

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

CZU: 620.3:621.3.035.221.328.2:616-07:616-08

NANOPARTICULE MAGNETICE, VEHICULE PENTRU DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT VECTORIZAT: METODE DE SINTEZĂ ȘI FUNCȚIONALIZARE

MAGNETIC NANOPARTICLES, VEHICLES FOR DIAGNOSIS AND VECTOR TREATMENT: METHODS OF SYNTHESIS AND FUNCTIONALIZATION

Eugen Diug, Cristina Ciobanu, Nicolae Ciobanu, Diana Guranda, Mihail Anton, Svetlana Fiodorova

Catedra de tehnologie a medicamentelor,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: eugen.diug@usmf.md

Rezumat. În ultimile decenii, un interes deosebit pentru cercetători, îl prezintă nanoparticulele magnetice de oxid de fier (NPM FeO) deoarece sunt una dintre cele mai promițătoare particule în aplicații clinice de diagnostic și terapeutic. NPM FeO pot fi acoperite cu diferite materiale organice și anorganice iar superparamagnetismul prezentat de acestea permite direcționarea către site-ul activ prin ghidaj din exterior. Prezintă interes metodele de sinteză a NPM FeO care permit obținerea de nanoparticule cu proprietăți scontate. În acest articol sunt descrise diferite metode de sinteză a NPM FeO cum ar fi: chimice, fizice, biologice și funcționalizarea nanoparticulelor.

Cuvinte cheie: nanoparticule magnetice, metode de sinteză, chimice, fizice, biologice, funcționalizare.

Summary. In recent decades, a special interest for researchers is presented by magnetic iron oxide nanoparticles (MFeONP) because they are one of the most promising particles in clinical diagnostic and therapeutic applications. MFeONP can be covered with various organic and inorganic materials and the superparamagnetism presented by them allows targeting to the active site by external guidance. Of interest are the MFeONP synthesis methods that allow obtaining nanoparticles with expected properties. This article describes different methods of MFeONP synthesis such as: chemical, physical, biological and nanoparticle functionalization.

Keywords: magnetic nanoparticles, synthesis methods, chemical, physical, biological, functionalization.

INTRODUCERE

Substanțele la scară nanometrică, cunoscute în mod obișnuit ca „nanomateriale”, întotdeauna au atras atenția cercetătorilor. Printre aceste diferite tipuri de nanomateriale, pe parcursul ultimelor două decenii, un interes deosebit a fost acordat nanomaterialelor magnetice (NPM), fapt dovedit de o creștere considerabilă a numărului de lucrări științifice consacrate acestor materiale. Nanoparticulele magnetice de oxid de fier (NPM FeO) au ocupat o poziție centrală în studiile imagistice; ca vehicule de medicamente pentru transportul la țintă; diagnostic de cancer, ateroscleroză etc. De fapt, aceștia sunt agenți excelenți „teranostici”, unii fiind în curs de studii clinice.

Oamenii de știință au demonstrat un interes deosebit pentru proprietățile materialelor magnetice la scara nanometrică [33, 38]. NPM FeO sunt destul de diferite de celelalte nanomateriale cu dimensiuni în intervalul de la un micrometru până la câțiva nanometri și sunt una dintre cele mai promițătoare

sisteme în aplicații clinice de diagnostic și terapeutic (teranostic). NPM FeO pot fi acoperite cu diferite materiale organice și anorganice iar superparamagnetismul prezentat de acestea permite direcționarea către site-ul activ (țintă) prin ghidaj din exterior [1].

Cele mai importante proprietăți dintre NPM FeO care pot fi exploatate pentru aplicații medicale sunt superparamagnetismul, efect magnetocaloric, particule mici și suprafață specifică mare care poate fi ușor funcționalizată [43]. Proprietățile magnetice sunt legate de miezul NPM FeO, de aceea efectul superparamagnetismului depinde de dimensiunea nanoparticulelor și este observat în general pentru NPM FeO cu dimensiunea de până la 100 nm. Aceste particule sunt magnetizate atunci când se aplică un câmp magnetic din exterior (CME) și își pierd magnetizarea în absența câmpului, prin urmare, împiedicând gruparea NPM FeO [28, 39].

Efectul magnetocaloric este o proprietate importantă a unor NPM FeO care își pot schimba temperatura în funcție de existența CME. Această caracte-

ristică combinată cu o suprafață mare raportată la volum permite schimbul eficient de căldură cu mediul, făcând posibilă cea mai recentă terapie împotriva cancerului, respectiv hipertermia [39, 49].

Câmpul magnetic le face foarte atractive pentru aplicații biomedicale. Controlul asupra metodelor de sinteză și funcționalizare a suprafeței NPM permite de a îmbunătăți proprietățile fizico-chimice, stabilitatea și soarta lor biologică. Pentru aplicare în scopuri farmaceutice și biomedicale, NPM FeO ar trebui să aibă dimensiuni în intervalul 50–160 nm și valori mari de magnetizare. Acoperirile de suprafață au ca scop să asigure stabilitatea, biocompatibilitatea și localizarea specifică la locul țintă [5, 32].

NPM FeO prezintă o instabilitate intrinsecă la depozitare pe anumite perioade de timp, deoarece aceste nanoparticule tind spre aglomerare, reducerea energiei asociate cu raportul mare suprafață la volum. NPM FeO necapsulate sunt foarte reactive și predispuse la oxidare ușoară în condiții ambientale dăunătoare comportamentului magnetului. O abordare, sub acest aspect, este de a acoperi nanoparticulele magnetice cu straturi de agenți de stabilizare organici sau anorganici care oferă stabilitatea și funcționalizarea ulterioară în funcție de ținta aplicării. După funcționalizarea suprafeței NPM FeO pot fi utilizate ca catalizatori, biomarkeri etc. [24, 35].

