Universitatea “Alexandru Ioan Cuza” din Iași
Facultatea de Fizică

Valentina SABIE (căs. NASTAS)

REZUMAT

Studiul unor Nanoparticule și Compozite Funcționale pentru Aplicații Medicale

Conducător științific
Prof. dr. Felicia IACOMI

Iași - 2026

În atenția:.....

Vă facem cunoscut că în ziua de 30 octombrie 2025, orele 10:00, în sala L1, doamna **Valentina SABIE (căs. NASTAS)** va susține, în ședință publică, teza de doctorat intitulată:

Studiul unor Nanoparticule și Compozite Funcționale pentru Aplicații Medicale

în vederea obținerii titlului științific de Doctor în domeniul fundamental Științe Exacte, domeniul Fizică.

Comisia de doctorat are următoarea componență:

Președinte:
Prof. Univ. dr. Diana MARDARE
Universitatea "Alexandru Ioan Cuza " din Iași
Conducător științific:
Prof. Univ. dr. Felicia IACOMI
Universitatea "Alexandru Ioan Cuza " din Iași
Referenți:
Prof. Univ. dr. Simion SIMON
Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca
CS I dr. Maria CAZACU
Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iași
Prof. Univ. dr. Habil. Silviu GURLUI
Universitatea Alexandru Ioan Cuza din Iași

Vă invităm pe această cale să participați la ședința publică de susținere a tezei de doctorat. Teza poate fi consultată la Biblioteca Facultății de Fizică.

CUPRINS

	INTRODUCERE	**7**
I	**STUDIUL ACTUAL AL UTILIZĂRII AGENȚILOR DE CONTRAST. AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE**	**9**
	1.1 Principiile de bază ale imagisticii de rezonanță magnetică	**9**
	1.2 Agenți de contrast	**10**
II	**AGENȚI DE CONTRAST DUALI FUNCȚIONALIZAȚI. SINTEZĂ ȘI CARACTERIZARE**	**11**
	2.1 Nanoparticule magnetice pentru aplicații medicale	**11**
	2.2 Metode de sinteză a nanoparticulelor magnetice	**12**
	2.3 Metode de caracterizare a nanoparticulelor magnetice	**13**
III	**STUDIUL PROPRIETĂȚILOR FUNCȚIONALE ALE UNOR NANOPARTICULE ȘI NANOCOMPOZITE PENTRU APLICAȚII MEDICALE**	**15**
	3.1 Studiul nanoparticulelor de ferită de cobalt dopată cu zinc	**15**
	3.1.1 Sinteza nanoparticulelor magnetice în sistemele $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$, $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag	**15**
	3.1.2 Investigarea structurii și morfologiei nanoparticulelor $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag	**16**
	3.1.3 Investigarea speciilor de suprafață și a compoziției elementale a nanoparticulelor $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag	**18**
	3.2 Studiul nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc	**20**
	3.2.1 Sinteza nanoparticulelor magnetice în sistemele $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag	**21**
	3.2.2 Investigarea structurii și morfologiei nanoparticulelor $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag	**21**
	3.2.3 Investigarea speciilor de suprafață și a compoziției elementale a nanoparticulelor $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag	**23**
IV	**STUDIUL PROPRIETĂȚILOR MAGNETICE ȘI CARACTERIZAREA IN VITRO A NANOPARTICULELOR**	**27**
	4.1 Studiul proprietăților magnetice	**27**

4.1.1 Studiul proprietăților magnetice ale nanoparticulelor în sistemele $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag 27
4.1.2 Studiul proprietăților magnetice ale nanoparticulelor în sistemele $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag 29
4.2 Studiul MRI in vitro al fluidelor cu nanoparticule magnetice 31
4.2.1 Prepararea probelor și protocolul de achiziție MRI 31
4.2.2 Studiul MRI in vitro al fluidelor cu nanoparticule $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ respectiv $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag 32
4.2.2.1 Studiul MRI în secvența ponderată T_1 a nanoparticulelor de ferită de cobalt dopată cu zinc 32
4.2.2.2 Studiul MRI în secvența ponderată T_2 a nanoparticulelor de ferită de cobalt dopată cu zinc 33
4.2.3 Studiul MRI in vitro al fluidelor cu nanoparticule $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ respectiv $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag 35
4.2.3.1 Studiul MRI în secvența ponderată T_1 a nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc 35
4.2.3.2 Studiul MRI în secvența ponderată T_2 a nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc 36
4.3 Corelarea simbiotică a parametrilor magnetici cu răspunsul MRI. Mecanisme fizice de interfață și concluzii parțiale 37
4.3.1 Corelarea proprietăților structurale și magnetice cu răspunsul MRI 37
4.3.2 Selecția predictivă a nanoparticulelor pentru aplicații clinice țintite 39
V CONCLUZII GENERALE, CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI PERSPECTIVE APLICATIVE 41
5.1 Concluzii privind sinteza, structura și morfologia nanocompozitelor 41
5.2 Contribuții originale privind optimizarea proprietăților magneto-imagistice 41
5.3 Perspective aplicative și direcții de dezvoltare viitoare 42
Bibliografie selectivă 43

INTRODUCERE

Imagistica prin rezonanță magnetică (MRI) reprezintă una dintre cele mai puternice, neinvazive și înalt rezolutive metode de diagnostic din medicina contemporană, remarcabilă prin capacitatea sa de a diferenția țesuturile moi fără utilizarea radiațiilor ionizante. Cu toate acestea, sensibilitatea intrinsecă a tehnicii MRI în detectarea unor patologii timpurii sau a unor formațiuni tumorale milimetrice rămâne limitată de contrastul nativ dintre structurile biologice adiacente.

Pentru a depăși această barieră clinică, ingineria nanomaterialelor s-a orientat către proiectarea unor agenți de contrast artificiali capabili să altereze local timpii de relaxare ai protonilor din moleculele de apă.

În timp ce agenții de contrast comerciali tradiționali (bazați pe chelați de Gadoliniu, precum Clariscan) domină imagistica ponderată T_1, utilizarea lor clinică pe scară largă se confruntă cu limitări severe, cum ar fi riscul de fibroză sistemică nefrogenă indus de eliberarea ionilor toxici Gd^{3+} și fenomenul de stingere neselectivă parazită la concentrații mari. Pe de altă parte, nanoparticulele superparamagnetice bazate pe oxizi de fier simpli, deși oferă o eficiență excelentă în contrastul negativ (T_2), suferă de o grosime accentuată a stratului magnetic „mort” (dead layer) indus de oxidarea dezordonată de suprafață, ceea ce le degradează relaxivitatea în timp.

În acest context științific, prezenta teză de doctorat abordează o direcție de pionierat biomedical: dezvoltarea unor agenți de contrast hibrizi nanostructurați de tip core-shell, formați dintr-un miez de ferită de tip spinel, cubică dopată stoechiometric cu zinc ($Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$), decorat epitaxial la suprafață cu clustere metalice de argint (Ag^0). Această arhitectură bifuncțională urmărește un triplu scop:

1. Modularea fină a subrețelelor magnetice prin doparea cu zinc, forțând tranziția rețelelor rigide spineliene către un regim superparamagnetic ideal (risc zero de tromboză in vivo prin eliminarea magnetismului remanent).
2. Exploatarea joncțiunilor electronice de interfață ferită@Ag, unde argintul metalic acționează ca un ecran extra-atomic ce stabilizează stările magnetice de spin ridicat și elimină stratul magnetic mort.
3. Deschiderea perspectivelor teranostice multimodale, combinând rezoluția anatomică a contrastului dual T_1/T_2 cu proprietățile antibacteriene native ale fazei de argint.

Pentru a oferi o imagine clară asupra modului în care ingineria interfețelor guvernează proprietățile macroscopice biomedicale, lucrarea este structurată interconectat după cum urmează:

Capitolul I stabilește fundamentul teoretic al lucrării, analizând critic principiile biofizice ale imagisticii prin rezonanță magnetică (mecanismele microscopice de relaxare spin-rețea T_1 și spin-spin T_2). Sunt evaluate avantajele și dezavantajele agenților de contrast clinici actuali, argumentând din punct de vedere fizic necesitatea stringentă de dezvoltare a unor structuri duale superparamagnetice cu profil de siguranță optimizat.

Capitolul II sintetizează stadiul actual al literaturii de specialitate privind metodele chimice și fizice de obținere a nanoparticulelor magnetice cu structură spinelică. De asemenea, capitolul detaliază principiile de operare și complementaritatea tehnicilor avansate de analiză structurală (XRD, TEM, FTIR) și electronică de suprafață (XPS), tehnici esențiale pentru descifrarea heterostructurilor complexe core-shell.

Capitolul III (Capitol de contribuții proprii) descrie protocolul original de sinteză chimică umedă prin coprecipitare rapidă, utilizând carboximetilceluloza (CMC) ca surfactant dual. Secțiunea prezintă rezultatele spectroscopice și cristalografice de înaltă rezoluție, demonstrând modul în care grefarea epitaxială a argintului și segregarea zincului reconfigurează distanțele de salt electronic, modifică gradul de inversie spinelică (δ) și forțează apariția unor fenomene de transfer de sarcină redox la interfață.

Capitolul IV (Capitol de contribuții proprii) este dedicat investigațiilor magnetometrice macroscopice (VSM) și testelor imagistice in vitro realizate la câmp clinic de 1.5 T. Capitolul validează experimental modelele fiziceouter-sphere, demonstrând cum prăbușirea anizotropiei cristaline și controlul Néel al spinilor aduc particulele hibride în rezonanță perfectă cu frecvența Larmor a protonilor (63.8 MHz), identificând candidații optimi pentru contrastul luminos (T_1), contrastul întunecat (T_2) și contrastul dual bifuncțional.

Capitolul V sintetizează concluziile generale ale tezei și evidențiază în mod structurat contribuțiile originale ale cercetării. De asemenea, această secțiune finală trasează perspectivele aplicative și direcțiile viitoare de dezvoltare în nanomedicina de generație nouă, deschizând calea către optimizarea relaxivității cantitative și a hipertermiei magnetice teranostice.

CAPITOLUL I

STUDIUL ACTUAL AL UTILIZĂRII AGENȚILOR DE CONTRAST. AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE

1.1 Principiile de bază ale imagisticii de rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (MRI) constituie una dintre cele mai avansate metode de imagistică medicală, oferind posibilitatea obținerii unor informații morfologice și funcționale detaliate fără utilizarea radiațiilor ionizante.

Formarea imaginilor se bazează pe utilizarea unor secvențe de impulsuri specifice, prin intermediul cărora pot fi modificate condițiile de excitație și de detecție ale semnalului, permițând generarea unei game largi de contraste imagistice [1]. Prin ajustarea parametrilor secvenței, pot fi evidențiate diferențe subtile între țesuturi, de la intensificarea contrastului între structuri anatomice până la suprimarea selectivă a semnalului provenit din anumite componente tisulare.

Atunci când un țesut este plasat în câmpul magnetic extern B_0, acesta dobândește o magnetizare netă pe unitatea de volum considerată. Momentele magnetice ale protonilor tind să se orienteze în raport cu direcția câmpului magnetic B_0. Secvența de achiziție MRI începe prin aplicarea unui impuls de radiofrecvență (RF), generat de o bobină RF, la frecvența Larmor.

În timpul aplicării impulsului de RF, protonii absorb energie, iar magnetizarea netă este deviată de la direcția câmpului magnetic static B_0, orientat de-a lungul axei Z. După încetarea impulsului de RF, sistemul de spini revine progresiv către starea inițială, denumită stare de echilibru a magnetizării, în care magnetizarea netă este orientată în direcția pozitivă a axei Z.

Constanta de timp care caracterizează pierderea magnetizării transversale este denumită timp de relaxare T_2 sau timp de relaxare transversală. În schimb, timpul de relaxare T_1, denumit și timp de relaxare longitudinală, caracterizează recuperarea magnetizării longitudinale către valoarea sa de echilibru. Relaxările T_1 și T_2 reprezintă procese distincte, care se desfășoară simultan.

Tehnnologia MRI presupune 4 etape:

1.Alinierea atomilor: Corpul conține miliarde de atomi de hidrogen (protoni, I=1/2), care în mod normal se mișcă haotic. Când pacientul intră în tubul aparatului MRI, magneții extrem de puternici generează un câmp magnetic constant care forțează acești protoni să se alinieze în aceeași direcție.

2.Perturbarea prin radiofrecvență: Aparatul emite apoi un impuls scurt de unde radio. Acest impuls de energie modifică temporar axa de rotație (alinierea) protonilor.

3.Revenirea și emiterea semnalului: În momentul în care undele radio sunt oprite, protonii revin la poziția lor inițială (fenomen numit relaxare). În timpul acestui proces, ei eliberează o energie slabă sub formă de semnal electromagnetic.

4.Construirea imaginii: Deoarece diferite țesuturi (mușchi, grăsime, oase, tumori, lichide) au densități și conținuturi de apă diferite, protonii din ele își revin la poziția inițială cu viteze diferite. Senzorii aparatului captează aceste semnale distincte, iar un computer le transformă în imagini 2D sau 3D de înaltă rezoluție.

1.2. Agenți de contrast

În ultimii ani, cercetările privind îmbunătățirea calității și contrastului imaginilor MRI prin utilizarea agenților de contrast au cunoscut o dezvoltare semnificativă [2].

Anumite materiale pot îmbunătăți contrastul imaginilor MRI prin modificarea timpilor de relaxare T_1 și T_2. Agenții de contrast sunt utilizați frecvent pentru îmbunătățirea diferențierii structurilor anatomice și caracterizarea modificărilor patologice, inclusiv a leziunilor tumorale. Deoarece sunt administrați în organism, aceștia trebuie să prezinte toxicitate redusă, biocompatibilitate adecvată și posibilitatea eliminării eficiente din organism [2].

Relaxivitatea unui agent de contrast MRI caracterizează capacitatea acestuia de a modifica ratele de relaxare ale protonilor în funcție de concentrația sa. Deoarece agentul de contrast poate influența atât rata de relaxare longitudinală ($1/T_1$), cât și rata de relaxare transversală ($1/T_2$), se definesc două relaxivități corespunzătoare, r_1 și r_2. Acestea sunt determinate din dependența liniară a ratelor de relaxare $1/T1$ și $1/T_2$ de concentrația agentului de contrast, valorile r_1 și r_2 fiind reprezentate de pantele dreptelor obținute [3],

Pentru a crea contrastul specific în T_1 sau T_2, se ajustează doi timpi fundamentali în progamull MRI, TR (timpul de repetare) și TE (timpul de ecou) pentru a anula un efect și al evidenția pe altul (Tabel 1.1).

Tabel 1.1 Combinarea timpilor de repetare, TR și de ecou TR în obținerea imaginilor MRI

Tipul de imagine	Valoare TR (ms)	Valoare TE (ms)	Explicația fizică
Ponderată T_1	300 - 800	10 - 30	Un TR scurt nu lasă timp apei să își revină pe verticală, deci ea rămâne neagră. Un TE scurt prinde semnalul înainte ca alte efecte să îl strice. Grăsimea apare albă.
Ponderată T_2	> 2000	> 80	Un TR lung lasă absolut toate țesuturile să își revină complet pe verticală (ștergând efectul T_1). Un TE lung lasă timp spinilor din țesuturile solide să se desincronizeze și doar apa își păstrează semnalul, apărând albă.

Au fost dezvoltate numeroase strategii pentru obținerea nanoparticulelor magnetice destinate aplicațiilor MRI ca agenți de contrast, acestea considerând:
1) formarea nanoparticulelor în care ionii magnetici sunt încorporați direct în structura materialului;
2) funcționalizarea ulterioară a suprafeței nanoparticulelor cu complecși de coordonare ai ionilor paramagnetici.

CAPITOLUL II

AGENȚI DE CONTRAST DUALI FUNCȚIONALIZAȚI. SINTEZĂ ȘI CARACTERIZARE

2.1. Nanoparticule magnetice pentru aplicații medicale

Nanoparticulele magnetice (NPM) prezintă un potențial important pentru dezvoltarea unor noi aplicații biomedicale. Deși există încă incertitudini privind siguranța și efectele pe termen lung ale unor nanoparticule metalice, acestea au fost investigate într-o varietate de aplicații, precum imagistica in vivo, diagnosticul și terapia cancerului, administrarea țintită a medicamentelor, precum și în dezvoltarea unor strategii pentru afecțiuni neurodegenerative, infecțioase, oculare și respiratorii [4], [5].

