Mater.*; 451; 710–720 (2018)
- [30] Szabó, T., Tombácz, E., Illés, E., Dékány, I.; Enhanced acidity and pH-dependent surface charge characterization of successively oxidized graphite oxides; *Carbon*; 44; 535-545 (2006)
- [31] <http://www.th-water-treatment.com/english/Copolymer-of-Maleic-and-Acylic-Acid.htm> (utolsó megtekintés: 2022.04.22.)
- [32] Szabó, T. A grafit-oxid kémiai és nanoszerkezete. Doktori értekezés. SZTE (2006)
- [33] Vas Anna Katalin: Felületmódosított magnetit és nikkel-ferrit nanorészecskék mágneses hipertermiás alkalmazásra. Szakdolgozat. SZTE TTIK, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék. (2021)
- [34] Illés, E., Tombácz, E., Hegedűs, Zs., Szabó, T.; Tunable Magnetic Hyperthermia Properties of Pristine and Mildly Reduced Graphene Oxide/Magnetite Nanocomposite Dispersions; *Nanomaterials*; 10(12), 2426 (2020)

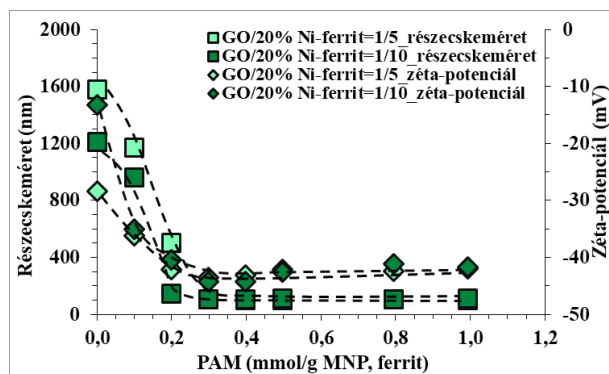
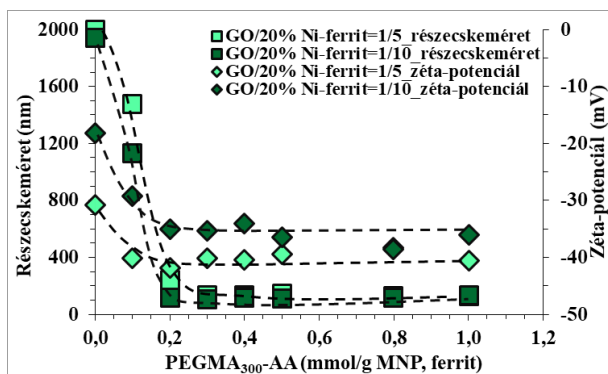
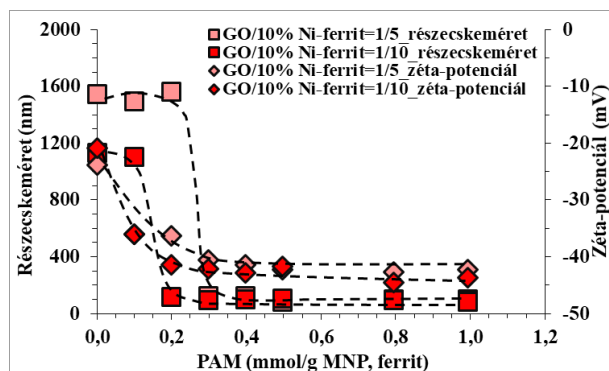
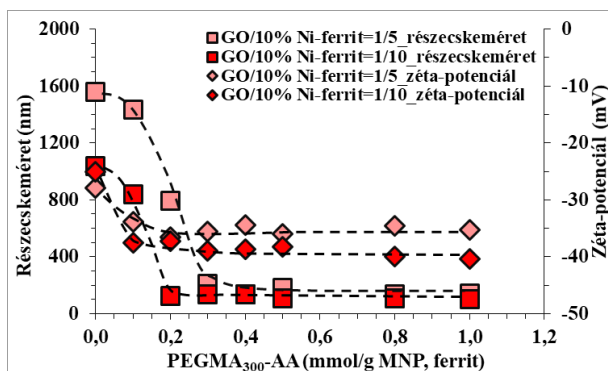
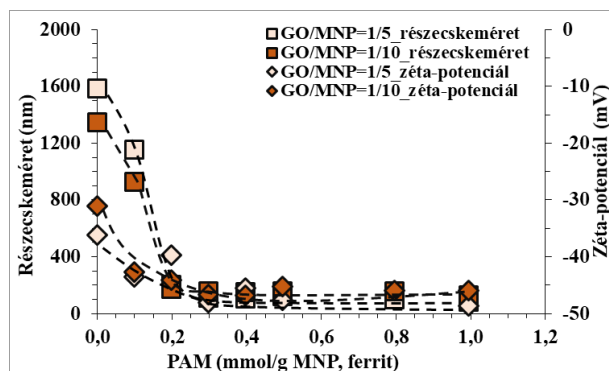
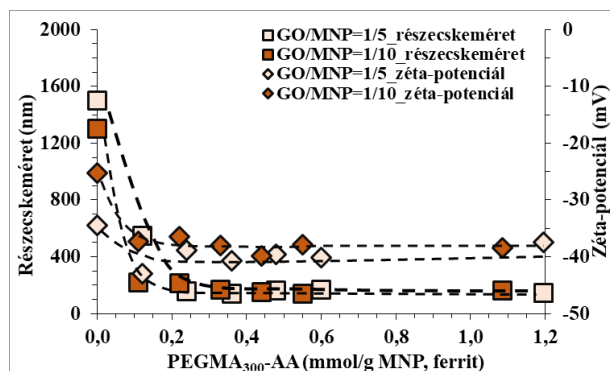
Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, **Nyergesné Dr. Illés Erzsébet**nek a dolgozat során adott hasznos ötleteit és jó tanácsait. Hálás vagyok a rengeteg segítségért, amit a diákköri kutatómunkában, az eredmények kiértékelésében és a dolgozat megírásában kaptam.

Köszönet illet továbbá minden egyetemi munkatársat, akiktől segítséget és támogatást kaptam a kísérleti munkák elvégzése során.

Mellékletek

1. Részecskeméret és zéta-potenciál értékek összehasonlítása a különböző nanokompozitoknál



2. Koaguláláskinetikai görbék a különböző összetételű nanokompozitok esetében, növekvő NaCl-koncentráció mellett