Scopul lucrării a constat în elucidarea aspectelor specifice de sinteză și funcționalizare a nanoparticulelor magnetice ca vehicule pentru diagnostic și tratamentul vectorizat.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru a identifica cele mai relevante cercetări în acest context au fost procesate revistele de specialitate din bibliotecile electronice: Google Scholar, Science Direct, Pubmed, Scopus, MedLine. Cuvintele cheie folosite în filtrarea surselor bibliografice s-au referit la: nanoparticule magnetice vehicule pentru diagnostic și tratamentul vectorizat, metode de sinteză și funcționalizare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Clasificarea NPM. În funcție de natura materialului de acoperire deosebim: NPM acoperite cu nanosilice; lipide de tip veziculă; polimeri și NPM superparamagnetice.

Nanoparticule magnetice acoperite cu silice. NPM cu silice sunt nanomateriale magnetice învelite în nanosilice ($n\text{SiO}_2$). Aceste NPM sunt inerte chimic, posedă proprietăți magnetice excelente, sunt non-toxice și termostabile. O metodă comună de modificare a materialelor pe bază de siliciu pentru

a produce potențialul de funcționalizare organică este reacția cu compuși organosilani [20, 47]. NPM sunt studiate și aplicate pe scară largă ca vehicule pentru medicamente, eliberare controlată și pot fi administrate prin inhalare, transdermic sau injectare (figura 1). Suprafața NPM $n\text{SiO}_2$ poate fi modificată cu grupările $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ sau $-\text{OH}$ pentru a o face funcțională și posibilitatea interacțiunii cu alte molecule scontate de a fi transportate la locul de acțiune [15, 19, 41].

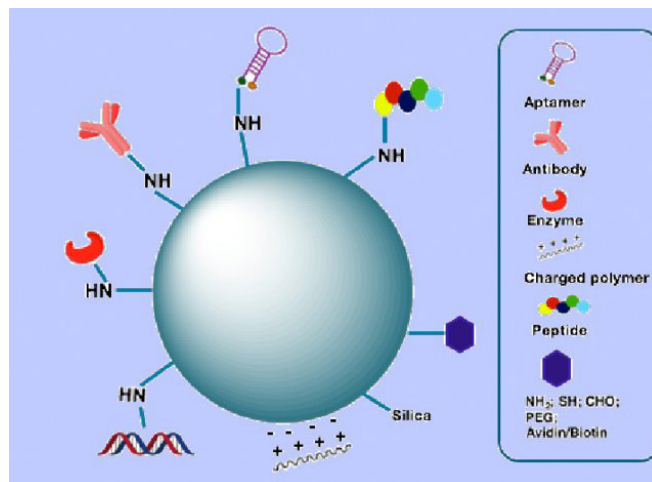


Figura 1. Ilustrarea schematică a funcționalizării de suprafață a NPMnSiO2 cu peptide, anticorpi, aptameri, enzime, fragmente de ADN și alte grupe funcționale [16].

Nanoparticule magnetice acoperite cu lipide/Nanoparticule magnetice de tip veziculă.

Când particulele magnetice sunt înconjurate de straturi duble de fosfolipide, se formează o structură coloidală, care este de obicei descrisă ca „lipozomi magnetici”. Lipozomii magnetici au fost propuși și utilizați pentru a descrie un complex de fosfolipide de oxid de fier la scară nanometrică. Nanoparticulele magnetice acoperite cu lipide sunt adesea preparate folosind metode de microemulsie și emulsii multiple. Practic, emulsiile sunt folosite ca microreactoare pentru sinteza nanoparticulelor magnetice acoperite cu lipide, cu corpurile de oxid de fier ca miezuri. Un lipozom magnetic clasic este compus dintr-un corp de oxid de fier cu un diametru de aproximativ 14 nm ca miez și un strat dublu fosfolipidic acoperit la suprafață. Cavitățile interne a acestui tip de lipozom este aproape complet ocupată de particule de oxid de fier. Prin urmare, acest tip de lipozom magnetic poate prezenta o concentrație mare de oxid de fier în corp (raportul de masă dintre corpul de oxid de fier și fosfolipide) pentru a asigura o citotoxicitate ridicată (figura 2). [2, 3, 34].

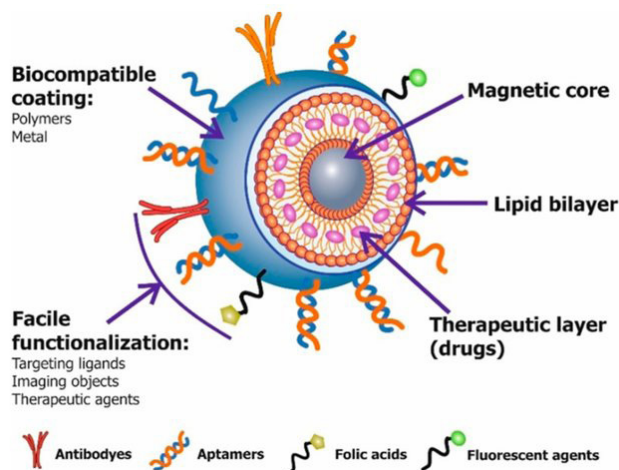


Figura 2. Ilustrarea schematică a unei structuri de NPM multifuncțională de tip veziculă cu diferite moduri de acoperiri, liganzi țintă și agenți de imagistică.
https://www.researchgate.net/publication/336201166_Implication_of_Magnetic_Nanoparticles_in_Cancer_Detection_Screening_and_Treatment/figures?lo=1

Nanoparticule magnetice acoperite cu polimer. Intersecția domeniilor materialelor polimerice și nanomaterialelor anorganice a produs nanocompozite polimerice. NPM sunt predispuse la aglomerare din cauza energiei de suprafață mari și a suprafeței specifice mari, ceea ce face dificilă dispersarea uniformă în polimeri, ceea ce limitează foarte mult cercetarea și aplicarea acestora. Prin urmare, modificarea polimerului este o modalitate eficientă de a ameliora acest fenomen. În prezent, prepararea purtătorilor de medicamente polimeri magnetici are două metode: modificarea legăturii covalente chimice și auto-asamblarea. Odată cu aprofundarea cercetării, mulți cercetători au modificat grupuri active (grupe amino, grupări sulfo etc.) pe suprafața purtătorilor de NPM și au împachetat biomolecule cu proprietăți funcționale sensibile la stimul pe purtător, care se bazează pe NPM. Pe aceasta au fost construite o serie de sisteme inteligente de nano-medicamente cu eliberare controlată, formând un sistem de transport de medicament polimer magnetic receptiv [11, 50].