Nanoparticulele magnetice (NPM) pe bază de oxid de fier combină o serie de proprietăți fizico-chimice care le conferă caracteristici favorabile pentru aplicațiile biomedicale. Aceste nanoparticule prezintă, în general, dimensiuni caracteristice sub 100 nm, ceea ce determină un raport suprafață/volum ridicat și permite funcționalizarea suprafeței cu diferite molecule. Un avantaj suplimentar al nanoparticulelor de oxid de fier este reprezentat de faptul că fierul constituie un element esențial pentru organism, metabolismul acestuia fiind reglat prin mecanisme fiziologice complexe de menținere a homeostaziei fierului [6].

Biocompatibilitatea favorabilă a nanoparticulelor de oxid de fier, împreună cu proprietățile lor magnetice, le conferă un potențial important pentru aplicații biomedicale, inclusiv ca agenți de contrast pentru imagistica prin rezonanță magnetică. Un interes deosebit îl prezintă nanoparticulele de ferită cu structură de tip spinel și formula generală MFe_2O_4, unde M poate reprezenta ioni metalici precum Mn, Co, Ni sau Zn. Aceste materiale prezintă proprietăți ferimagnetice, iar la dimensiuni suficient de reduse pot manifesta un comportament superparamagnetic, caracteristici relevante pentru aplicațiile biomedicale [7].

Pentru nanoparticulele de oxid de fier, formarea unui singur domeniu magnetic poate avea loc la dimensiuni de ordinul zecilor de nanometri, valoarea critică depinzând de compoziția și proprietățile materialului [8]. Într-o astfel de particulă, momentele magnetice sunt orientate colectiv, rezultând un moment magnetic net al nanoparticulei. O dispersie coloidală stabilă a unor astfel de nanoparticule magnetice într-un lichid poate forma un ferofluid, cu condiția menținerii stabilității coloidale și a absenței sedimentării sau agregării semnificative. În absența unui câmp magnetic extern, agitația termică determină orientarea aleatorie a momentelor magnetice ale nanoparticulelor, astfel încât magnetizarea netă a ansamblului este aproximativ nulă. La aplicarea unui câmp magnetic extern, momentele magnetice tind să se orienteze în direcția câmpului, determinând apariția unei magnetizări nete [8].

Nanoparticulele superparamagnetice (SPM) pot fi obținute prin diferite metode fizice și chimice. Metodele fizice includ procese de tip „top-down”, prin care materialele macroscopice sunt fragmentate până la dimensiuni nanometrice. Printre acestea se numără ablația laser a țintelor macroscopice de fier sau oxizi de fier [9], care poate conduce la obținerea unor nanoparticule magnetice policristaline, cu distribuții relativ largi ale dimensiunilor, precum și măcinarea mecanică a oxizilor de fier [10]. Aceasta din urmă poate induce defecte structurale și poate determina reducerea gradului de cristalinitate comparativ cu materialul inițial, efect observat și pentru alte tipuri de compuși [11].

Metodele de tip bottom-up, care constau în obținerea nanoparticulelor magnetice de oxid de fier pornind de la ioni de fier sau precursori moleculari, prezintă avantajul unui control mai bun asupra compoziției, dimensiunii și morfologiei particulelor, prin ajustarea condițiilor de sinteză [11]. Printre cele mai utilizate metode se numără coprecipitarea alcalină a sărurilor feroase și ferice, descompunerea termică a precursorilor organometalici, hidroliza alcalină în mediu poliolic și tratamentul hidrotermal, realizat în condiții de temperatură și presiune ridicate [12].

Numeroși polimeri naturali și sintetici au fost investigați pentru modificarea suprafeței nanoparticulelor magnetice (NPM) și îmbunătățirea stabilității coloidale a acestora, inițial in vitro, în soluții tampon și medii de cultură suplimentate cu proteine serice, iar ulterior in vivo, în circulația sanguină. Polimeri precum dextranul, poli(vinilpirolidona) (PVP), poli(etilenglicolul) (PEG) și alți polieteri au fost utilizați pentru a conferi nanoparticulelor proprietăți de tip stealth, prin reducerea adsorbției proteinelor plasmatice și a opsonizării și, implicit, a captării rapide de către sistemul fagocitar mononuclear. Creșterea timpului de circulație permite funcționalizarea suplimentară a suprafeței cu liganzi care prezintă afinitate pentru anumite ținte biologice. De asemenea, nanoparticulele magnetice pot fi investigate pentru direcționare magnetică, prin aplicarea unor gradienți externi de câmp magnetic care favorizează acumularea acestora în regiunea de interes [13].

2.2. Metode de sinteză a nanoparticulelor magnetice

Prepararea nanoparticulelor magnetice destinate obținerii materialelor compozite implică, în general, două etape principale: sinteza nanoparticulelor și modificarea sau funcționalizarea suprafeței acestora. Pentru obținerea particulelor cu dimensiuni și proprietăți controlate pot fi utilizate diferite metode de preparare. În general, tehnicile utilizate pentru sinteza nanoparticulelor magnetice pot fi clasificate în metode fizice și metode chimice. [14], [15].

Sinteza chimică reprezintă una dintre cele mai utilizate abordări pentru obținerea nanoparticulelor, datorită posibilității de a produce cantități relativ mari într-un timp rezonabil și la costuri accesibile. În funcție de solventul utilizat, metodele de sinteză pot fi clasificate în două categorii principale: metode în mediu apos și metode în mediu neapos. Sinteza în mediu apos prezintă avantajele unui cost redus și ale unei implementări relativ simple, însă controlul dimensiunii și morfologiei

nanoparticulelor poate fi mai dificil. În schimb, metodele în mediu neapos implică, în general, costuri mai ridicate, dar pot permite un control mai bun asupra dimensiunii, formei și uniformității nanoparticulelor [16],[17].

2.3. Metode de caracterizare a nanoparticulelor magnetice

Caracterizarea fizico-chimică a nanoparticulelor magnetice reprezintă o etapă fundamentală pentru determinarea proprietăților structurale, morfologice, chimice și magnetice ale acestora. Selectarea corespunzătoare a metodelor de caracterizare este, astfel, necesară pentru optimizarea nanoparticulelor și valorificarea potențialului acestora în aplicații științifice, biomedicale și industriale [18].

Proprietățile fizice ale nanoparticulelor sunt puternic dependente de dimensiunea acestora, iar reducerea dimensiunilor la scară nanometrică poate determina modificări semnificative ale comportamentului materialului [19]. Dimensiunea și morfologia nanoparticulelor influențează direct proprietățile și funcționalitatea acestora, inclusiv răspunsul magnetic, biocompatibilitatea și interacțiunile celulare. Odată cu reducerea dimensiunii, particulele magnetice pot trece de la o structură multidomeniu la una monodomeniu, iar sub o anumită dimensiune critică pot manifesta comportament superparamagnetic, caracterizat prin remanență și coercitivitate neglijabile în absența câmpului magnetic extern [20,21].

Dimensiunea nanoparticulelor influențează și temperatura de blocare (T_β), sub care momentele magnetice devin blocate pe scala temporală a măsurării. În general, reducerea dimensiunii particulelor determină scăderea temperaturii de blocare, în condiții comparabile de anizotropie și interacțiune între particule [22]. De asemenea, nanoparticulele de dimensiuni reduse prezintă un raport suprafață/volum mai mare, proprietate favorabilă pentru aplicații precum administrarea medicamentelor și cataliza. Suprafața specifică ridicată facilitează funcționalizarea prin atașarea unor liganzi sau a altor molecule, permițând modificarea biocompatibilității și a interacțiunilor cu mediul biologic [23]. Totuși, creșterea energiei de suprafață asociată dimensiunilor reduse poate favoriza agregarea și aglomerarea nanoparticulelor, fiind necesară stabilizarea adecvată a suprafeței acestora [23].

Caracterizarea nanoparticulelor magnetice destinate aplicațiilor biomedicale cuprinde o serie de tehnici utilizate pentru evaluarea nucleului anorganic cristalin și, atunci când este prezent, a învelișului organic de suprafață. [24,25]. Printre principalele tehnici utilizate pentru caracterizarea nanoparticulelor se numără microscopia electronică de transmisie (TEM), împrăștierea dinamică a luminii (DLS) și magnetometria, care furnizează informații complementare privind dimensiunea, morfologia, comportamentul în dispersie și proprietățile magnetice ale nanoparticulelor [23].

CAPITOLUL III

STUDIUL PROPRIETĂȚILOR FUNCȚIONALE ALE UNOR NANOPARTICULE ȘI NANOCOMPOZITE PENTRU APLICAȚII MEDICALE

3.1. Studiul nanoparticulelor de ferită de cobalt dopată cu zinc

Feritele de tip spinel cobalt-zinc ($Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$) reprezintă o clasă importantă de nanoparticule magnetice datorită proprietăților lor ajustabile de magnetizare, anizotropie și stabilitate chimică, fiind investigate extensiv pentru aplicații biomedicale și imagistice. Aceste nanoparticule pot fi obținute prin metode chimice umede precum coprecipitarea, sol-gel sau metode hidrotermale, tehnici care permit controlul dimensiunii cristalitelor și al distribuției cationice în rețeaua spinelică. De exemplu, nanoparticulele $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ au fost sintetizate prin metoda coprecipitării folosind săruri nitrice de Co, Zn și Fe urmate de calcinație termică, obținându-se faza spinel cubică și dimensiuni nanometrice controlate [26-31]. De asemenea, metodele sol-gel permit ajustarea dimensiunii particulelor și a proprietăților magnetice prin variația concentrației de zinc și a agenților de complexare [32-38].

3.1.1. Sinteza nanoparticulelor magnetice în sistemele $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$, $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

Sinteza nanoparticulelor a fost realizată în laboratorul Facultății de Chimie din cadrul Universității „Alexandru Ioan Cuza” din Iași, utilizând metoda coprecipitării, reprezentată schematic în Fig. 3.1, un protocol experimental recunoscut pentru eficiența sa în controlul dimensiunii nanocristalelor [37, 39, 40, 41].

Pentru prepararea soluțiilor precursorilor, peste $ZnCO_3$ au fost adăugați o cantitate de HCl (37%) și 10 ml apă distilată, iar peste $FeCl_3$ și $CoCl_2$ au fost adăugați câte 50 ml apă distilată (Tabelul 3.1). Soluțiile obținute au fost supuse agitării într-o baie de ultrasunete timp de aproximativ 5 minute, în vederea dizolvării complete a clorurilor, după care au fost amestecate și menținute pe o plită, sub agitare continuă.

Pentru a preveni aglomerarea particulelor, în soluția preparată s-au adăugat 20 ml carboximetilceluloză (CMC), utilizată ca surfactant. Separat, NaOH a fost dizolvat în 28 ml apă distilată și încălzit. După atingerea temperaturii de 80 °C pentru ambele soluții, precipitarea oxizilor a fost inițiată prin adăugarea soluției de NaOH peste amestecul de cloruri. Valoarea pH-ului a fost monitorizată cu ajutorul unui indicator, când acesta a ajuns în intervalul 11–12, sistemul a fost menținut sub agitare la 80 °C timp de încă 30 de minute.

Precipitatul negru obținut a fost spălat de zece ori cu câte 500 ml de apă distilată, în scopul îndepărtării NaCl format în timpul procesului de sinteză. Pentru verificarea prezenței ionilor clorură în solvent, au fost adăugate două picături de $AgNO_3$. Ulterior procesului de spălare, precipitatul a fost supus uscării în etuvă timp de 12 ore la 110 °C. După uscare, nanoparticulele au fost mărunțite prin mojarare și introduse într-un cuptor de calcinare, unde au fost tratate termic timp de 6 ore la

temperatura de 500 °C. În urma calcinării, materialul obținut a fost din nou mojarat până la obținerea unei pulberi fine.

Probele rezultate, $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ s-au notat cu xZCF, unde x=0,1-0,5 reprezintă concentrația zincului în atomi pe celula elementară.

Acoperirea nanoparticulelor de $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ cu argint (Ag) a fost realizată prin reducerea ionilor de argint proveniți din $AgNO_3$ utilizând glucoza ca agent reducător. Câte un gram de nanoparticule din fiecare concentrație au fost dispersate în 100 ml apă distilată și 100 ml soluție de carboximetilceluloză (CMC), peste care s-au adăugat 1,45 g $AgNO_3$ și 10 ml NH_3. Amestecurile obținute au fost supuse agitării într-o baie de ultrasunete timp de 30 de minute. Ulterior, s-au adăugat 1,1 g de glucoză, iar agitarea a fost continuată timp de încă o oră.

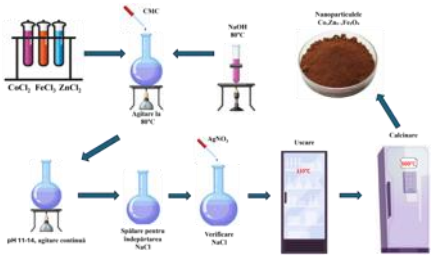


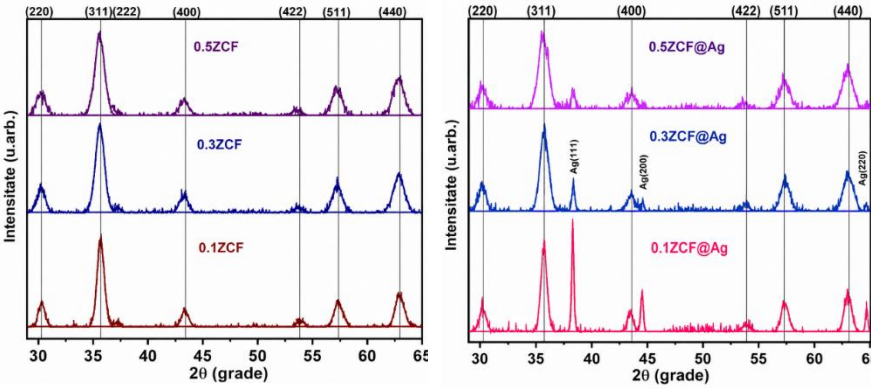
Fig. 3.1. Reprezentarea schematică a preparării feritelor in sistemul $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$.

Tabelul 3.1. Valorile cantitative a precursorilor din feritele din sistemul $Co1-_xZn_xFe_2O_4$.

Proba	$FeCl_3$	$CoCl_2$	$ZnCO_3$	HCl	$ZnCl_2$	NaOH
$Co_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$	5,67g	1,249g	0,65g	0,32ml HCl	0,71g	3,35g
$Co_{0,6}Zn_{0,4}Fe_2O_4$	5,692g	1,503g	0,52g	0,25ml HCl	0,57g	3,36g
$Co_{0,7}Zn_{0,3}Fe_2O_4$	5,707g	1,758g	0,39g	0,19ml HCl	0,43g	3,37g
$Co_{0,8}Zn_{0,2}Fe_2O_4$	5,721g	2,014g	0,26g	0,12ml HCl	0,28g	3,38g
$Co_{0,9}Zn_{0,1}Fe_2O_4$	5,73g	2,272g	0,12g	0,025ml HCl	0,14g	3,39g

3.1.2. Investigarea structurii și morfologiei nanoparticulelor $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

Structura nanoparticulelor xZCF și xZCF@Ag a fost analizată utilizând difractometrul Shimadzu LabX XRD-6000 cu radiația Cu Kα (λ = 1,54059 Å) în configurație Bragg-Brentano. Difractogramele au fost înregistrate în intervalul 2θ de 10–80 grade cu o viteză de scanare de 0,6 grade/min. Informațiile despre fazele cristaline și structură au fost obținute cu ajutorul programelor Crystallographica Search-Match 3.1 și Origin 2021.



a) b)

Fig.3.2. Aspectul difractogramelor nanoparticulelor a) xZCF (x=0,1; 0,3; 0,5): b) xZCF@Ag (x=0,1; 0,3; 0,5).

Difractogramele nanoparticulelor neacoperite și acoperite cu Ag, prezentate în Fig.3. 2 (a) și (b), relevă picurile XRD tipice pentru structura de spinel cubic (Fd-3m), conform PDF Nr. 22-1086 din Crystallographyica Search-Match (pentru ferita de cobalt, când x=0). Deplasarea picurilor XRD către valori 2θ mai mici, creșterea intensității picului XRD (400) și scăderea intensității picului XRD (511) în comparație cu intensitatea picului XRD (311) sunt datorate substituției ionilor de Zn în matricea feritei de cobalt. Odată cu creșterea conținutului de zinc, picurile XRD devin mai largi, sugerând modificări ale cristalinității probei.