Nanoparticule de oxid de fier superparamagnetice (SPION). Oxidul de fier este cea mai importantă parte a nanomaterialelor magnetice, incluzând în principal Fe_3O_4 și Fe_2O_3 . Datorită rotației de mare viteză a electronilor nepereche în afara nucleului de fier, se generează un vector net de magnetizare, astfel încât poate produce paramagnetism puternic. Când dimensiunea nanoparticulelor de oxid de

fier este mai mică decât un anumit prag la valoarea limită, va prezenta superparamagnetism. În același timp, forța coercitivă și magnetizarea de saturație vor fi reduse. Odată ce particula este sub acțiunea câmpului magnetic, poate fi magnetizată rapid, iar magnetismul va dispărea rapid după îndepărtarea câmpului magnetic. SPION acoperit cu un înveliș biocompatibil, stabilizator este o nanoparticulă cu Fe_3O_4 și $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ca miez de cristal, cu un diametru de 10-100 nm; poate produce magnetism puternic într-un câmp magnetic relativ slab, iar magnetismul său va dispărea odată cu retragerea CME. [9, 21, 46].

Metode de sinteză a NPM FeO. Căile sintetice de obținere a NPM FeO sunt selectate cu scopul de a controla forma, stabilitatea și tendințele de dispersie. Metodele de obținere a NPM FeO pot fi clasificate în: metode chimice (90%); metode fizice (8%); și metode biologice (2%). Dintre cele mai utilizate metode pot fi numite: metoda de co-precipitare (28%); metoda hidrotermală (26%); formarea de microemulsii (20%) metoda discompunerii termice (9%), piroliza indusă de laser (14%); metoda biologică mediată de proteine (66%); metoda biologică mediată de bacterii (21%) și a. (figura 3). [22, 28, 37, 40].

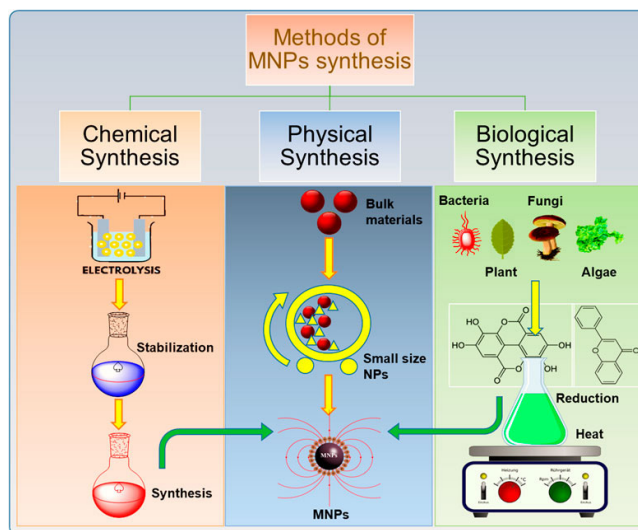


Figura 3. Ilustrarea schematică a fluxurilor tehnologice de obținere a NPM.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2021.629054/full>

- **Metode chimice de obținere a NPM FeO: Tehnica co-precipitării.** Cea mai simplă și eficientă cale chimică de a obține particule magnetice este tehnica co-precipitării. Oxizii de fier, sub forma magnetitei (Fe_3O_4) sau maghemitei ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), sunt preparați prin „îmbătrânirea” amestecurilor stoichiometrice de săruri feroase și ferice în mediu apos alcalin.



Magnetita nu este foarte stabilă și este sensibilă la oxidare ceea ce duce la formarea maghemitei ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Principalul avantaj al procesului de coprecipitare este că se pot sintetiza o cantitate mare de

nanoparticule; totuși controlul distribuției dimensiunilor particulelor este limitat (figura 4).

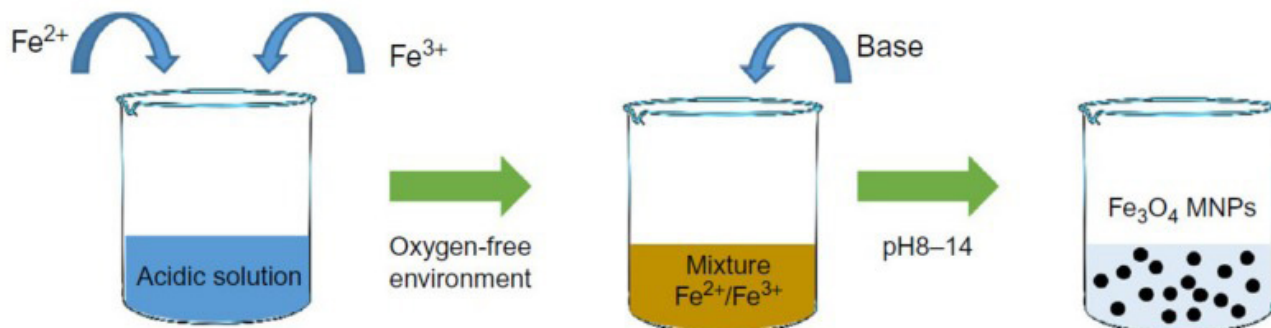


Figura 4. Schema sintezei nanoparticulelor magnetice de oxid de fier utilizând metoda co-precipitării [3].

În acest exemplu, precursorii (cloruri de Fe^{2+} + / Fe^{3+} , sulfați sau nitrați) sunt dizolvați într-o soluție acidă. Apoi, se adaugă o bază puternică pentru a crește pH-ul > 8 într-un mediu neoxidant. Metoda de coprecipitare clasică generează o distribuție largă a dimensiunilor. Sinteza unor nanoparticule de oxid de fier cu dimensiuni uniforme se poate face în nano-reactori sintetici și biologici, ca structuri micelare în solvenți non-polari, cuști de proteine de apoferitină, dendrimere, ciclodextrine și lipozomi [48].

Co-precipitarea este o metodă cea mai adecvată de obținere a NPM FeO din soluție apoasă conținând Fe(II) și Fe(III) prin adăugarea unei baze în condiții anaerobe la temperaturi ambientale sau ridicate. Prin urmare, modificarea condițiilor procesului men-

ționat anterior este cheia în controlul în comportamentul de dispersie al NPM FeO . Astfel, dimensiunea și forma SPION-urilor pot fi adaptate cu succes de starea pH-ului, a forței ionice, a temperaturii, a naturii sărurilor utilizate și raportul de concentrație $\text{Fe(II)}/\text{Fe(III)}$. [30, 45].

Procedeu de descompunere termică. Precursorii organometalici (exemplu, glucuronatul de fier) se descompun în solvenți organici folosind surfactanți ca agenți de acoperire în condiții anaerobe și este o abordare foarte diversă pentru sinteza NPM FeO . Descompunerea termică contribuie la obținerea controlului asupra dimensiunii, formei și comportamentului la dispersie a NPM FeO (figura 5).

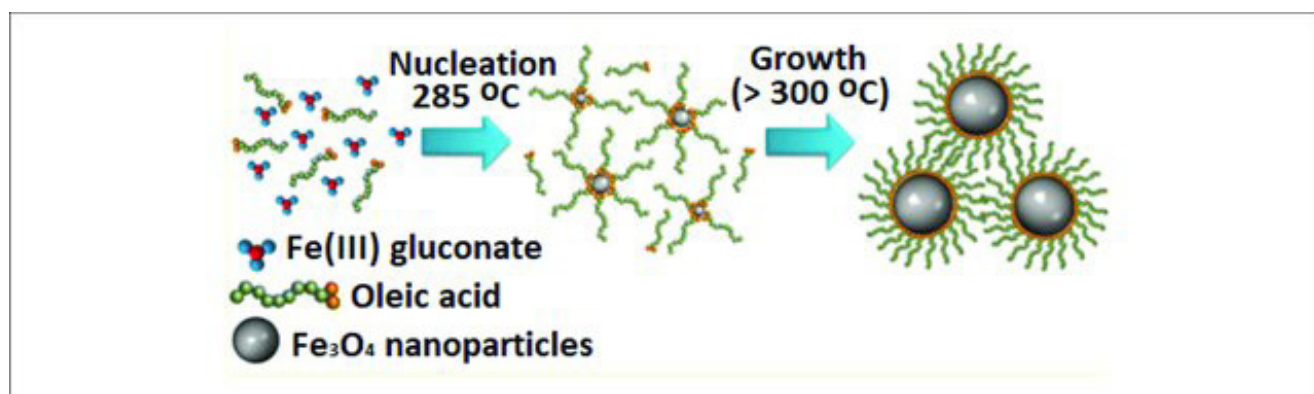


Figura 5. Descompunerea termică a glucuronatului de fier (III) pentru a sintetiza nanoparticule de Fe_3O_4 superparamagnetice [36].

Condițiile de reacție, de exemplu temperatura, durata expunerii și îmbătrânirea pot fi, de asemenea, vitale pentru controlul dimensiunii și morfologie. Temperatura de recoacere este un alt factor

care permite controlul dimensiunii și mărimii, distribuția și anume dispersia NPM FeO . NPM FeO monodispersate în intervalul de dimensiuni de 6–20 nm au fost obținute prin descompunerea Fe(CO)_5

catalizată de polimer. Precursorii care conțin metal zerovalent precum $\text{Fe}(\text{CO})_5$ conduc inițial la formarea de nanoparticule metalice urmată de oxidare cu obținerea de NPM FeO monodisperse de înaltă calitate [36].

Metoda hidrotermală. Călea hidrotermală sau solvothermală este una dintre cele mai multe metode de succes pentru prepararea nanoparticulelor magnetice și pulberi ultrafine. În general, sinteza hidrotermală este însoțită de temperaturi mai ridicate ($125\text{--}250^\circ\text{C}$) la presiuni foarte mari ($0,3\text{--}4\text{ MPa}$). Nanoparticule magnetice pulverulente de oxid de fier cu diametrul de 40 nm au fost obținute folosind călea hidrotermală (140°C). Concentrația precursorilor controlează dimensiunea și distribuția acestora. O creștere a concentrației precursorilor cu restul variabilelor menținute constante duc la particule sferice ($15,6\text{--}4\text{ nm}$). Metoda hidrotermală este preferată față de alte metode din cauza avantajelor sale de a produce NPM de formă și dimensiuni scontate, cu cristalinitate ridicată și compoziție consistentă [31].