Tabelul 3.2. Parametrii structurali obținuți din XRD

Proba	a nm	$D_{W\text{-}H}$ nm	D_{311} nm	L_A nm	L_B nm	$\varepsilon \cdot 10^{-4}$	$\delta \cdot 10^{12}$ cm^{-2}	P	a_{Ag} nm
0,1ZCF	0,8334	13,43	11,25	0,3609	0,2947	14,5	0,79	42,89	
0,3ZCF	0,8350	10,88	8,78	0,3616	0,2952	14,1	1,29	33,37	
0,5ZCF	0,8357	9,29	8,21	0,3662	0,2990	9,20	1,49	31,14	
0,1ZCF@Ag	0,8346	13,59	12,85	0,3614	0,2951	10,00	0,65	48,34	0,4084
0,3ZCF@Ag	0,8356	11,09	9,54	0,3618	0,2954	9,55	1,24	35,57	0,4082
0,5ZCF@Ag	0,8365	9,68	8,40	0,3622	0,2958	5,12	1,42	31,84	0,4077

Difractogramele nanoparticulelor xZCF@Ag, prezentate în Fig.3.2 (b), relevă picurile XRD atât ale feritei de cobalt, cât și ale argintului imobilizat la suprafață. Picurile XRD observate pot fi atribuite planurilor cristaline (1 1 1), (2 0 0), (2 2 0) ale argintului cubic (card JCPDS nr. 4-0783). După cum se poate observa din Fig.3. 2 (b), intensitățile picurilor XRD ale argintului scad odată cu creșterea conținutului de Zn.

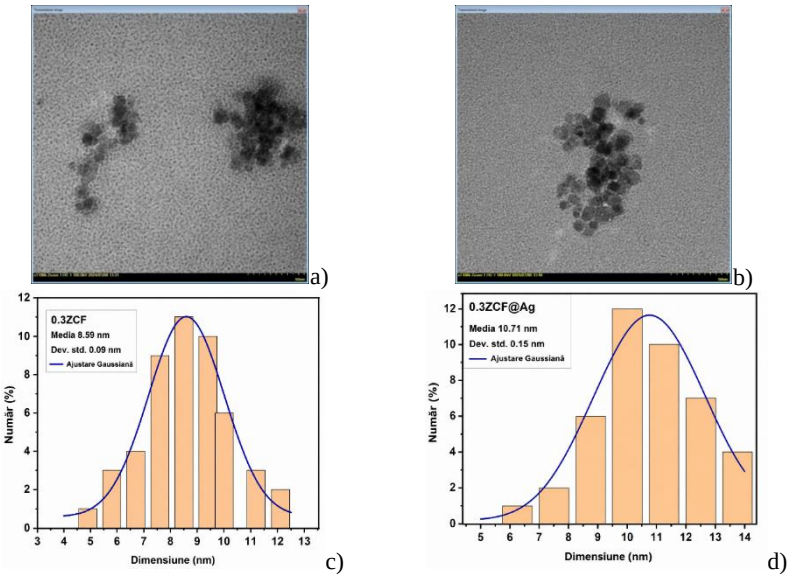


Fig.3.4. Analiza TEM: a)-c) imaginile TEM și distribuțiile dimensiunilor nanoparticulelor 0,5ZCF; b)-d) imaginile TEM și distribuțiile dimensiunilor nanoparticulelor 0,5ZCF@Ag.

Imaginile TEM ale probelor de 0,5ZCF și 0,5ZCF@Ag, prezentate în Fig.3.4 (a) și (b), relevă nanoparticule cvasi-sferice monodispersate, sau cvasi-cubice, cu dimensiuni ale particulelor de 8,59 nm și respectiv 10,71 nm, și cu o tendință de aglomerare datorită proprietăților lor magnetice. Rezultatele obținute sunt în bună concordanță cu rezultatele obținute prin metodele Debye-Scherrer și Williamson-Hall. În Fig.3. 4 (c) și (d) sunt prezentate distribuțiile dimensiunilor particulelor și abaterile standard. Valorile mici ale abaterilor standard confirmă comportamentul monodispersat al nanoparticulelor. Din dimensiunile obținute din imaginile TEM pentru particulele acoperite și neacoperite, se poate concluziona că învelișul de argint are o grosime de cel puțin 1 ± 0,2 nm.

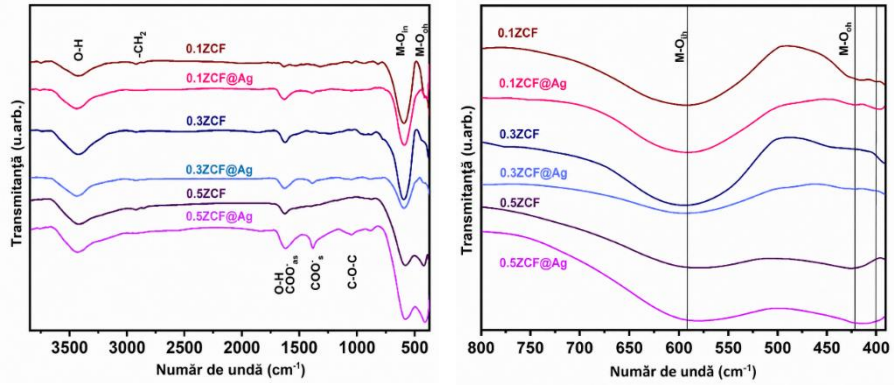
3.1.3. Investigarea speciilor de suprafață și a compoziției elementale a nanoparticulelor $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

Informații structurale au fost obținute și din spectrele de transmisie în infraroșu cu transformată Fourier, FTIR, care au fost înregistrate cu un spectrofotometru FT/IR-660+ (Jasco) utilizând pentru analiza pastile cu KBr.

Informațiile legate de compoziția chimică elementală de suprafață și stările chimice ale elementelor, precum și de distribuția acestora în rețeaua de spinel, au fost extrase din spectrele de fotoelectroni cu radiații X, XPS, înregistrate cu un echipament SPHY-ULVAC VersaProbe 5000 (AlKα, 1486,6 eV). Nanoparticulele au fost

contaminate cu carbon liber din aer, și prin urmare, picul XPS C 1s de la 284,6 eV a fost utilizat ca referință pentru toate energiile de legătura. Spectrele XPS în înaltă rezoluție pentru Fe2p, Co2p, Zn2p, Ag3d și O1s au fost supuse unui proces de deconvoluție utilizand programul CasaXPS.

Spectrele FTIR înregistrate în intervalul 3800 – 370 cm-1, prezentate în Fig. 3. 5 (a) și (b), arată benzile de vibrație tipice structurii spinelului xZCF, localizate în intervalul 600 -400 cm-1 (atribuite vibrației de întindere M-O tetraedrice, M-Oth și vibrației de îndoire octaedrică O-M-O, M-Ooh) împreună cu unele benzi de vibrație tipice legăturilor agenților de acoperire (grupări COO, grupări eterice C-O-C) și pentru grupările OH adsorbite și moleculele de apă, situate în intervalul 1000-3500 cm-1 [37,39,42]. Pozițiile și intensitățile benzilor vibrație sunt influențate atât de conținutul de zinc, cât și de învelișul de argint. Prin analiza spectrelor FTIR s-a evidențiat că poziția benzilor vibrație atribuite legăturilor M-Oth și M-Ooh este deplasată către numere de undă mai mici (Fig.3. 5 b). Despicarea benzii de vibrație localizata la aproximativ 420 cm-1 ar putea fi atribuită prezenței cationilor bivalenți în poziții octaedrice (tip B). Lărgirea benzilor de vibrație poate fi considerată un efect al distribuției statistice a cationilor în pozițiile de tip A și de tip B [43-45].



a) b)

Fig.3.5. a) Investigarea speciilor de suprafață a nanoparticulelor xZCF si xZCF@Ag, x= 1, 3, 5: a) spectrele FTIR în domeniul 3700 -450 cm^{-1}; b) Spectrele FTIR în domeniul 800 -380 cm^{-1}

Datele prezentate în Tabelul 3.4 evidențiază preferința Zn^{2+} pentru pozițiile tetraedrice și ale Co^{2+} pentru pozițiile octaedrice la conținuturi scăzute de zinc, Fe^{3+} ocupând ambele poziții, fiind mai lacunar. La conținuturi mai mari de zinc, Zn^{2+} intră în pozițiile octaedrice împingând Fe^{3+} în poziții tetraedrice, obligând o parte din Co^{2+} să migreze către poziții tetraedrice, raportul $Zn_{oh}^{2+}/Co_{oh}^{2+}$ crescând de la 0,00 (x=0,1) la 0,84 (x=0,5), iar valoarea $Fe_{oh}^{2+}/Fe_{th}^{2+}$ crescând de la 1,35 (x=0,1) la 1,53 (x=0,5). În același timp, raportul $Zn_{th}^{2+}/Co_{th}^{2+}$ scade comparativ cu valoarea raportului observat la conținuturi scăzute de zinc.

Formarea structurii miez-înveliș (core-shell) impune și o redistribuire a cationilor. Este posibil ca procesul de difuzie a argintului în pozitiile octaedrice ale structurii spinelului să împingă ionii Fe^{3+} în poziții tetraedrice, scăzând raportul $Fe_{oh}{}^{3+}/Fe_{th}{}^{3+}$ (de la 1,35 la 1,33 pentru x=0,1 și respectiv de la 3,46 la 2,24 pentru x=0,5) și crescând raportul $Zn_{th}{}^{2+}/Co_{th}{}^{2+}$ (de la 2,78 la 2,99 pentru x=0,1 și de la 1,53 la 1,44 pentru x=0,5). La interfața dintre structura spinelului și învelișul de argint, datorită posibilelor procese interfazice, unii atomi de zinc pot difuza și în rețeaua de argint, scăzând parametrul celulei elementare a argintului metalic [46].

Tabelul 3.5. Formula de ocupare și compoziția chimică a rețelei pentru toate probele studiate.

Proba	Fe %at	Co %at	Zn %at	O %at	Ag %at	D_{xrd} gm/cm^3
$(Fe^{3+}_{0,85}Co^{2+}_{0,03}\ Zn^{2+}_{0,12})(\ Fe^{3+}_{1,15}\ Co^{2+}_{0,85})O_4$	28,57	12,52	1,77	57,14		5,404
$(Fe^{3+}_{0,87}Co^{2+}_{0,02}Zn^{2+}_{0,11})(Fe^{3+}_{1,13}Co^{2+}_{0,86}Ag^{2+}_{0,01})O_4$	28,45	12,36	1,61	56,68	0,90	5,383
$(Fe^{3+}_{0,83}\ Co_{0,03}\ Zn^{2+}_{0,14})(\ Fe^{3+}_{1,17}\ Co^{2+}_{0,62}Zn^{2+}_{0,21})O_4$	28,57	9,32	4,97	57,14		5,394
$(Fe^{3+}_{0,84}\ Co_{0,03}\ Zn^{2+}_{0,13})(Fe^{3+}_{1,16}Co^{2+}_{0,62}\ Zn^{2+}_{0,21}\ Ag^{2+}_{0,01})O_4$	28,47	9,45	4,64	56,94	0,50	5,424
$(Fe^{3+}_{0,81}Co^{2+}_{0,07}Zn^{2+}_{0,12})(Fe^{3+}_{1,19}Co^{2+}_{0,41}Zn^{2+}_{0,40})O_4$	28,56	6,87	7,42	57,16		5,420
$(Fe^{3+}_{0,82}Co^{2+}_{0,07}Zn^{2+}_{0,11})(Fe^{3+}_{1,18}Co^{2+}_{0,41}Zn^{2+}_{0,40}Ag^{2+}_{0,01})O_4$	28,50	6,77	7,31	57,00	0,43	5,413

Compoziția chimică a suprafeței evidențiază o concentrație mai mare de zinc comparativ cu cea proiectată (0,12; 0,35; 0,52), sugerând o preferință a zincului pentru pozițiile de suprafață, fapt care duce la restricționarea creșterii cristalitelor, creând un înveliș de suprafață cu proprietăți magnetice mai scăzute și creând canale pentru migrarea argintului. Substituirea ionilor de cobalt cu cei de zinc duce la o structură de tip spinel cu un grad de inversie, δ, care scade odată cu conținutul de zinc de la 0,85 pentru x=0,1, la 0,83 pentru x=0,3 și la 0,81 pentru x=0,5, valori mai mari comparativ cu gradul de inversie găsit de alți autori pentru ferite similare. Scăderea gradului de inversie poate fi justificată prin luarea în considerare a afinității Zn^{2+} pentru pozițiile tetraedrice.

3.2. Studiul nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc

Studiile structurale au arătat că distribuția cationilor Mn^{2+} și Zn^{2+} între pozițiile tetraedrice și octaedrice influențează magnetizarea de saturație și dinamica relaxării magnetice, conducând la valori reduse ale coercivității și remanenței pentru particule de dimensiuni nanometrice, caracteristici esențiale pentru aplicațiile imagistice [47].

Din perspectiva aplicațiilor MRI, feritele mangan-zinc au fost investigate ca agenți de contrast T_2 datorită susceptibilității magnetice ridicate și a capacității de a genera inomogenități locale ale câmpului magnetic, ceea ce determină scurtarea timpului de relaxare transversală al protonilor de hidrogen. Nanoparticulele de ferită de mangan au demonstrat valori crescute ale relaxivității r_2 și comportament

superparamagnetic, sugerând potențialul lor ca agenți de contrast negativi comparabili cu alte ferite spinelice utilizate în imagistica biomedicală [48].

3.2.1. Sinteza nanoparticulelor magnetice în sistemele $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

Procesul de sinteză al nanoparticulelor de ferită $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$, a fost realizat utilizând protocol experimental similar celui descris pentru sistemul $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$, respectiv metoda coprecipitării alcaline. Etapele de preparare a soluțiilor precursorilor, condițiile de reacție, utilizarea carboximetilcelulozei ca agent surfactant, precum și parametrii termici implicați în precipitare, spălare, uscare și calcinare au fost menținute identice, pentru a asigura comparabilitatea rezultatelor și pentru a evidenția exclusiv influența substituției cationice asupra proprietăților finale ale materialelor.

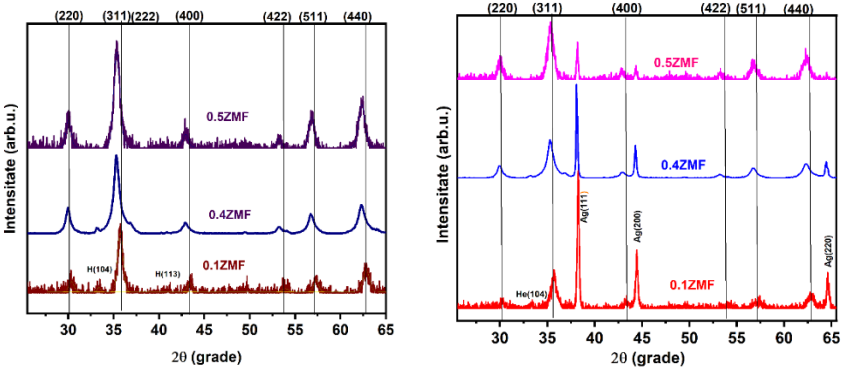
Singura diferență între cele două serii de probe constă în înlocuirea precursorului de cobalt ($CoCl_2$) cu precursorul corespunzător de mangan, păstrând aceleași raporturi molare și aceleași condiții experimentale. Prin menținerea constantă a protocolului de sinteză, variațiile observate ulterior în proprietățile structurale, magnetice și funcționale pot fi atribuite direct compoziției chimice a feritei investigate. Probele rezultate cu compoziția $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$, respectiv $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag, x= 0.1 - 0.5, s-au notat mai simplu xZMF si xZMF@Ag, x reprezentând conținutul în atomi de zinc din celula elementară.

3.2.2. Investigarea structurii și morfologiei nanoparticulelor $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

Structura nanoparticulelor xZMF și xZMF@Ag a fost analizată utilizând difractometrul Shimadzu LabX XRD-6000 și difractometrul D8 ADVAANCE, Brucker, cu radiația Cu Kα (λ = 1,54059 Å). Difractogramele au fost înregistrate în intervalul 2θ de 10–80 grade cu o viteză de scanare de 0,6 grade/min. Informațiile despre fazele cristaline și structură au fost obținute cu ajutorul programelor Crystallographica Search-Match 3.1 și Origin 2021.

Difractogramele nanoparticulelor xZMF@Ag, prezentate în Fig.3.8 (b), relevă picurile XRD atât ale feritei de mangan cât și ale argintului (1 1 1), (2 0 0), (2 2 0) imobilizat la suprafață. După cum se poate observa din Fig.3. 2 (b), intensitățile picurilor XRD ale argintului scad odată cu creșterea conținutului de Zn, la fel ca în cazul feritei de cobalt.

Odată cu creșterea conținutului de Zn, parametrul rețelei nanoparticulelor neacoperite crește neliniar de la 0,8344 nm la 0,8413 nm (± 0,0002 nm), iar diametrul D311 scade de la 13,53 nm la 12,09 nm și crește la 12.45 nm (± 0,02 nm). Aceste modificări pot fi legate de distribuția diferită a cationilor în pozițiile tetraedrice (A) și octaedrice (B) ale celulei elementare de tip spinel și de tipul de tensiune internă care poate fi cauzată predominant de dopanți sau de defecte, cum ar fi vacanțele.



a) b)

Fig.3.8. Aspectul difractogramelor nanoparticulelor a) xZMF (x=0,1; 0,4; 0,5): b) xZMF@Ag (x=0,1; 0,4; 0,5).

Diametrele nanoparticulelor din sistemul $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ sunt tot cvasi-sferice monodispersate, sau cvasi-cubice, așa cum se poate observa din imaginea de difracție si imaginea TEM a nanoparticulelor 0,1ZMF@Ag. (Fig.3.10.a.si b) Se observă și la nanoparticulele din sistemul $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ tendința de aglomerare datorită proprietăților lor magnetice. Rezultatele obținute din analiza TEM sunt în bună concordanță cu rezultatele obținute prin metodele Debye-Scherrer și Williamson-Hall. În Fig.3. 10 (c) și (d) sunt prezentate distribuțiile dimensiunilor particulelor și abaterile standard.

Tabelul 3.7. Parametrii structurali obținuți din XRD pentru sistemul xZMF (x=0,1 – 0,5)

Proba	a nm	$D_{W\text{-}H}$ nm	D_{311} nm	L_A nm	L_B nm	$\varepsilon \cdot 10^{-4}$	$\delta \cdot 10^{12}$ cm^{-2}	P	a_{Ag} nm	D_{Ag} nm
0,1ZMF	0,8344	13,55	12,12	0,3613	0,2950	7,5	15,87	48,29		
0,4ZMF	0,8399	12,66	11,46	0,3645	0,29	6,9	15,57	45,23		
0,5ZMF	0,8418	12,45	10,41	0,3643	0,2974	3,89	15,56	41,09		
0,1ZMF@Ag	0,8349	13,63	12,26	0,3615	0,2952	9,49	17,92	52,73	0,4073	37
0,4ZMF@Ag	0,8399	12,77	11,61	0,3646	0,2977	6,7	16,53	45,75	0,4085	53
0,5ZMF@Ag	0,8420	12,50	11,17	0,3645	0,2976	6,7	17,59	49,04	0,4082	41

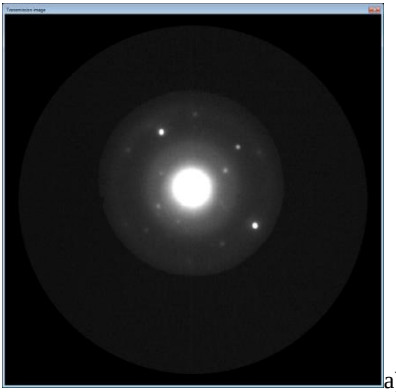
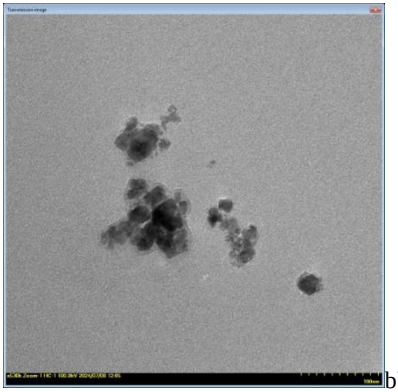

a)

b)

Fig.3.10. Analiza TEM: a) imaginea de difracție de electroni și b) imaginea TEM și distribuțiile dimensiunilor nanoparticulelor 0,5ZCF; b)-d) imaginile TEM pentru nanoparticulele 0,1ZMF@Ag.

3.2.3. Investigarea speciilor de suprafață și a compoziției elementale a nanoparticulelor $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

Spectrele FTIR înregistrate în intervalul 3800 – 370 cm^{-1}, sunt prezentate în Fig. 3. 11 (a) și (b). Se observă benzile de vibrație tipice feritei de mangan, xZMF, localizate în intervalul 600 -400 cm^{-1} împreună cu unele benzi de vibrație tipice carboximetilcelulozei (grupări COO, grupări eterice C-O-C) și pentru grupările OH adsorbite și moleculele de apă, situate în intervalul 1000-3500 cm-1 [49-53].

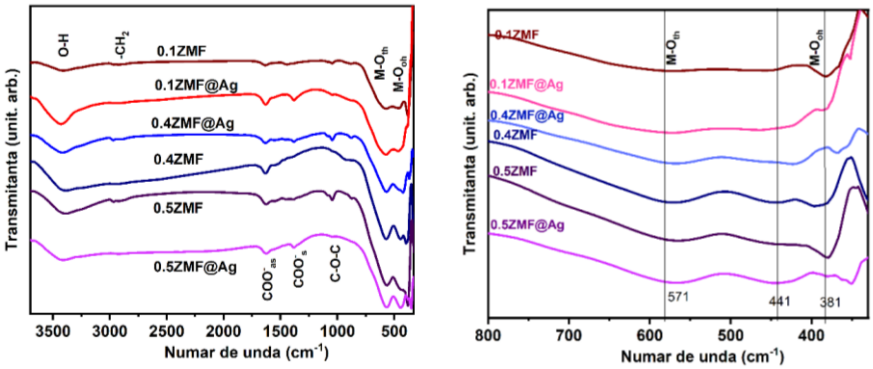
Se observă că benzile de tip carboxilat (COO-) devin considerabil mai bine conturate și mai intense în cazul probelor decorate cu argint. Acest comportament sugerează că procesul de reducere și fixare a nanoparticulelor de argint pe suprafața feritei de mangan s-a realizat prin intermediul acestor punți organice (carboxilat), agenții organici jucând un rol dublu: stabilizator pentru ferită și agent de reducere/ancorare pentru fazele de $Ag^{+} \rightarrow Ag^{0}$.

Benzile de la ~1620 cm-1 și ~1380 cm^{-1} provin direct de la grupările carboximetil ale polimerului. Diferența de energie dintre aceste două moduri energetice confirmă atașarea chimică (bidentată sau coordinativă) a CMC-ului pe ionii metalici (Fe^{3+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}) expuși la suprafața miezului feritic.

Pozițiile și intensitățile benzilor vibrație sunt influențate atât de conținutul de zinc, cât și de învelișul de argint. Prin analiza spectrelor FTIR s-a evidențiat că poziția benzilor vibrație atribuite legăturilor $M\text{-}O_{th}$ și $M\text{-}O_{oh}$ este deplasată către numere de undă mai mici cu creșterea conținutului în zinc (Fig.3. 11 b).

Studiul compoziției chimice elementare de suprafață, stările chimice ale elementelor, precum și de distribuția acestora în rețeaua de tip spinel, au fost extrase din spectrele fotoelectronice de radiație X, XPS. Deoarece nanoparticulele au fost contaminate cu carbon liber din aer, picul XPS C 1s de la 284,6 eV a fost utilizat ca referință pentru toate energiile de legătura. Spectrele XPS în înaltă rezoluție pentru

Fe2p, Mn2p, Zn2p, Ag3d și O1s au fost supuse unui proces de deconvoluție utilizând programul CasaXPS.



a) b)

Fig.3.11. a) Investigarea speciilor de suprafață a nanoparticulelor xZMF si xZMF@Ag, x= 0,1; 0,4; 0,5: a) spectrele FTIR în domeniul 3700 -450 cm^{-1}; b) Spectrele FTIR în domeniul 800 -320 cm^{-1}.

Spectrul XPS Mn 2p completează perfect tabloul cationic și aduce dovezi directe privind caracterul de spinel mixt al nanoparticulelor. Dubletul datorat cuplajului spin-orbită se observa la energii de legatură de ~641,8 eV si 653,2 eV (ΔE=~11,4 eV). Prezența satelitului la ~ 646 -647 eV indică starea Mn^{2+}. Micșorarea intensității picurilor cu creșterea continutului în zinc sugerează substituirea ionilor de Mn^{2+} din pozițiile tetraedrice de către ionii Zn^{2+}. Comparativ cu spectru XPS Mn2p al 0,5ZMF, spectrul XPS Mn2p al 0,5ZMF@Ag este mai puțin intens și mai larg.

Spectrul XPS Ag 3d (Fig.3.12.f) aduce dovada chimică definitivă a naturii metalice a argintului, (validând rezultatele XRD) și a modului în care acesta interacționează cu restul nanocompozitului. Picurile dubletului corespunzătoare nanoparticulelor 0,1ZMF@Ag poziționate la 368,1 eV ($3d_{5/2}$) și la 374,1 eV (ΔE = 6 eV, $d_{3/2}/d_{5/2}$ = 2/3) sunt tipice pentru argintul metalic. Creșterea conținutului de zinc are ca efect deplasarea spectrului la 367,9 eV și micșorarea semnificativă a intensității picurilor. Forma picurilor sugerează posibilitatea apariției speciilor Ag^{+}, sau Ag^{2+} la valori mai mici ale energiei de legătură. Prezența componentei Ag^{+} ar sugera că o fracțiune din argint contribuie la legătura chimică de interfața.

Comparația directă a celor două formule evidențiază o restructurare cationică remarcabilă indusă de procesul de acoperire. În timp ce ionii de Zn^{2+} rămân ancorați stabil exclusiv în pozitii tetraedrice se observă o migrare pronunțată a manganului redus la starea Mn^{2+} în pozițiile de tip A (apare o creștere de la 0,456 la 0,555). Această migrare comprimă prezența fierului în poziții tetraedrice și forțează apariția unei fracții reduse de Fe^{2+} (0,100) în pozițiile octaedrice (B), compensând

reducerea parțială a speciilor Mn^{3+} și Mn^{4+} prin mecanismul redox interfacial indus de stratul de argint.

Tabelul 3.9. Formula de ocupare și compoziția chimică a rețelei pentru 0,1ZMF și 0,1ZMF@Ag.

Formula chimică	Fe %at	Mn %at	Zn %at	O %at	Ag %at
0,1ZMS					
$(Zn_{0,1}Mn_{0,456}Fe_{0,444})_A(Mn_{0,226}^{3+}Mn_{0,218}^{4+}Fe_{1,556}^{3+})_BO_4^{2-}$	20,4	13,41	1,40	64,69	
0,1ZMS@Ag					
$(Zn_{0,1}Mn_{0,555}Fe_{0,345})_A(Mn_{0,140}^{3+}Mn_{0,205}^{4+}Fe_{1,555}^{3+})_BO_4^{2-}@(Ag_{0,280}^{0}Ag_{0,025}^{2+}$	21,02	14,17	1,32	59,02	4,4

Cu un conținut de zinc ridicat (proba 0,5ZMF@Ag), spectrul Ag3d suferă o deplasare chimică spre energii de legătură mai mici, fapt ce sugerează un transfer net de densitate electronică dinspre matricea de ferită bogată în cationi către nanoparticulele de argint din înveliș (acumularea de sarcina negativă). Acest comportament indică o legatură chimică mult mai strânsă și o interfață apropiată între cele doua faze. Deplasarea spectrală a argintului și reconfigurarea manganului demonstrează că sistemul nu este un simplu amestec fizic, ci o heterostructură hibridă unitară.

Tabelul 3.11. Formula chimică cu fracția de ocuparea a pozițiilor A și B și compoziția chimică a rețelei pentru nanoparticulele 0,5ZMF si 0,5ZMF@Ag determinate din XPS.

Formula chimică	Fe %at	Mn %at	Zn %at	O %at	Ag %at
0,5ZMF					
$(Zn^{2+}_{0,5}Mn^{2+}_{0,41}Fe^{3+}_{0,09})_A(Mn^{3+}_{0,06}{}^{3+}Mn^{4+}_{0,03}Fe^{3+}_{1,79}\ Fe^{2+}_{0,12})_BO_4^{2-}$	32,83	10,05	8,33	47,79	
0,5ZMF@Ag					
$(Zn^{2+}_{0,5}Mn^{2+}_{0,21}Fe^{3+}_{0,29})_A(Mn^{3+}_{0,16}{}^{+}Mn^{4+}_{0,18}Fe^{3+}_{1,60}Fe^{2+}_{0,05})_BO_4^{2}$	21,02	9,38	7,81	51,01	2,52

Diferență structurală demonstrează că în proba 0,5ZMF@Ag, ionii paramagnetici de mangan de la suprafață experimentează un mediu electronic puternic perturbat și asimetric, capabil să modifice local anizotropia magnetică și să moduleze interacțiunea de relaxare cu protonii din moleculele de apă înconjurătoare [54].

Nanoparticulele 0,5ZMF prezintă o structură apropiată de configurația spinel normală, cu un grad de inversie mic, δ=0,09, care în urma acoperirii cu argint devene triplu δ=0,29 ca urmare a migrării masive a cationilor din subrețeaua octaedrică în pozițiile tetraedrice. Clusterele de Ag^0 de pe suprafață accelerează procesul de oxidare a Fe^{2+} octaedric (care scade de la 0,12 la 0,05) și determină conversia Mn^{2+} în specii cu valență superioara, Mn^{3+} si Mn^{4+}. Pentru a menține echilibrul structural și de sarcină din rețea, Fe^{3+} este împins în poziții de tip A.

CAPITOLUL IV

STUDIUL PROPRIETĂȚILOR MAGNETICE ȘI CARACTERIZAREA IN VITRO A NANOPARTICULELOR

4.1. Studiul proprietăților magnetice

Analiza VSM este importantă pentru caracterizarea nanoparticulelor magnetice investigate ca agenți de contrast în imagistica prin rezonanță magnetică (MRI), deoarece permite evaluarea unor parametri precum magnetizarea de saturație (Ms), coercivitatea (Hc) și magnetizarea remanentă (Mr), relevanți pentru comportamentul magnetic al nanoparticulelor [55].

Proprietățile magnetice ale nanoparticulelor studiate au fost măsurate din ciclurile de histerezis magnetic înregistrate într -un interval de ± 10 kOe cu ajutorul aparatului Princeton Vibrating Sample Magnetometer 3900 din laboratorul de Fizica din cadrul facultății de Fizică.

4.1.1. Studiul proprietăților magnetice ale nanoparticulelor în sistemele $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

În fig. 4.1. sunt prezentate curbele de histerezis obţinute în urma analizei nanoparticulelor din care s-au determinat valorile parametrilor magnetici (Ms, Mr, Hc, Ms/Mr) prezente în Tabelul 4.1.

Parametrii magnetici extrași din curbele de histerezis evidențiază un comportament magnetic de tip „soft” pentru toate probele investigate, caracterizat prin valori reduse ale coercitivității (Hc cuprins între 0,01 și 0,17 kOe).

În seria $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$, o micșorarea conținutului în zinc conduce la o creștere semnificativă a magnetizației la saturație. Astfel, Ms crește de la 8,85 emu/g pentru x = 0,5 până la valori de aproximativ 46–50 emu/g pentru compozițiile cu x = 0,3–0,1. Această evoluție este însoțită de o creștere a magnetizației remanente și a raportului Mr/Ms, care variază de la ~0,05–0,06 pentru probele cu conținut ridicat de zinc până la ~0,19–0,20 pentru probele cu conținut redus de zinc. În paralel, coercitivitatea prezintă o reducere moderată, indicând o anizotropie magnetică mai pronunțată pentru compozițiile cu conținuturi mici de zinc.

Pentru nanoparticulele de tip $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag, introducerea stratului de Ag influențează atât magnetizația la saturație, cât și parametrii de remanență. În cazul compozițiilor cu x = 0,5 și 0,4, Ms crește semnificativ comparativ cu probele neacoperite, atingând valori de 15,49 emu/g și respectiv 34,36 emu/g. Concomitent, raportul Mr/Ms scade (0,04 pentru x = 0,5ZCF@Ag și 0,03 pentru x = 0,4ZCF@Ag), iar coercitivitatea se reduce până la valori minime de ordinul 0,01 kOe pentru 0,4ZCF@Ag.

Pentru probele cu mic de zinc (x = 0,1 - 0,3), efectul stratului de Ag asupra magnetizației la saturație este mai puțin pronunțat, Ms rămânând comparabilă sau ușor mai mică decât în cazul probelor neacoperite.