Metoda polioli. Metoda polioli este o abordare sintetică în fază lichidă pentru NPM FeO în alcooli multi-valenți și condiții specifice de fierbere. Etilenglicolul este cel mai simplu reprezentant al familiei polioliilor și, pe baza aceasta, polioli cuprind o serie de glicoli: dietilen glicol, trietilen glicol, tetraetilen glicol până la polietilen glicol. Polietilen glicolul este disponibil într-o gamă largă de greutatea moleculară iar produsul respectiv poate conține până la 100.000 grupări etilenă; alte exemple din această familie sunt propanediolul, butandiolul, pentandiolul, glicerolul și pentaeritritolul și anumiți carbohidrați. Polioliul este o abordare foarte promițătoare de sinteză a NPM FeO , având potențialul de utilizare în imagistică prin rezonanță magnetică. Motivul succesului metodei polioliilor este că toți acești polioli sunt comparabili cu apa și chelații; polioli se coordonează instantaneu la nucleele formate și aceasta permite un control excelent al formei, dimensiunii particulelor, dispersitatea și distribuția particulelor. Îndepărtarea polioliilor se poate realiza cu ușurință prin spălare repetată cu apă simplă, schimbătoare de coordonare precum carboxilații, aminele etc. și recoacerea termică [10].

Metoda de sinteză a NPM prin intermediul microemulsiilor. Când doi solvenți nemiscibili sunt amestecați împreună, are loc formarea unei dispersii izotrope stabilă termodinamic care este definită ca microemulsie cu prezența unui strat interfacial al moleculelor de surfactant. Surfactantul este o moleculă amfifilă jucând rolul de a reduce tensiunea interfacială apă-ulei pentru a da o soluție transparentă. Tehnica de microemulsie are mai multe avantaje în comparație cu alte strategii sintetice. De exemplu,

cu utilizarea unui echipament simplu pot fi sintetizate o mare varietate de nanomateriale cu un control excelent asupra dimensiunii, formei și compoziției. Microemulsiile de apă-în-ulei se formează atunci când micropicături (până la 50 nm) de apă înconjurată de un monostrat de molecule de surfactant sunt dispersate în faza continuă a unei hidrocarburi [10].

Metoda Sol-Gel. Procesul sol-gel este o cale umedă adecvată pentru sinteza oxizilor metalici nanostructurați. Această metodă se bazează privind hidroxilarea și condensarea precursorilor moleculari în soluție, generând un „sol” de particule nanometrice. „Solul” este apoi uscat sau „gelificat” prin îndepărtarea solventului sau prin reacție chimică pentru a obține o rețea tridimensională oxid metalic. rețea. Proprietățile gelului depind foarte mult de structura creată în timpul etapei sol a procesului sol-gel. Solventul folosit este în general apă, dar precursorii pot de asemenea, să fie hidrolizată de un acid sau bază. Cataliza de bază induce formarea unui gel coloidal, în timp ce cataliza acidă dă o formă polimerică a gelului. Aceste reacții sunt efectuate la temperatura camerei; alte tratamente termice sunt necesare pentru a obține starea cristalină finală.

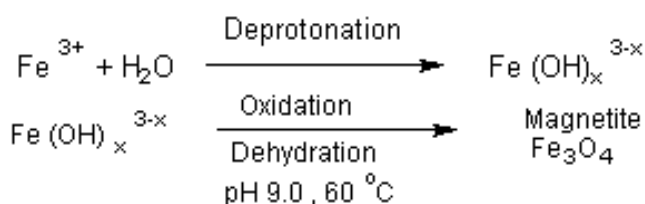


Figura 6. Ilustrarea schematică a mecanismului de formare a magnetitei în mediu basic [17].

În figura 6 este prezentat un mecanism de reacție de formare a magnetitei prin tehnica sol-gel. Ordinea magnetică în sistemul sol-gel depinde de fazele formate și de volumul particulelor [32].

■ **Metode fizice de obținere a NPM FeO .** Metodele fizice constau în abordări „de sus în jos” și „de jos în sus”. În abordarea de sus în jos, materialele în vrac sunt rupte în particule de dimensiuni nanometrice, adică prin măcinarea cu bile de înaltă energie. Este dificil să se obțină NPM de forma și dimensiunea dorită prin zdrobire mecanică. În cazul abordării de jos în sus, particulele fine, bine dispersate și la scară nanometrică pot fi obținute decât abordarea de sus în jos. Exemplul de abordare de jos în sus este evaporarea cu laser. Unele alte metode fizice, cum ar fi metoda de explozie a sârmei și metoda de condensare a gazului inert, sunt, de asemenea, utilizate pentru a obține NPM.

Metoda de măcinare cu bile/Metoda mecanică. Măcinarea cu bile este o abordare de sus în jos a producerii de NPM din materialul în vrac. Este un

proces simplu și convenabil care implică măcinarea mecanică a particulelor cu textura grosieră în particule cu textura fină. Principiul de lucru este foarte simplu; materiile prime sunt închise într-un mic vas cilindric gol, care conține multe bile de oțel ca mediu de măcinare. Bilele aplică energie cinetică materialului solid ca urmare a ciocnirilor continue dintre bile de oțel și materialele solide, ceea ce are ca rezultat o pulbere de dimensiuni nano/micro. Raportul bile la pulbere, dimensiunea bilelor, viteza de vibrație și timpul de măcinare sunt principalii factori care afectează procesul de formare a cristalelor de dimensiune nano/micro. Principalul dezavantaj al acestui proces este contaminarea produsului. Particulele au o distribuție largă a dimensiunilor în comparație cu cele sintetizate prin metode chimice [32].

Evaporare cu laser. Evaporarea cu laser este o abordare de jos în sus în care nanoparticulele se formează prin condensare din faza lichidă sau gazoasă. Evaporarea cu laser numită și ablație cu laser este o tehnică simplă în care se aplică laser de înaltă energie pentru producerea de NPM. Această metodă este, de asemenea, potrivită pentru producerea de NPM FeO. În acest proces, particulele cu textura grosieră (în intervale de dimensiuni μm sau mm) sunt selectate ca materii prime și sunt evaporate sub focalizarea fasciculului laser. Materialul este plasat în partea de jos a unei celule scufundate într-o soluție lichidă și vizat de raza laser focalizată. Iradierea materialului într-o soluție are loc printr-un fascicul laser. Vaporii materialului sunt răciți în fază gazoasă și ca urmare are loc o condensare și nucleare rapidă care duc la formarea de nanoparticule. Această metodă este eficientă din punct de vedere al costurilor și nu necesită nici un produs chimic scump și nu produce deșeuri periculoase, ca în metodele de chimie umedă [4].