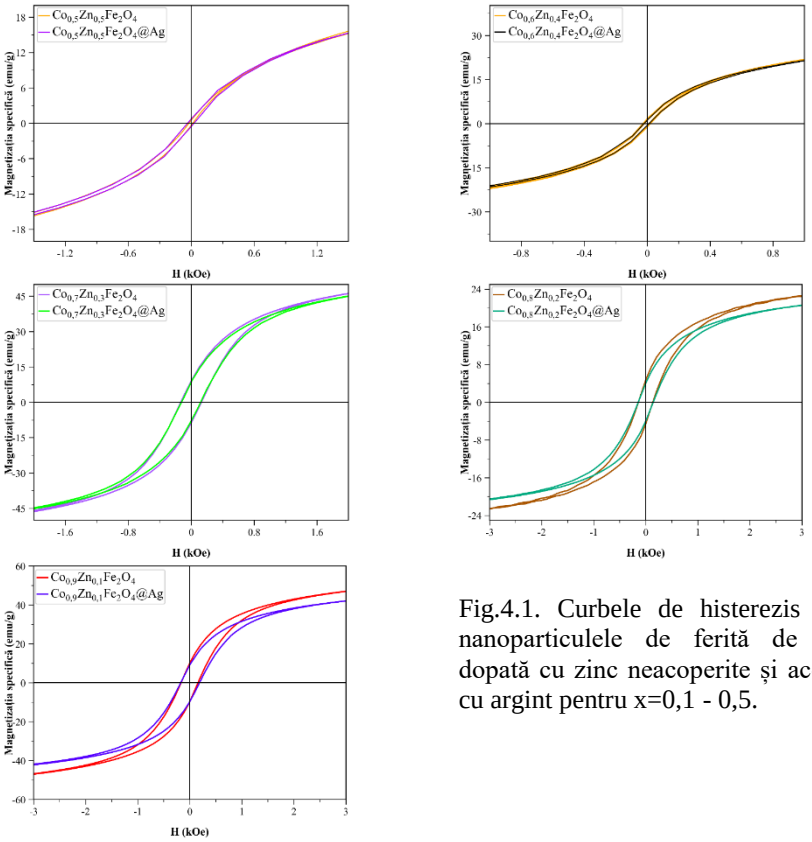


Fig.4.1. Curbele de histerezis pentru nanoparticulele de ferită de cobalt dopată cu zinc neacoperite și acoperite cu argint pentru x=0,1 - 0,5.

Tabel 4.1. Parametrii magnetici ai nanoparticulelor de fertită de cobalt dopată cu zinc neacoperite si acoperite cu Ag.

Nr.	Proba	M_r (emu/g)	M_s (emu/g)	H_c (kOe)	M_r/M_s
1	$Co_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$	0,48	8,85	0,02	0,05
2	$Co_{0,6}Zn_{0,4}Fe_2O_4$	1,31	20,54	0,02	0,06
3	$Co_{0,7}Zn_{0,3}Fe_2O_4$	8,87	46,35	0,13	0,19
4	$Co_{0,8}Zn_{0,2}Fe_2O_4$	4,70	22,67	0,13	0,20
5	$Co_{0,9}Zn_{0,1}Fe_2O_4$	10,01	49,68	0,16	0,20
6	$Co_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$@Ag	0,69	15,49	0,03	0,04
7	$Co_{0,6}Zn_{0,4}Fe_2O_4$@Ag	1,11	34,36	0,01	0,03
8	$Co_{0,7}Zn_{0,3}Fe_2O_4$@Ag	8,42	47,66	0,12	0,17
9	$Co_{0,8}Zn_{0,2}Fe_2O_4$@Ag	4,01	20,42	0,14	0,19
10	$Co_{0,9}Zn_{0,1}Fe_2O_4$@Ag	9,06	42,09	0,17	0,21

Raportul Mr/Ms se menține în intervalul 0,17–0,21, iar valorile coercivității rămân scăzute, indicând păstrarea caracterului de material magnetic „soft” și după acoperirea cu Ag.

4.1.2. Studiul proprietăților magnetice ale nanoparticulelor în sistemele $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ și $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

Parametrii magnetici extrași din curbele de histerezis reprezentate în Fig.4.2. (Ms, Mr, Hc și Mr/Ms) indică pentru toate probele un comportament magnetic de tip „soft”, cu coercitivități reduse (Hc în intervalul 0,020–0,078 kOe pentru probele neacoperite și 0,021–0,073 kOe pentru probele acoperite cu argint expuse în Tabel 4.2).

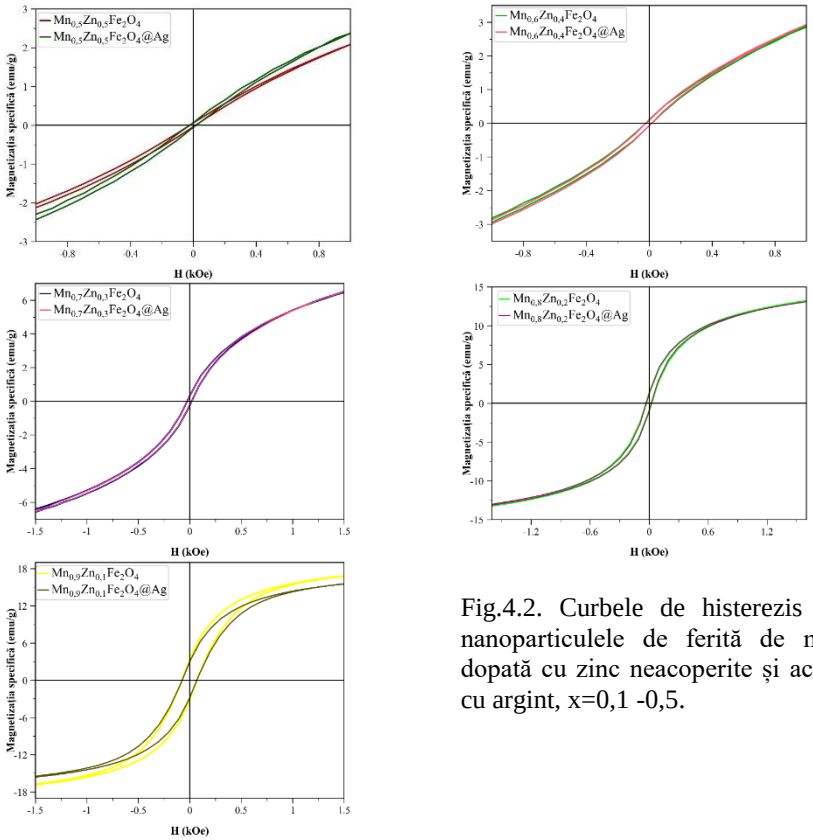


Fig.4.2. Curbele de histerezis pentru nanoparticulele de ferită de mangan dopată cu zinc neacoperite și acoperite cu argint, x=0,1 -0,5.

În seria $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ (x = 0,1–0,5), creșterea conținutului de Zn este asociată cu o micșorare progresivă a magnetizației la saturație. Astfel, Ms scade de la

17,14 emu/g (x = 0,1), la 2,32 emu/g (x = 0,5) cu o accelerare evidentă a scăderii pentru compozițiile cu x ≥ 0,3 (Ms = 5,3 emu/g pentru x = 0,3). În paralel, magnetizația remanentă scade de la 3,32 emu/g (x = 0,1). la 0,05 emu/g (x = 0,5).

Raportul Mr/Ms prezintă o scădere cu creșterea valorii x, la valori foarte mici (~0,021–0,023 pentru x = 0,5–0,4) de la valori 0,058 (x = 0,3), 0,089 (x = 0,2) și aproximativ 0,19 pentru x = 0,1. Evoluția acestui raport sugerează o micșorare a contribuției componentei remanente pe măsură ce crește conținutul de Zn, concomitent, coercitivitatea scade. În paralel, magnetizația remanentă scade de la 3,32 emu/g (x = 0,1). la 0,05 emu/g (x = 0,5) iar coercitivitatea scade de la Hc= 0,078 kOe pentru x = 0,1 la Hc ≈ 0,021 kOe pentru x=0,5.

Tabel 4.2. Parametrii magnetici ai nanoparticulelor de ferită de mangan neacoperite si acoperite cu Ag.

Nr.	Proba	M_r (emu/g)	M_s (emu/g)	H_c (kOe)	M_r/M_s
1	$Mn_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$	0,05	2,32	0,021	0,021
2	$Mn_{0,6}Zn_{0,4}Fe_2O_4$	0,09	3,79	0,02	0,023
3	$Mn_{0,7}Zn_{0,3}Fe_2O_4$	0,3	5,30	0,025	0,058
4	$Mn_{0,8}Zn_{0,2}Fe_2O_4$	1,21	13,49	0,029	0,089
5	$Mn_{0,9}Zn_{0,1}Fe_2O_4$	3,32	17,14	0,078	0,19
6	$Mn_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$@Ag	0,06	2,37	0,021	0,025
7	$Mn_{0,6}Zn_{0,4}Fe_2O_4$@Ag	0,1	2,88	0,022	0,032
8	$Mn_{0,7}Zn_{0,3}Fe_2O_4$@Ag	0,32	5,94	0,025	0,053
9	$Mn_{0,8}Zn_{0,2}Fe_2O_4$@Ag	1,22	12,36	0,028	0,098
10	$Mn_{0,9}Zn_{0,1}Fe_2O_4$@Ag	2,96	15,08	0,073	0,196

Pentru seria $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag, magnetizația la saturație rămâne în același domeniu de variație și păstrează tendința de micșorare cu x, însă efectul stratului de Ag asupra Ms depinde de compoziție. Pentru x = 0,5, Ms este aproape neschimbată (2,32 → 2,37 emu/g), iar pentru x = 0,3 se observă o creștere moderată la 5,94 emu/g. În schimb, pentru x = 0,4, 0,2 și 0,1, Ms scade ușor față de probele corespunzătoare neacoperite (de exemplu 3,79 → 2,88 emu/g la x = 0,4; 13,49 → 12,36 emu/g la x = 0,2; 17,14 → 15,08 emu/g la x = 0,1).

În ceea ce privește remanența, valorile Mr și Mr/Ms pentru probele acoperite cu Ag sunt în general apropiate de cele ale probelor neacoperite, cu diferențe mici dependente de compoziție. Raportul Mr/Ms se micșoreaxă cu creșterea conținutului în zinc de la 0,196 (x = 0,1) la 0,025 (x = 0,5) iar coercitivitatea rămâne redusă în întreaga serie și urmează aceeași tendință ca în cazul probelor neacoperite, cu valori minime în intervalul 0,021–0,028 kOe pentru x = 0,5–0,3 și o valoare de Hc = 0,073 kOe la x = 0,1 [3,8-12].

4.2. Studiul MRI in vitro al fluidelor cu nanoparticule magnetice

4.2.1. Prepararea probelor și protocolul de achiziție MRI

Fluidele de nanoparticule magnetice analizate au fost preparate la o concentrație standard de 0.5mg/ml. Protocolul de sinteză a presupus dispersarea a 15 mg de nanoparticule magnetice într-un amestec solvent compus din 12 ml etanol, 6 ml carboximetilceluloză (CMC) și 12 ml apă distilată. Suspensia coloidală rezultată a fost supusă unui proces de omogenizare structurală într-o baie cu ultrasunete pe o durată de 4 ore, în vederea reducerii agregatelor de particule.
Diluțiile succesive utilizate pentru investigațiile MRI au fost obținute prin dozarea volumelor corespunzătoare de ferofluid mamă, conform specificațiilor din Tabelul 4.3.

Tabel 4.3. Parametrii volumetrici și concentrațiile probelor preparate pentru investigațiile MRI

Nr.	Concentrația (%)	Volumul de ferofluid (ml)	Volumul de apă distilată (ml)	Volumul final (ml)
1	0,05	0,01	19,99	20
2	0,25	0,05	19,95	20
3	0,5	0,1	19,9	20
4	1,25	0,25	19,75	20

Volumele finale au fost transferate în celule cilindrice etanșe cu capacitatea de 20 ml. În paralel cu seriile de ferofluide cu concentrații variabile, s-au preparat probe-martor utilizând agentul de contrast comercial Clariscan la concentrații identice, asigurându-se astfel o bază riguroasă pentru analiza comparativă a eficienței de contrast.

Tabel 4.4. Parametrii tehnici folosiți în timpul secvențelor de scanare: FOV (Field of View) – câmpul de vizualizare macroscopică; TR – timp de repetiție; TE – timp de ecou; THK (Slice Thickness) – grosimea secțiunii plane de scanare.

Timp de relaxare	FOV (cm)	TR (ms)	TE (ms)	THK (mm)	Frecvența (MHz)	Faza	Dimensiune pixel	Timp de scanare (s)
T_1	22x22	3770.8	15.1-90.9	4.0	256	192	0.9x1.1	193
T_2	25x25	4782.0	108.6	4.5	320	256	0.8x0.8	77

Evaluarea proprietăților de contrast ale ferofluidelor s-a realizat cu ajutorul unui sistem de imagistică prin rezonanță magnetică SIGNA, operând la un câmp magnetic static B=1.5 T Probele au fost inserate simetric în bobina de recepție destinată examinărilor craniene și scanate utilizând secvențe de impulsuri ponderate în T_1 și T_2. Parametrii fizici și tehnici ai secvențelor de achiziție sunt sintetizați în Tabelul 4.4.

Cuantificarea valorilor de contrast s-a realizat prin procesarea imaginilor digitale cu ajutorul software-ului ImageJ. Pentru fiecare probă, s-a definit o regiune de interes (ROI – Region of Interest) cu o suprafață fixă de 54000 pixel² determinându-se valoarea medie a intensității semnalului pe scala de gri atât pentru imaginile ponderate T_1, cât și pentru cele ponderate T_2.

4.2.2. Studiul MRI in vitro al fluidelor cu nanoparticule $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ respectiv $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

4.2.2.1. Studiul MRI în secvența ponderată T_1 a nanoparticulelor de ferită de cobalt dopată cu zinc

În cazul agentului de referință Clariscan, intensitatea semnalului ponderat T_1 prezintă o depreciere severă odată cu creșterea concentrației.

Pentru nanoparticulele de ferită neacoperite, răspunsul fizic depinde puternic de fracția de dopant x. Pentru compozițiile intens dopate, cu x=0,5 si x=0,4, se observă un trend ascendent al nuanței de gri în funcție de concentrația soluției coloidale, înregistrând valori maxime de 94.66 (la o concentrație de 0,5%) și respectiv 96,06 (la o concentrație de 0,5%), comportament urmat de o relaxare (scădere) la concentrațiile maxime investigate (Figura 4.6a-b).

Pentru seria core-shell $Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag prezența stratului de argint alterează semnificativ cuplajul magnetic dintre miez și protonii mediului fluid. Pentru fracțiile cu conținut mare de dopant, x=0,5 și x=0,4, valorile pe scala de gri cresc pe intervalul 0,05% - 0,5% atingând valori maxime de 120,24 și respectiv 974,78, urmate de o ușoară decădere la concentrația de 1,25%.

Pentru probele mai puțin dopate x=0,3 și x=0,2, semnalul achiziționat denotă o pantă descendentă abruptă în raport cu concentrația, valorile minime atingând praguri foarte joase 3,83, respectiv 0,78 la concentrația de 1,25%.

Proba slab dopată 0,1ZCF@Ag menține valori ridicate ale semnalului la concentrații mici și medii, urmate de o diminuare la limita superioară a intervalului investigat.

Analiza comparativă a sistemelor neacoperite cu cele acoperite cu Ag relevă discrepanțe majore în intensitatea semnalului pe scala de gri pe întreg domeniul de lucru. Rolul stratului de Ag este modulat direct de concentrația dopantului de zinc din miezul magnetic, sugerând o corelație fizică complexă între redistribuirea cationică indusă de zinc, grosimea stratului diamagnetic și mecanismele de relaxare electronică în regim T_1 [56, 58].

4.2.2.2. Studiul MRI în secvența ponderată T_2 a nanoparticulelor de ferită de cobalt dopată cu zinc

În ceea ce privește ferofluidele $Co_{1-x}Zn_xFe_2O$ neacoperite, se observă valori inițiale ridicate ale intensității semnalului la concentrația minimă 0,05%, plasate în intervalul 135,84 - 151,61, urmate de o prăbușire exponențială a semnalului odată cu creșterea concentrației masice.

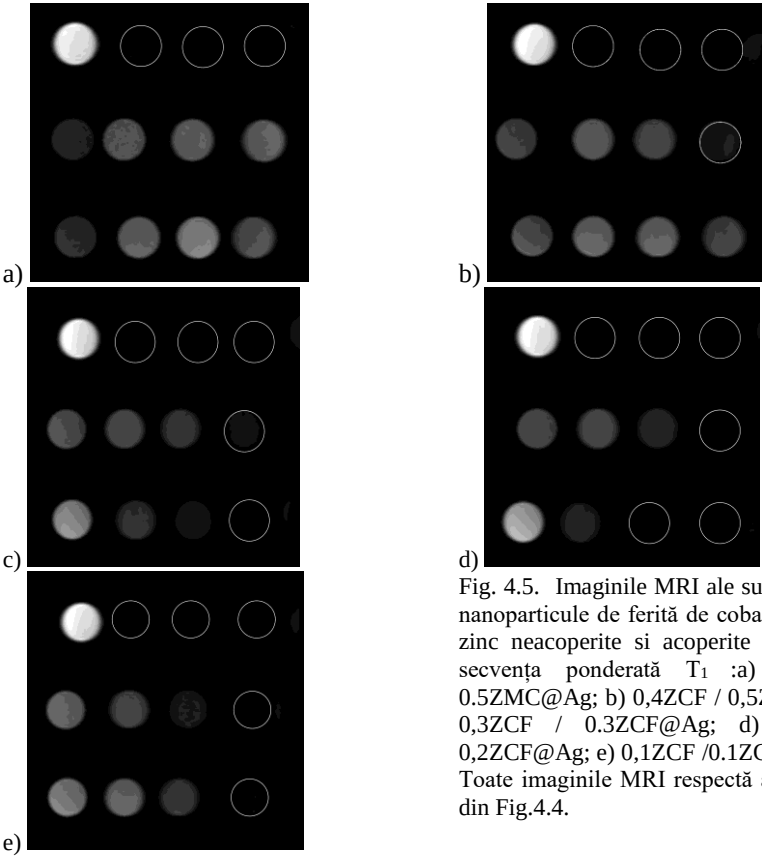


Fig. 4.5. Imaginile MRI ale suspensiilor de nanoparticule de ferită de cobalt dopată cu zinc neacoperite si acoperite cu argint în secvența ponderată T_1 :a) 0,5ZCF / 0.5ZMC@Ag; b) 0,4ZCF / 0,5ZCF@Ag; c) 0,3ZCF / 0.3ZCF@Ag; d) 0,2ZCF / 0,2ZCF@Ag; e) 0,1ZCF /0.1ZCF@Ag. Toate imaginile MRI respectă aranjamentul din Fig.4.4.

Un aspect fizic extrem de interesant se remarcă la concentrația intermediară de 0,25%: pe măsură ce concentrația dopantului de zinc evoluează de la x=0,1la x=0,5, capacitatea de atenuare a semnalului se modifică controlat. Proba cu x=0,5 păstrează un semnal de 56,43, în timp ce probele cu dopare mai scăzută x=0,2 și x=0,3 prăbușesc semnalul mult mai accentuat, până la 6,30, respectiv la 9,15. La concentrații mari 0,5% - 1,25, toate probele ating regimul de saturare a contrastului negativ (dark contrast), generând valori reziduale minime cuprinse între 0,70 și 2,07.

Pentru seria acoperită cu argint $Co_{1-x}Zn_xFe_2O$@Ag, comportamentul în regim T_2 rămâne modulat de prezența dopantului de zinc. La concentrația minimă 0,05%, valorile pe scala de gri variază între 84,87 și 165,72. Creșterea concentrației la 0,25% induce o stingere rapidă a semnalului pentru toate probele din seria xZCF@Ag. Se observă din nou că proba cu dopare maximă de zinc x = 0,5 opune o rezistență mai mare la defazarea transversală indusă, menținând valoarea de 41,39.

La concentrații mari 0,5% și 1,25, semnalul ponderat T_2 este complet atenuat pentru toate probele, cu minime stabile în intervalul 0,85 - 3,52.

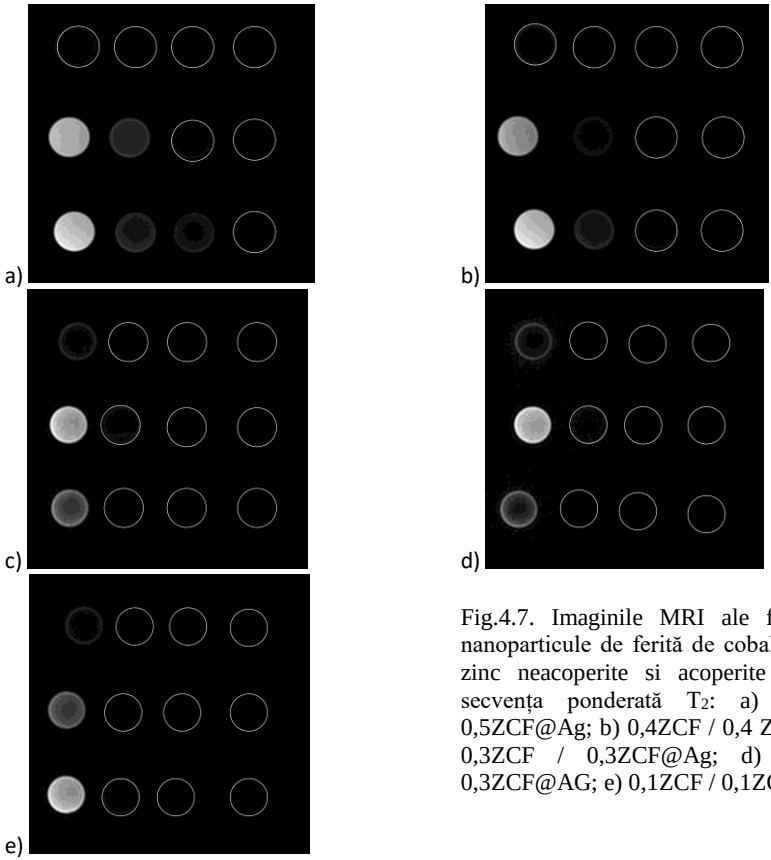


Fig.4.7. Imaginile MRI ale fluidelor cu nanoparticule de ferită de cobalt dopată cu zinc neacoperite si acoperite cu Ag în secvența ponderată T_2: a) 0,5ZCF / 0,5ZCF@Ag; b) 0,4ZCF / 0,4 ZCF@Ag; c) 0,3ZCF / 0,3ZCF@Ag; d) 0,2ZCF / 0,3ZCF@AG; e) 0,1ZCF / 0,1ZCF@Ag

Pentru agentul de referință Clariscan, semnalul ponderat T_2 (rândul 1 din imagini) prezintă valori reduse ale nuanței de gri pe întreg intervalul de concentrații investigate, cu o scădere ușoară de la 7,86 la 0,05% până la 0,57 la 1,25%, indicând o variație limitată a intensității semnalului ponderat T_2 în funcție de concentrație

4.2.3. Studiul MRI in vitro al fluidelor cu nanoparticule $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ respectiv $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag

4.2.3.1. Studiul MRI în secvența ponderată T_1 a nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc

Intensitatea semnalului manifestă o dependență funcțională strânsă de concentrația masică a fluidului, de fracția molară a dopantului de zinc și de prezența interfeței metalice de Ag.

Pentru agentul de referință Clariscan, imaginile MRI prezintă același comportament detaliat anterior la fluidelor nanoparticulelor de ferită de cobalt dopată cu zinc, și anume o scădere accentuată a valorilor nuanței de gri odată cu creșterea concentrației, indicând o atenuare progresivă a nuanței de gri la concentrații ridicate

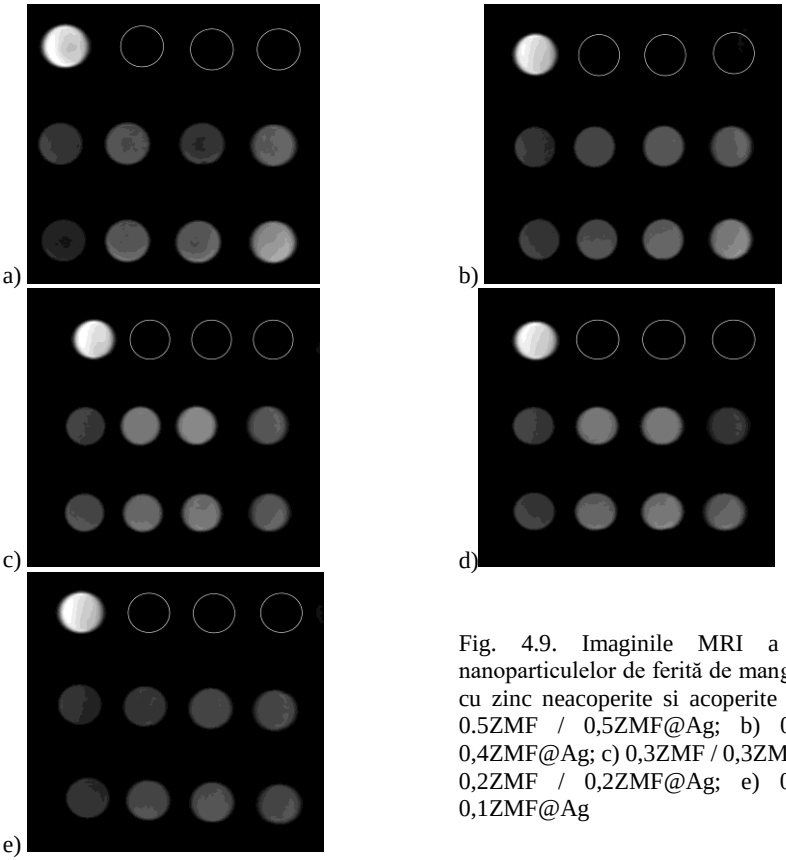


Fig. 4.9. Imaginile MRI a fluidelor nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc neacoperite si acoperite cu Ag: a) 0.5ZMF / 0,5ZMF@Ag; b) 0,4ZMF / 0,4ZMF@Ag; c) 0,3ZMF / 0,3ZMF@Ag; d) 0,2ZMF / 0,2ZMF@Ag; e) 0,1ZMF / 0,1ZMF@Ag

Totuși, influența zincului este evidentă în modularea curbelor: pentru fracția minim dopată x=0,1, intensitatea semnalului crește strict monoton pe întreaga plajă, de la 48,31la 76,30. Pe măsură ce concentrația dopantului de zinc crește la x = 0,2 - 0,4, panta de creștere devine mult mai abruptă la concentrații intermediare, atingând valori maxime remarcabile (ex: 131,63 pentru x=0,3 la concentrația de 0,50%). La dopare maximă x=0,5, semnalul se stabilizează la valoarea de 99,02 la limita superioară de concentrație.

În cazul fluidelor de nanoparticule de ferită de mangan dopată cu zinc, neacoperite, se remarcă o tendință generală de creștere a intensității semnalului

ponderat T_1 corelată cu creșterea concentrației masice pentru majoritatea compozițiilor.

Pentru fluidele de nanoparticule core-shell, $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$@Ag. depunerea stratului metalic de Ag conlucrează cu efectul dopantului de zinc, amplificând eficiența de contrast în regim T_1. Intensitățile maxime ale semnalului ponderat T_1 sunt localizate la concentrația superioară de 1,25% tocmai pentru probele puternic dopate cu zinc: 153,94 pentru sistemul 0,5ZMF@Ag și 135,13 pentru 0,4ZMF@Ag. Pentru probele slab dopate cu zinc x = 0,2 și x = 0,1, semnalul ponderat T_1 prezintă o dinamică a variației mult mai plată și valori finale mai reduse la concentrația maximă (95,96, respectiv 75,12).

4.2.3.2. Studiul MRI în secvența ponderată T_2 a nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc

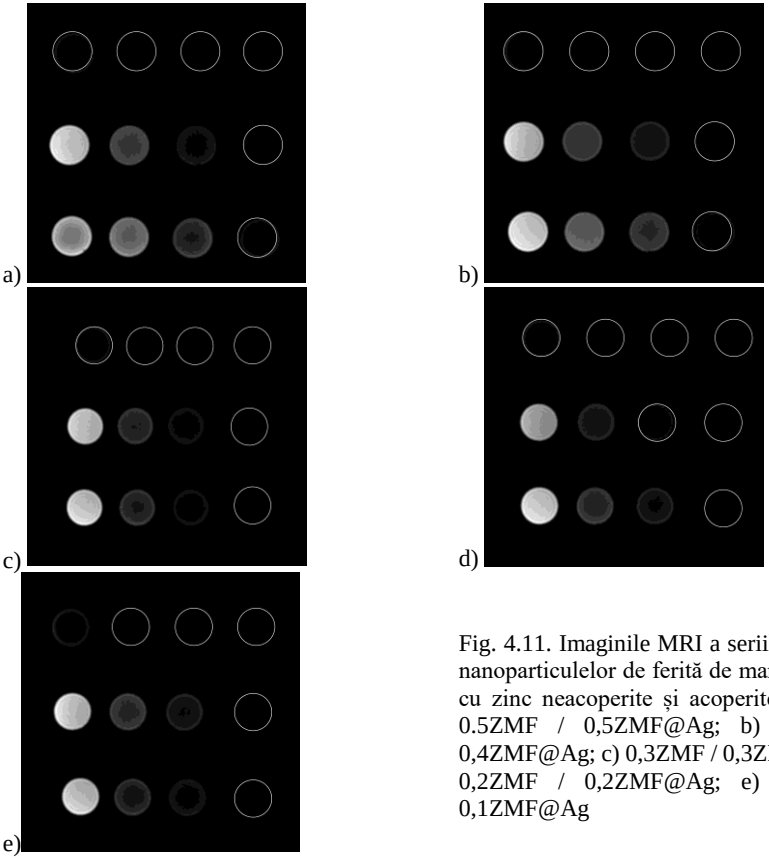


Fig. 4.11. Imaginile MRI a seriilor fluidelor nanoparticulelor de ferită de mangan dopată cu zinc neacoperite și acoperite cu Ag: a) 0.5ZMF / 0,5ZMF@Ag; b) 0,4ZMF / 0,4ZMF@Ag; c) 0,3ZMF / 0,3ZMF@Ag; d) 0,2ZMF / 0,2ZMF@Ag; e) 0,1ZMF / 0,1ZMF@Ag

În cazul fluidelor de nanoparticule de ferită de mangan dopată cu zinc neacoperite cu Ag, se manifestă o depreciere abruptă a semnalului odată cu creșterea concentrației masice. Analizând influența dopantului la concentrația critică de 0,25%, se observă o corelație directă cu concentrația de zinc: probele cu un conținut ridicat de zinc x=0,5 și x=0,4 opun o rezistență mai mare la atenuarea transversală, păstrând valori ridicate ale semnalului 95,81 și respectiv 78,53. În schimb, pe măsură ce concentrația de zinc scade x=0,2, semnalul se prăbușește accelerat până la valoarea de 17,52. La concentrații mari 0,5% - 1,25%, efectul structural al dopantului este estompat, toate probele instalându-se în regimul de dark contrast (3,03 - 23,83).

Pentru fluidele de nanoparticule core-shell, efectul modulator al zincului se menține în zona concentrațiilor intermediare (0,25%). Structurile 0,5ZMF@Ag și 0,4ZMF@Ag conservă intensități remarcabile ale semnalului (125,84, respectiv 90,33), oferind o dinamică controlată a atenuării[59, 61].

4.3. Corelarea simbiotică a parametrilor magnetici cu răspunsul MRI. Mecanisme fizice de interfață și concluzii parțiale

4.3.1. Corelarea proprietăților structurale și magnetice cu răspunsul MRI

Tabelul 4.9. Matricea de corelare simbiotică a parametrilor XRD-XPS-VSM cu performanța MRI in vitro (la concentrația critică de 0.25%)

Proba	a nm	δ XPS	Specii Mn superficiale (XPS %)	M_s emu/g	Nivel Gri T_1 u.a.	Nivel Gri T_2 u.a.	Comportament / Eficiență clinică
0.1ZCF	0.8334	0.85	—	49.68	112.31	8.38	Contrast T_2 ultra-negativ; Risc de agregare dipolară (Mr/Ms=0.20).
0.5ZCF	0.8357	0.81	—	8.85	81.28	56.43	Contrast slab; Rezistență mare la defazarea transversală.
0.5ZCF@Ag	0.8365	0.29	—	15.49	92.19	41.39	Salt de M_s indus de inversiune forțată; Superparamagnetism optimizat (Mr/Ms=0.04).
0.4ZCF@Ag	0.8356	—	—	34.36	96.75	35.12	Cel mai eficient agent core-shell T_2; Superparamagnetism ideal (Mr/Ms=0.03)
0.1ZMF	0.8344	—	Mn^{2+}46%	17.14	60.56	45.65	Răspuns liniar moderat; Structură de spinel normal stabilă.
0.5ZMF	0.8418	0.09	Mn^{2+} 41%	2.32	81.42	95.81	Magnetizare minimă; Nivel maxim de gri rezidual în T_2.
0.5ZMF@Ag	0.8420	0.29	Mn^{4+}18%	2.37	153.94	125.84	Cel mai eficient agent T_1 (Luminos); Fluctuație Néel în rezonanță Larmor.