Metoda de explozie a firului. Tehnica exploziei cu sârmă este o nouă tehnică fizico-chimică, care este un proces sigur și curat pentru sintetizarea NPM. Această metodă este un proces extrem de productiv într-o singură etapă, care nu necesită pași suplimentari, cum ar fi separarea NPM din soluție și retratarea produselor secundare. Această metodă a fost folosită anterior pentru a prepara NPM FeO pentru îndepărtarea arsenului din apă. Este sigur pentru mediu și necesită energie minimă pentru a produce nano pulberi mai puțin contaminate. NPM produse prin această metodă nu sunt monodispersate. Pirolizele cu spray și laser sunt metode specifice ai tehnologiei cu aerosoli, procese chimice continue care permit o rată mare de producție a nanoparticulelor. Prin piroliza cu spray, o soluție de săruri ferice și un agent reducător în solvent organic este spray-at într-o serie de reactori, unde soluția de aerosoli condensează și solventul se evaporă. Reziduul uscat rezultat este format din particule ale căror dimensiuni depinde de mărimea

inițială a picăturilor originale [23,44].

Metoda biologică de obținere a NPM FeO. Sinteza biologică a nanomaterialelor metalice prin resurse vegetale este în prezent în curs de dezvoltare și una dintre cele mai cercetate. Sinteza NPM mediată de plante este cea mai modernă opțiune pentru cercetători. Pot fi folosite ca materie primă diferite părți ale plantelor, inclusiv țesut, extracte, sucuri și alte părți ale plantelor proaspete. Așa numitele „*metode verzi*” sunt ecologice, sigure, non-toxice și sunt de mare importanță în aplicații biomedicale (figura 18). Resurse biologice, inclusiv microorganisme, enzime, ciuperci și extracte de plante au fost utilizate ca materii prime alternative ecologice pentru sinteza nanoparticulelor [14].

Sinteza de NPM asistată de ciuperci. Ciupercile sunt surse bogate de metaboliți secundari și biomolecule active care sunt foarte esențiale pentru sinteza NPM. Unele specii de fungi precum *Foxysporum* secretă proteine, polimeri și enzime care contribuie la producerea de NPM. Acești constituenți îmbunătățesc randamentul și stabilitatea NPM. S-a constatat că, mai multe specii de ciuperci au capacitatea de a sintetiza NPM folosind resturi extracelulare de aminoacizi. De exemplu, suprafața drojdiei conține acid glutamic și acid aspartic cu proprietăți reducătoare. Au fost folosite micelii de *R.oryzae* pentru sinteza de nano-conjugate de aur prin reducerea *in situ* a acidului clorauric (HAuCl_4) în mediu acid (pH 3). S-a constatat că biomasa de ciuperci la expunerea în AgNO_3 , în mediu acid sintetizează intracelular nanoparticule [13].

Sinteza de NPM asistată de bacterii. Sinteza de NPM asistată de bacterii are loc în două moduri: abordări *extracelulare* și *intracelulare*. Sinteza extracelulară a NPM are avantaj față de metoda intracelulară deoarece se cere mai puțin timp și nu este necesitatea de colectare a NPM din organisme. Bacteriile conțin enzima, reductaza în interiorul celulei care catalizează reducerea ionilor metalici în NPM. Anumite specii de bacterii, precum *D.radiodurans* are activitate antioxidantă mare și este foarte rezistentă la radiații și stres oxidativ. Astfel, le face favorabile pentru utilizare în sinteza „verde” a NPM de Au din forma sa ionică. Aceste NPM de Au au rezentat stabilitate înaltă în timp și proprietăți antibacteriene înalte. De asemenea, au fost folosite și alte specii de bacterii, cum ar fi, *Leptothrix* pentru sinteza NPAu prin reducerea sării de aur în soluție apoasă. S-a remarcat că acea sare de aur a fost redusă cu reziduuri de guanină ale moleculelor de ARN și 2-deoxi guanozină. [25, 26, 42].

Sinteza de NPM asistată de plante. Sinteza asistată de plante a NP-urilor este mai eficientă în ceea ce privește obținându-se un randament mai mare decât sinteza microbiană. Plantele au mai mulți metaboliți și substanțe biochimice (de ex. polifenoli) care pot funcționa ca agent stabilizator și reducător

În sinteza a NPM biogene. Sinteza mediată de plante a NP este ecologică (evitând utilizarea substanțelor chimice toxice) și economică. NPM obținute din surse vegetale s-au dovedit a fi mult mai stabile decât cele formate din microbi și ciuperci. Sinteza de NPM mediată de plante poate fi clasificată în trei grupe: extracelulară, intracelulară și prin fitochimice. Metoda extracelulară este folosită atunci când extractul din plantă este utilizat ca material inițial. Sinteza intracelulară are loc în interiorul celulelor țesutului vegetal prin implicarea enzimelor intracelulare. După sinteza, NPM sunt recuperate prin ruperea peretelui celular. Sinteza NP-urilor din extractul de plantă este comparativ o metodă mai ieftină și are ca rezultat un randament mai mare datorită prezenței unei cantități mai mari de substanțe fitochimice în extractul de plantă care poate stabiliza sau reduce ionii metalici în NP metalice (figura 7). Sinteza mediată fitochimic a NP nu este un proces obișnuit, deoarece necesită cunoștințe despre fitochimia particulară necesară pentru sinteza NPM stabilizate [14].

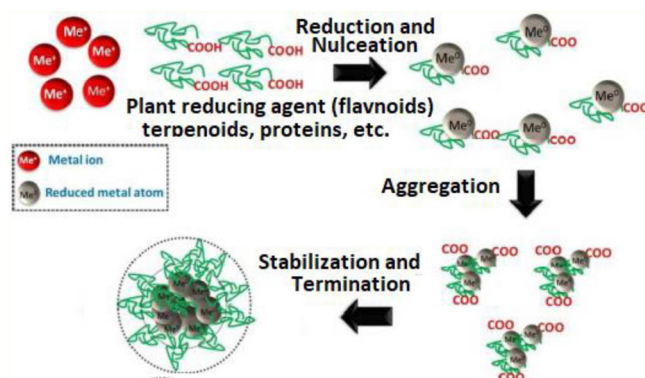


Figura 7. Sinteza NPM mediată de plante care prezintă o reducere și o stabilizare de către metaboliții secundari prezenți în extractele de plante [6, 29]

Plantele și/sau părțile lor s-au dovedit a fi benefice față de celelalte procese biologice precum microbiene sau resurse enzimatică. Plantele sunt resurse naturale disponibile pentru sinteza biologică de NPM datorită conținutului de substanțe reducătoare, de exemplu acid citric, acid ascorbic, flavone, enzime brute precum dehidrogenaze, reductaze care joacă un rol important în sinteza biologică a nanoparticulelor [6, 29].

Funcționalizarea și stabilizarea nanoparticulelor magnetice NPM FeO au suprafețe hidrofobe cu un raport mare suprafață-volum în absența unui material de acoperire a suprafeței. Aceste particule se aglomerează și formează grupuri mari datorită interacțiunilor hidrofobe între particule, rezultând particule de dimensiuni mari. Aceste clustere prezintă atracții puternice dipol-dipol magnetic cu un

comportament feromagnetic. Fiecare dintre ele intră în câmpul magnetic al vecinului când două grupuri mari de particule se apropie unul de altul. În plus, față de activarea forțelor atractive între particule, fiecare particulă se află în câmpul magnetic al vecinului și primește magnetizare în continuare. Magnetizarea reciprocă are loc datorită aderenței particulelor magnetice rămase ceea ce rezultă proprietăți de agregare crescute. Deoarece particulele sunt atrase magnetic, pe lângă cele obișnuite de floculație, modificarea suprafeței este adesea indispensabilă. Un strat de densitate mare este adesea de dorit pentru a stabiliza NPM FeO. A prevenia agregarea stabilizatorului de particule la scară nanometrică, un surfactant sau un polimer este de obicei adăugat în momentul de sinteză. Majoritatea acestor polimeri aderă la suprafețe în amod specific substratului. Stabilizatorii care previn agregarea sunt, în general, surfactanți (oleat de sodiu, dodecilamina, carboximetilceluloză sodică). Materialele cu acoperire polimerică pot fi clasificate ca sintetice sau naturale. Exemple de polimeri sintetici sunt: polietilenglicol, poli(alcool vinilic), acid poli(lactic-co-glicolic), poli(vinil-pirolidonă), poli(etilen-co-vinil acetat), etc. Sisteme polimerice naturale includ utilizarea de gelatină, dextran, chitosan etc. [7, 8, 10]. Datorită faptului că aplicațiile biomedicale ale NPM au nevoie de cerințe speciale pentru a controla acțiunea interfacială, funcționalizarea suprafețelor NPM este indispensabilă. Funcționalizarea este un proces util pentru îmbunătățirea stabilității coloidale în medii biologice complexe care afectează recunoașterea moleculară (figura 8).

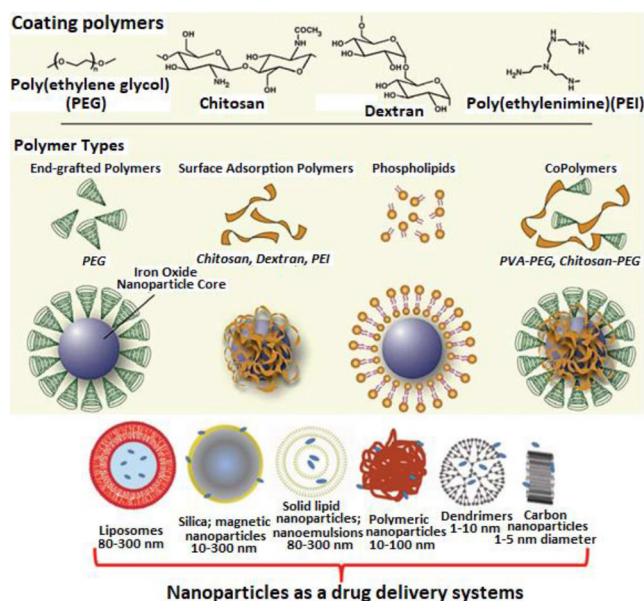


Figura 8. Ilustrarea schematică a funcționalizării NPM FeO [31].

Pentru a îmbunătăți stabilizarea în solvenți ne-apoși, NPM sunt de obicei acoperite cu un strat de hidrocarbură. În schimb, aplicațiile biomedicale necesită NPM hidrofili și biocompatibile. Adăugarea ligandului, schimbul de ligand și acoperirea cu silice hidrofilă sunt cele mai utilizate metode importante pentru funcționalizarea suprafeței; straturile organice și anorganice vor crește stabilizarea și rezistența la oxidare în apă sau aer umed [12, 31].