Pentru o înțelegere de ansamblu, Tabelul 4.9 realizează o corelare directă unică între parametrii structural-magnetici determinați în Capitolul III și Capitolul IV, și răspunsul imagistic experimental înregistrat în punctul critic de inflexiune a contrastului (0.25% concentrație masică).

1. Validarea legii pătratice a relaxivității transversale (T_2)

Teoria statistică a relaxării în regim de perturbare slabă (outer-sphere diffusion) stipulează că rata de relaxare transversală este direct proporțională cu pătratul magnetizării de saturație. Această ecuație explică riguros de ce proba 0.1ZCF (Ms = 49.68) prezintă o eficiență de stingere a semnalului de aproape 55 de ori mai mare la concentrații intermediare comparativ cu ferita de mangan 0.5ZMF (Ms = 2.32emu), unde semnalul pe scala de gri rămâne artificial ridicat la valoarea de 95.81 u.a.

2.Mecanismul de rezonanță Larmor în regim longitudinal (T_1)

Profilele nemonotone și apariția super-semnalelor hiperintense (strălucitoare) în secvența T_1 sunt guvernate de dinamica relaxării termice Néel a momentelor magnetice: $\tau_N = \tau_0 \exp(K_u V/k_B T)$, unde τ_N este timpul de relaxare Néel (timpul mediu necesar momentului magnetic al unei nanoparticule să își schimbe sensul spontan din cauza energiei termice), Ku este anizotropia uniaxială și V este volumul particulei magnetice.

La dopaj minim cu zinc (0.1ZCF), bariera de anizotropie magnetocristalină (Ku) indusă de cuplajul puternic orbită-rețea al ionului Co^{2+} ($3d^7$) este foarte mare, timpul de relaxare τ_N este lung, reducând eficiența transferului de energie spin-rețea către protoni.

La dopaj maxim cu zinc cuplat cu matricea ultra-soft de mangan (0.5ZMF@Ag), momentul orbital este complet stins, iar anizotropia rețelei este practic anulată, fapt certificat spectroscopic în XPS de valoarea minimă a gradului de inversie nativ ($\delta = 0.09$). Bariera de energie scade critic, determinând fluctuații termice ultra-rapide ale spinilor nanoparticulei (τ_N este foarte scurt). Acest timp de fluctuație intră în rezonanță perfectă cu frecvența de precesie Larmor a sistemului MRI (63.8 MHz la 1.5 T). Fluctuațiile maxime la această frecvență specifică optimizează la extrem relaxarea longitudinală, justificând de ce proba 0.5ZMF@Ag atinge valoarea maximă absolută de strălucire (153.94 u.a.) din întreaga lucrare.

3.Rolul ecranării electronice și al speciilor de valență superioară în probele core-shell

Analiza spectrală XPS detaliată în Capitolul III aduce o dovadă directă privind originea eficienței superioare a probelor acoperite cu argint. În cazul probei 0.5ZMF@Ag, fixarea clusterelor metalice de Ag^0 pe suprafața feritei modifică starea de hibridizare a orbitalilor manganului. Datele din Tabelul 3.10 evidențiază o creștere masivă a fracției de specii puternic oxidate de suprafață Mn^{4+} (de la 0.03 la 0.18),

concomitent cu o creștere anormală a despicării de multiplet spin-orbită ($\Delta E = 11.51$ eV).

Din punct de vedere fizic, această joncțiune electronică strânsă (unde argintul transferă densitate electronică dinspre rețeaua tensionată) stabilizează stările magnetice de spin ridicat de la interfață. Acest fenomen diminuează considerabil grosimea stratului magnetic „mort" (dead layer) care decorează de regulă nanoparticulele simple din cauza oxidării dezordonate în aer. Menținerea spinilor activi la interfață, protejați de bariera geometrică stabilă a argintului, explică de ce probele core-shell mențin o eficiență de contrast mult mai stabilă și curată în timp, prevenind degradarea neselectivă a semnalului observată la agentul comercial Clariscan.

4.3.2 Selecția predictivă a nanoparticulelor pentru aplicații clinice țintite

Pe baza acestei analize corelate, se pot stabili cu precizie cele mai eficiente configurații pentru dezvoltarea agenților de contrast de generație nouă:
Cea mai eficientă probă pentru Contrast Negativ pur (T_2 - Contrast Întunecat): 0.4ZCF@Ag reprezintă configurația ideală. Datorită inversiunii forțate de interfață, păstrează o magnetizare excelentă Ms = 34.36 emu/g care asigură o stingere rapidă a semnalului transversal. Avantajul său clinic major derivă din prăbușirea raportului de remanență la o valoare remarcabilă de 0.03 și a coercitivității la 0.01 kOe, garantând un regim superparamagnetic ideal și risc zero de agregare sau tromboză in vivo.

Cea mai eficientă probă pentru Contrast Pozitiv pur (T_1 - Contrast Luminos): Proba 0.5ZMF@Ag este candidatul optim, atingând valoarea maximă absolută a intensității pe scala de gri 153.94 u.a. la concentrația clinică de 1.25%, fiind susținută de caracterul ultra-soft al manganului și sincronizarea perfectă Néel-Larmor.

Cea mai eficientă probă pentru Contrast Bifuncțional / Dual (T_1/T_2): Probele 0.4ZMF@Ag și 0.5ZMF@Ag întrunesc toate criteriile pentru imagistica multimodală modernă. În secvențe ponderate T_1, acestea generează semnale hiperintense extrem de puternice (135.13 - 153.94 u.a.) la concentrații mari, oferind imagini anatomice clare, în timp ce în secvențe ponderate T_2 manifestă o pantă controlată de atenuare la concentrații medii, evoluând curat spre regimul de dark contrast (5.08 u.a.) fără a suferi de efectul parazit de pierdere totală a semnalului specific agenților comerciali.

CAPITOLUL V

CONCLUZII GENERALE, CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI PERSPECTIVE APLICATIVE

5.1 Concluzii privind sinteza, structura și morfologia nanocompozitelor

Succesul sintezei controlate și nanostructurării. S-a validat viabilitatea metodei coprecipitării chimice umede în prezența CMC pentru obținerea de nanoparticule cvasi-sferice monodispersate, cu dimensiuni ale cristalitelor controlate riguros în domeniul nanometric (8.20 nm – 13.63 nm). S-a demonstrat că învelișul hibrid organic-anorganic format din CMC și argint metalic posedă o grosime controlată de minimum 1± 0.2 nm, asigurând o protecție structurală optimă.

Modularea stoechiometrică a subrețelelor spinelice. Analiza XRD corelată cu XPS a demonstrat experimental că introducerea ionului diamagnetic Zn^{2+} permite un reglaj fin al parametrilor macroscopici prin redistribuire cationică interstițială. S-a dovedit că Zn^{2+} ocupă preferențial pozițiile tetraedrice (A), determinând expulzarea ionilor magnetici Fe^{3+} în pozițiile octaedrice (B), fapt ce guvernează evoluția magnetizării de saturație Ms conform teoriei ferimagnetismului a lui Néel. La concentrații mari x=0.5, zincul segregă la suprafață, acționând ca un limitator de creștere a cristalitelor și creând canale de difuzie.

Validarea spectroscopică a joncțiunii hibride (FTIR-XPS). Analiza FTIR a evidențiat ancorarea coordinativă bidentată a CMC pe ionii expuși ai miezului feritic și că fixarea nanoparticulelor grele de Ag^0 pe punțile carboxilat induce o despicare a modurilor de vibrație octaedrice din FTIR (de la 2 moduri native la un profil triplet asimetric: 467, 431 și 387 cm^{-1}). Studiul XPS a indicat o contracție a despicării spin-orbită doar pentru speciile oxidate de suprafață Mn^{3+} (11.27 eV) și Mn^{4+} (11.21 eV), confirmând o ecranare extra-atomică intensă din partea electronilor delocalizați ai argintului și o creștere a covalenței interfaciale.

5.2 Contribuții originale privind optimizarea proprietăților magneto-imagistice

Descoperirea anomaliilor electronice și magnetice de interfață. VSM a evidențiat că în cazul feritiei de cobalt dopate cu zinc, grefarea stratului de argint provoacă o inversiune parțială forțată la interfață, generând un salt masiv și neașteptat al Ms (de la 8.85 emu/g la 15.49 emu/g pentru x=0,5) și că în cazul feritei de mangan, simetria sferică a stratului $3d^5$ al Mn^{2+} asigură o stabilitate ridicată a rețelei la stresul epitaxial, depunerea argintului fiind guvernată de diluția masică diamagnetică (scăderea ușoară a Ms de la 3.79 emu/g la 2.88 emu/g pentru x=0.4).

Tranziția programată către superparamagnetism ideal. Toate sistemele cu conținut ridicat de zinc x≥0.4 au demonstrat o prăbușire a coercitivității (Hc) și a raportului de remanență sub pragul critic de 0.05. Tranziția către un regim superparamagnetic ideal la temperatura camerei reprezintă un succes major din punct de vedere clinic, garantând absența interacțiunilor dipolare magnetice reziduale la

îndepărtarea câmpului extern, asigurând o stabilitate coloidală perfectă și eliminând riscul de agregare sau tromboză in vivo.

Calibrarea contrastului MRI clinic. Studiul in vitro la câmp clinic (1.5 T) a demonstrat că nanoparticulele sintetizate surclasează agentul comercial Clariscan, care suferă de atenuare neselectivă și parazită din cauza supradozării. S-a demonstrat matematic și imagistic că:

Performanța în regim transversal T_2 este controlată de corelația pătratică cu magnetizarea ($r_2 \sim M_s^2$), proba core-shell 0,4ZCF@Ag fiind identificată drept cel mai eficient agent de contrast negativ datorită echilibrului optim dintre magnetizarea mare (34.36 emu/g) și superparamagnetismul ideal (Mr/Ms = 0.03).

Performanța în regim longitudinal T_1 este guvernată de sincronizarea fluctuațiilor termice ale spinilor cu frecvența Larmor a protonilor (63.8 MHz). Proba 0.5ZMF@Ag a fost identificată drept cel mai eficient agent de contrast pozitiv (luminos), atingând valoarea maximă absolută a intensității pe scala de gri (153.94 u.a.) datorită eliminării complete a anizotropiei cristaline și stabilizării interfaciale a speciilor Mn^{4+} certificate prin XPS.

Structurile din seria 0.4ZMF@Ag și 0.5ZMF@Ag s-au consacrat ca agenți duali (bifuncționali T_1/T_2) de înaltă performanță, capabili să ofere contrast luminos puternic la concentrații mari și stingere totală (dark contrast) la concentrații medii în timpul aceleiași investigații.

5.3 Perspective aplicative și direcții de dezvoltare viitoare

Rezultatele remarcabile obținute în cadrul acestei teze deschid direcții promițătoare de cercetare aplicativă în nanomedicina de generație nouă:

Relaxivitate cantitativă. Extinderea protocoalelor imagistice prin generarea hărților de relaxare absolute (T_1 și T_2 mapping) la intensități superioare de câmp magnetic clinic (3 T) pentru extragerea constantelor fizice exprimate în Hz/mM.

Hipertermie magnetică teranostică. Evaluarea curbelor de magnetizare în regim dinamic dependent de temperatură (ZFC/FC) în vederea stabilirii precise a temperaturii de blocare superparamagnetică și a capacității de generare de căldură locală sub acțiunea unui câmp alternativ, pentru terapie oncologică combinată.

Evaluarea biocompatibilității și farmacocineticii in vitro și in vivo. Extinderea caracterizării prin teste standardizate de citotoxicitate (MTU/XTT) pe linii celulare umane normale și tumorale, evaluarea ratei de hemoliză și urmărirea timpului de înjumătățire în modele animale pentru stabilirea profilului de siguranță toxicologică.

Funcționalizarea țintită. Conjugarea chimică a învelișului protector de argint cu lianți specifici (anticorpi monoclonali, peptide sau acid folic) pentru direcționarea selectivă a agenților de contrast către receptori supraexprimați în celulele canceroase.

Bibliografie selectivă

[1] **V. Sabie**, C. P. Constantin, and O. F. Caltun, “Ferrite nanoparticles as contrast agents in magnetic resonance imaging,” in Applications of Nanostructured Ferrites, Elsevier, 2023, pp. 123–160. doi: 10.1016/B978-0-443-18874-9.00001-1.
[2] J. Tang, Y. Sheng, H. Hu, and Y. Shen, “Macromolecular MRI contrast agents: Structures, properties and applications,” Prog. Polym. Sci., vol. 38, no. 3–4, pp. 462–502, Mar. 2013, doi: https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.07.001.
[3] Allen D. Elster, “QUESTIONS AND ANSWERS IN MRI.” Accessed: Jul. 03, 2024. [Online]. Available: https://mri-q.com/index.html
[4] S. D. Anderson, V. V. Gwenin, and C. D. Gwenin, “Magnetic Functionalized Nanoparticles for Biomedical, Drug Delivery and Imaging Applications,” Nanoscale Res. Lett., vol. 14, no. 1, p. 188, Dec. 2019, doi: 10.1186/s11671-019-3019-6.
[5] D. Pricop, I. Brinza, R. S. Boiangiuc, S. Ionita, G. Bulai, M. Dobromir, M. Avadanei, L. Secarescu, **V. Sabie**, F. Iacomi, L. Hritcuc, Surface-State Tuning of Chitosan-Functionalized Gold Nanoparticles via Plasmonic Irradiation: Impact of Surface Coordination Architecture on Oxidative Stress Markers, Appl. Surf. Sci. 2026
[6] H. F. Gomez, H. H. McClafferty, D. Flory, J. Brent, and R. C. Dart, “Prevention of Gastrointestinal Iron Absorption by Chelation From an Orally Administered Premixed Deferoxamine/Charcoal Slurry,” Ann. Emerg. Med., vol. 30, no. 5, pp. 587–592, Nov. 1997, doi: 10.1016/S0196-0644(97)70073-8.
[7] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, and J. Dobson, “Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine,” J. Phys. D Appl. Phys., vol. 36, no. 13, pp. R167–R181, Jul. 2003, doi: 10.1088/0022-3727/36/13/201.
[8] M. Andrés Vergés et al., “Uniform and water stable magnetite nanoparticles with diameters around the monodomain–multidomain limit,” J. Phys. D Appl. Phys., vol. 41, no. 13, p. 134003, Jul. 2008, doi: 10.1088/0022-3727/41/13/134003.
[9] M. J. Rivera-Chaverra et al. “Synthesis of Oxide Iron Nanoparticles Using Laser Ablation for Possible Hyperthermia Applications,” Nanomaterials, vol. 10, no. 11, p. 2099, Oct. 2020, doi: 10.3390/nano10112099.
[10] R. Arbain, M. Othman, and S. Palaniandy, “Preparation of iron oxide nanoparticles by mechanical milling,” Miner. Eng., vol. 24, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.mineng.2010.08.025.
[11] E. A. Périgo et al., “Properties of nanoparticles prepared from NdFeB-based compound for magnetic hyperthermia application,” Nanotechnology, vol. 23, no. 17, p. 175704, May 2012, doi: 10.1088/0957-4484/23/17/175704.
[12] M. Faraji, Y. Yamini, and M. Rezaee, “Magnetic nanoparticles: Synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications,” Journal of the Iranian Chemical Society, vol. 7, no. 1, pp. 1–37, Mar. 2010, doi: 10.1007/BF03245856.
[13] B. Hildebrandt, “The cellular and molecular basis of hyperthermia,” Crit. Rev. Oncol. Hematol., vol. 43, no. 1, pp. 33–56, Jul. 2002, doi: 10.1016/S1040-8428(01)00179-2.
[14] S. Liu, B. Yu, S. Wang, Y. Shen, and H. Cong, “Preparation, surface functionalization and application of Fe3O4 magnetic nanoparticles,” Adv. Colloid Interface Sci., vol. 281, p. 102165, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.cis.2020.102165.
[15] A. Allafchian and S. S. Hosseini, “Antibacterial magnetic nanoparticles for therapeutics: a review,” IET Nanobiotechnol., vol. 13, no. 8, pp. 786–799, Oct. 2019, doi: 10.1049/iet-nbt.2019.0146.
[16] M. R. Zamani Kouhpanji and B. J. H. Stadler, “A Guideline for Effectively Synthesizing and Characterizing Magnetic Nanoparticles for Advancing Nanobiotechnology: A Review,” Sensors, vol. 20, no. 9, p. 2554, Apr. 2020, doi: 10.3390/s20092554.

[17] M. S. Samadi, H. Shokrollahi, and A. Zamanian, “The magnetic-field-assisted synthesis of the Co-ferrite nanoparticles via reverse co-precipitation and their magnetic and structural properties,” Mater. Chem. Phys., vol. 215, pp. 355–359, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.matchemphys.2018.05.067.
[18] J. A. Fuentes-García, A. Carvalho Alavarse, A. C. Moreno Maldonado, A. Toro-Córdova, M. R. Ibarra, and G. F. Goya, “Simple Sonochemical Method to Optimize the Heating Efficiency of Magnetic Nanoparticles for Magnetic Fluid Hyperthermia,” ACS Omega, vol. 5, no. 41, pp. 26357–26364, Oct. 2020, doi: 10.1021/acsomega.0c02212.
[19] G. F. Stiufiuc and R. I. Stiufiuc, “Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Their Use in Biomedical Field,” Applied Sciences, vol. 14, no. 4, p. 1623, Feb. 2024, doi: 10.3390/app14041623.
[20] N. Malhotra et al., “Potential Toxicity of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles: A Review,” Molecules, vol. 25, no. 14, p. 3159, Jul. 2020, doi: 10.3390/molecules25143159.
[21] K. Wu et al., “Magnetic nanoparticles and magnetic particle spectroscopy-based bioassays: a 15 year recap,” Nano Futures, vol. 6, no. 2, p. 022001, Jun. 2022, doi: 10.1088/2399-1984/ac5cd1.
[22] K. M. Krishnan et al., “Nanomagnetism and spin electronics: materials, microstructure and novel properties,” J. Mater. Sci., vol. 41, no. 3, pp. 793–815, Feb. 2006, doi: 10.1007/s10853-006-6564-1.
[23] I. Nkurikiyimfura, Y. Wang, B. Safari, and E. Nshingabigwi, “Temperature-dependent magnetic properties of magnetite nanoparticles synthesized via coprecipitation method,” J. Alloys Compd., vol. 846, p. 156344, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jallcom.2020.156344.
[24] S. P. Yeap, J. Lim, B. S. Ooi, and A. L. Ahmad, “Agglomeration, colloidal stability, and magnetic separation of magnetic nanoparticles: collective influences on environmental engineering applications,” Journal of Nanoparticle Research, vol. 19, no. 11, p. 368, Nov. 2017, doi: 10.1007/s11051-017-4065-6.
[25] M. Zahraei et al., “Versatile theranostics agents designed by coating ferrite nanoparticles with biocompatible polymers,” Nanotechnology, vol. 27, no. 25, p. 255702, Jun. 2016, doi: 10.1088/0957-4484/27/25/255702.
[26] A. Avasthi et al., Magnetic Nanoparticles as MRI Contrast Agents, Topics in Current Chemistry 378 (2020) 40 https://doi.org/10.1007/s41061-020-00302-w
[27] P. Sprawls, Magnetic Resonance Imaging Principles, Methods and Techniques, Medical Physics Publishing Corporation (2000), ISBN 0-944838-97-9
[28] S. Currie, N. Hoggard, I. J. Craven, Understanding MRI: basic MR physics for physicians, Postgrad. Med. J. 89 (1050) (2013) 209-223, https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131342
[29] N. Tsapis, Contrast agents for medical imaging: the examples of MRI and ultrasonography, Med. Sci. (Paris) 33 (2017) 18–24, https://doi.org/10.1051/medsci/20173301004
[30] S. Sinharay, M.P. Pagel, Advances in Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents for Biomarker Detection, Rev. Anal. Chem. (Palo Alto Calif) 9(1) (2016) 95–115, https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-071015-041514
[31] S. Caspani, R. Magalhaes, J. P. Araujo, Magnetic Nanomaterials as Contrast Agents for MRI, Materials 13 (2020) 2586, https://doi.org/10.3390/ma13112586
[32] W. Xie et al, Shape-, size- and structure-controlled synthesis and biocompatibility of iron oxide nanoparticles for magnetic theranostic, Theranostic 8(12) (2018) 3284–3307. https://doi.org/10.7150/thno.25220

[33] H. S.Leong, K. S. Butler, C. J. Brinker et all, On the issue of transparency and reproducibility in nanomedicine, Nat. Nanotechnol. 14(7) (2019) 629–635, https://doi.org/10.1038/s41565-019-0496-9
[34] W. Wu, Q. He, C. Jiang, Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and surface functionalization strategies. Nanosc. Res. Lett. 3 (2008) 397–415, https://doi.org/10.1007/s11671-008-9174-9
[35] S. J. Salih, W. M. Mahmood, Review on magnetic spinel ferrite (MFe2O4) nanoparticles: From synthesis to application, Heliyon 9 (2023) e16601 https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16601
[36] A Pui, D Gherca, G Carja Characterization and magnetic properties of capped CoFe2O4 nanoparticles ferrite prepared in carboxymethylcelullose solution, Dig. J. Nanomater. Bios 6 (4), (2011) 1783-1791
[37] J.-L. Ortiz-Quinonez, U. Pal, M. S. Villanueva, Structural, Magnetic, and Catalytic Evaluation of Spinel Co, Ni, and Co-Ni Ferrite Nanoparticles Fabricated by Low-Temperature Solution Combustion Process, ACS Omega, 3 (218)14986-15001, https://10.1021/acsomega.8b02229
[38] D.D. Andhare, S. R. Patade, J.S. Kounsalye, K.M. Jadhave, Effect of Zn doping on structural, magnetic and optical properties of cobalt ferrite nanoparticles synthesized via co-precipitation method, Phisica B53 (2020) 412051, https://doi.org/10.1016/j.physb.2020.412051
[39] C. Virlan, F. Tudorache, A. Pui, Tertiary NiCuZn ferrites for improved humidity sensors: a systematic study, Arab. J. Chem, 13 (1) (2020) https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.03.005
[40] C. Virlan, G. Bulai, O. F. Caltun, R. Hempelmann, A. Pui, Rare earth metals' influence on the heat generating capability of cobalt ferrite nanoparticles, Ceram. Int. 42(2016) 11958-11965 http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.04.121
[41] V. Nica, D. Gherca, C. Ursu, F. Tudorache, F. Brinza, A. Pui, Synthesis and Characterization of Co-Substituted Ferrite Nanocomposites, EEE Trans. Magn., 49(1) (2013) 26-29 https://doi.org/10.1109/TMAG.2012.2217116
[42] A. C. Yadav, P. R. Tiwari, G. Singh, P. Rajput, M. Kumar, S. Kumar, Synthesis and Characterization of Cobalt doped Zinc Ferrite for its Structural and Magnetic Properties, Asian J. Chem. 35 (10) (2023) 2461-2467 https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.28210
[43] B. S. Yadav, A. K. Vishwakarma, A. K. Singh, N. Kumar, Oxygen vacancies induced ferromagnetism in RF-sputtered and hydrothermally annealed zinc ferrite (ZnFe2O4) thin films, Vacuum 207 (2023) 111617 https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2022.111617
[44] K. K. Jani, P. Y. Raval, N. H. Vasoya, M. Nehra, M. Singh, N. Jakhar, S. Kumar, K. B. Modi, D.-K. Lim, R. K. Singhal, Ceram. Int. 48 (2022) 31843–31849 https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.07.116
[45] V. Mameli et al., Studying the effect of Zn-substitution on the magnetic and hyperthermic properties of cobalt ferrite nanoparticles, Nanoscale, 8 (2016) 10124-10137 https://doi.org/10.1039/C6NR01303A
[46] P. Singh, C. Upadhyay, Role of silver nanoshells on structural and magnetic behavior of Fe3O4 nanoparticles, J. Magn. Magn. Mater. 458 (2018) 39–47 https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2018.02.075
[47] A. Mumtaz et al. , Exchange Bias and Vertical Shift in CoFe2O4 nanoparticles, J. Magn. Magn. Mater. 313 (2) (2007) 266-272 https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2007.01.007
[48] R. Topkaya, A. Baykal, A. Demir, Yafet–Kittel-type magnetic order in Zn-substituted cobalt ferrite nanoparticles with uniaxial anisotropy, J. Nanopart. Res. 15 (2013) 1359, https://doi.org/10.1007/s11051-012-1359-6

[49] S. F. Peterson, Y. U. Idzerda, Determination of anisotropy constants via fitting of magnetic hysteresis to numerical calculation of Stoner–Wohlfarth model, AIP Advances 11 (2021) 085111 https://doi.org/10.1063/5.0051454
[50] A. Milutinovic et al., Synthesis-Dependent Structural and Magnetic Properties of Monodomain Cobalt Ferrite Nanoparticles, Metals, 14 (2024) 833 https://doi.org/10.3390/met14070833
[51] A. Azouaoui et al.Structural and magnetic properties of Co-Zn ferrites: Density functional theory calculations and high-temperature series expansions, Comput. Condens. Matter. 23 (2020) e00454, https://doi.org/10.1016/j.cocom.2019.e00454
[52] M. Ahmed, Y. Zheng, G. Wang, G. Chen, Nanostructured spinel ferrites: A comprehensive study on the synthesis, characterization, and magnetic properties of Zn and Mn substituted magnetite nanoparticles produced through the co-precipitation method, J. Mater. Res. Technol. 33 (2024) 5987–6010 https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2024.10.215
[53] M. Baricic et al. Chemical engineering of cationic distribution in spinel ferrite nanoparticles: the effect on the magnetic properties, Phys. Chem. Chem. Phys. 26 (2024), 6325 https://doi.org/10.1039/d3cp06029b
[54] **V. Sabie**, R. S. Danila, I. Radu, A. Pui, I. Dumitru, L. Sacarescu, D. Timpu, L. Vizitiu, M. Dobromir, G. Bulai, D. Pricop, F. Iacomi, Effect of silver decoration on the structural, surface, magnetic and MRI signal response of Mn–Zn ferrite nanoparticles, NanoExpress, 2026.
[55] Á. M. Ilosvai et al., "Core–shell structured silver-ferrite nanoparticles for antibacterial action and magnetic removal of bacteria from aqueous media," Sci. Rep., vol. 16, no. 1, p. 3582, Dec. 2025, doi: 10.1038/s41598-025-33520-7.
[56] G. Mikhaylov et al., "Theranostic Applications of an Ultra-Sensitive T1 and T2 Magnetic Resonance Contrast Agent Based on Cobalt Ferrite Spinel Nanoparticles," Cancers (Basel)., vol. 14, no. 16, p. 4026, Aug. 2022, doi: 10.3390/cancers14164026.
[57] Z. Mohammadi et al. "Superparamagnetic cobalt ferrite nanoparticles as T 2 contrast agent in MRI: in vitro study," IET Nanobiotechnol., vol. 14, no. 5, pp. 396–404, Jul. 2020, doi: 10.1049/iet-nbt.2019.0210.
[58] C. F. G. C. Geraldes, "Rational Design of Magnetic Nanoparticles as T1–T2 Dual-Mode MRI Contrast Agents," Molecules, vol. 29, no. 6, p. 1352, Mar. 2024, doi: 10.3390/molecules29061352.
[59] J. Muhamad Arshad et al."Synthesis and characterization of cobalt ferrites as MRI contrast agent," Mater. Today Proc., vol. 47, pp. S50–S54, 2021, doi: 10.1016/j.matpr.2020.04.746.
[60] V. Zheltova et al., "Fe3O4@HAp core–shell nanoparticles as MRI contrast agent: Synthesis, characterization and theoretical and experimental study of shell impact on magnetic properties," Appl. Surf. Sci., vol. 531, p. 147352, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.apsusc.2020.147352.
[61] H. Yue et al., "Core-Shell Fe3O4@C Nanoparticles as Highly Effective T2 Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents: In Vitro and In Vivo Studies," Nanomaterials, vol. 14, no. 2, p. 177, Jan. 2024, doi: 10.3390/nano14020177.

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Articole publicate în reviste cotate ISI

1. **V. Sabie**, R. S. Danila, I. Radu, A. Pui, I. Dumitru, L. Sacarescu, D. Timpu, L. Vizitiu, A. Hrib, A. Carlescu, M. Dobromir, G. Bulai, D. Pricop, F. Iacomi,

Synthesis and characterization of zinc doped cobalt ferrite nanoparticles uncoated and coated with silver as MRI contrast agents, Nanomaterials, 2026

2. **V. Sabie**, R. S. Danila, I. Radu, A. Pui, I. Dumitru, L. Sacarescu, D. Timpu, L. Vizitiu, M. Dobromir, G. Bulai, D. Pricop, F. Iacomi, Effect of silver decoration on the structural, surface, magnetic and MRI signal response of Mn–Zn ferrite nanoparticles, NanoExpress, 2026
3. D. Pricop, I. Brinza, R. S. Boiangiuc, S. Ionita, G. Bulaie, M. Dobromir, M. Avadanei, L. Secarescu, **V. Sabie**, F. Iacomi, L. Hritcuc, Surface-State Tuning of Chitosan-Functionalized Gold Nanoparticles via Plasmonic Irradiation: Impact of Surface Coordination Architecture on Oxidative Stress Markers, Applied Surface Science, 2026

Participări la conferințe internaționale

1. **V. Sabie**, C. P. Constantin, R.Ș. Dănilă, I. Radu, L. Săcărescu, A. Pui, F. O. Călțun, Study of $Co_{0.8}$ $Zn_{0.2}$ Fe_2O_4@Ag Nanoparticles as MRI Contrast Agent, INTERMAG IEEE International Magnetics, Virtual Conference, 2021, **poster**.
2. **V. Sabie**, C. P. Constantin, R.Ș. Dănilă, I. Radu, A. Pui, F. O. Caltun, F. Brînză, D. Pricop, F. Iacomi, Study of cobalt and zinc ferrite nanoparticles uncoated and coated with silver for magnetic resonance imaging applications, TIM PHYSICS CONFERENCE 2021, Timișoara, **prezentare orală**.
3. **V. Sabie**, C. P. Constantin, A. Constantin, F. O. Călțun, R. M. Popescu, B. I. Dobrovăț, F. Iacomi, Noi agenți de contrast în imagistica de rezonanță magnetică (IRM) pentru diagnosticarea tumorilor cerebrale, CONFER 2021, Iași, **poster**.
4. **V. Sabie**, R.Ș. Dănilă, I. Radu, A. Pui, I. Dumitru, L. Săcărescu, F. Iacomi, Synthesis of cobalt and manganese ferrite nanoparticles uncoated and coated with silver as contrast agents in magnetic resonance imaging, ICPAM-14 PAMS-5, 2022, Dubrovnik, Croația, **poster**.
5. **V. Sabie**, R. S. Dănilă, I. Radu, A. Pui, I. Dumitru, L. Sacarascu, L. Vizitiu, A. Hrib, M. Dobromir, G. Bulai, F. Iacomi, Synthesis and characterization of cobalt-zinc and manganese-zinc ferrite nanoparticles uncoated and coated with silver as MRI contrast agents, Nanosea International Conference, Marsilia, 2024, **prezentare orală**.

Premii la conferințe internaționale

1. "Nicolae Sulitanu" award for the **best poster presentation** delivered by a young scientist- Synthesis of cobalt and manganese ferrite nanoparticles uncoated and coated with silver as contrast agents in magnetic resonance imaging, 5th Autumn School on Physics of Advanced Materials, University of Dubrovnik Croația, 2022.

2. Comitetul științific a premiat posterul cu titlul Noi agenți de contrast în imagistica de rezonanță magnetică (IRM) pentru diagnosticarea tumorilor cerebrale fiind în primele trei cele mai bune, CONFER 2021, Iași.

Autor capitol carte

1. **V. Sabie**, C. P. Constantin, and O. F. Călțun, "Ferrite nanoparticles as contrast agents in magnetic resonance imaging," in *Applications of Nanostructured Ferrites*, Elsevier, 2023, pp. 123–160. doi: 10.1016/B978-0-443-18874-9.00001-1.

Participări la școli internaționale

1. 5th Autumn School on Physics of Advanced Materials, University of Dubrovnik Croația, 2022.