CONCLUZII

În funcție de natura materialului de acoperire deosebit NPM acoperite: cu nanosilice; polimeri; lipide de tip veziculă și NPM superparamagnetice. Căile sintetice de obținere a NPM FeO sunt selectate cu scopul de a controla, forma, și imprima stabilitate stabilitate tendințelor de dispersie. Metodele de obținere a NPM FeO pot fi clasificate în: metode chimice (90%); metode fizice (8%); și metode biologice (2%). Dintre metodele chimice de sinteză prezintă interes: tehnica co-precipitării; metoda hidrotermală; metoda poliol; metoda Sol-Gel. Aceste metode permit obținerea de nanoparticule cu forma și mărimea scontată. Sinteza NPM mediată de plante este cea mai modernă opțiune pentru cercetători. Este o metodă ecologică, sigură, non-toxică și este de mare importanță biomedicală. Datorită faptului că aplicațiile biomedicale ale NPM au nevoie de cerințe speciale pentru a controla acțiunea interfacială, funcționalizarea suprafețelor NPM este indispensabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahmed, N., Fessi, H., and Elaissari, A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. In: *Drug Discovery Today*. 2012, no. 17, pp. 928–934. doi: 10.1016/j.drudis.2012.03.010
2. Akbaba H., et al., Synthesis and characterization of cationic lipid coated magnetic nanoparticles using multiple emulsions as microreactors. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2017. 426: p. 518–524.
3. Alonso J. et al. Magnetic Nanoparticles, Synthesis, Properties, and Applications. In: *Magnetic Nanostructured Materials*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. 2018, pp. 1–40.
4. Amendola V., and Meneghetti, M. Laser Ablation Synthesis in Solution and Size Manipulation of noble Metal Nanoparticles. In: *Chem. Phys.* 2009, 11, pp. 3805–3821. doi:10.1039/b900654k
5. Bansal, R., et al. Relaxin-coated superparamagnetic iron-oxide nanoparticles as a novel theranostic approach for the diagnosis and treatment of liver fibrosis. In: *J. Hepatol.* 2017, 66:S43. doi: 10.1016/S0168-8278(17)30348-3
6. Baranwal A., et al. Phytofabricated metallic nanoparticles and their clinical applications. In: *RSC Adv.* 2016, 6, 105996–106010. doi: 10.1039/c6ra23411a
7. Baresel, C. et al. Functionalized magnetic particles for water treatment. In: *Heliyon*. 2019, 5, e02325.
8. Castelló J. et al. Chitosan (oralginate)-coated iron oxide nanoparticles: a comparative study. In: *Coll Surfaces A Physicochem Eng Aspects*. 2015, 468, pp. 151–158
9. Chan J., et al., MRI detection of endothelial cell inflammation using targeted superparamagnetic particles of iron oxide (SPIO). In: *Clinical and translational medicine*, 2017. 6 (1): p. 1.
10. Chen Z., et al. Synthesis, functionalization, and nanomedical applications of functional magnetic nanoparticles. In: *Chin. Chem. Lett.* 2018, 29, 1601–1608. DOI: 10.1016/j.cclet.2018.08.007
11. Chowdhuri A., et al., Carbon Dots Embedded Magnetic Nanoparticles @Chitosan @Metal Organic Framework as a Nanoprobe for pH Sensitive Targeted Anticancer Drug Delivery. In: *ACS applied materials & interfaces*, 2016. 8, (26): pp. 16573–16583.
12. Cristea, C., Tertis, M.; Galatus, R. Magnetic nanoparticles for antibiotics detection. In: *Nanomaterials*. 2017, 7, 119
13. Das S.K., Das A.R., Guha A.K. Gold nanoparticles: microbial synthesis and application in water hygiene management. In: *Langmuir*. 2009, 25 (14), pp. 8192–8199.
14. Dauthal P., Mukhopadhyay M., Noble metal nanoparticles: plant-mediated synthesis, mechanistic aspects of synthesis, and applications. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 2016, 55 (36), pp. 9557–9577.
15. Fathy, M., et al., Silica-coated iron oxide nanoparticles as a novel nano-radiosensitizer for electron therapy. In: *Life sciences*, 2019. 234: p. 116756.
16. Gomes Maria C., et al., The Role of Surface Functionalization of Silica Nanoparticles for Bioimaging. In: *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2016, 9, (4). doi: 10.1142/S1793545816300056
17. Hasany S.F. et al. Systematic Review of the Preparation Techniques of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles. In: *Nanosci. Nanotechnol.* 2013, 2, pp. 148–158, doi:10.5923/j.nn.20120206.01.
18. He Y., et al., Hyaluronic acid-modified hydrothermal lysyn the sized iron oxide nanoparticles for targeted tumor MR imaging. In: *Biomaterials*, 2014, vol. 35, no. 11, pp. 3666–3677,

19. Hou H., et al., Controlled Release of Dexamethasone From an Intravitreal Delivery System Using Porous Silicon Dioxide. In: *Investigative ophthalmology & visual science*, 2016. 57(2): pp. 557-566.
20. Jafarzadeh, M., et al., Synthesis and characterization of fluconazole-functionalized magnetic nanoparticles as a catalyst for the synthesis of 3-aryl and 3-amino-imidazo [1, 2-a] pyridines. In: *RSC Advances*, 2015. 5(53): pp. 42744-42753.
21. Kandasamy G. and D. Maity, Recent advances in superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for in vitro and in vivo cancer nanotheranostics. In: *International journal of pharmaceuticals*, 2015. 496, (2): pp. 191-218.
22. Kandasamy R. A novel single step synthesis and surface functionalization of iron oxide magnetic nanoparticles and thereof for the copper removal from pigment industry effluent. In: *Separation Purification Technol.* 2017, 188, 458-467. doi: 10.1016/j.seppur.2017.07.059
23. Kawamura G., et al. Production of Oxidation-Resistant Cu-Based Nanoparticles by Wire Explosion. In: *Scientific Rep.* 2015, 5, pp. 1-8. doi:10.1038/srep18333
24. Kovár, D., et al. Preparation and characterisation of highly stable iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. In: *J. Nanomater.* 2017:7859289. doi: 10.1155/2017/7859289
25. Kunoh T., et al. Green synthesis of gold nanoparticles coupled with nucleic acid oxidation, ACS Sustain. In: *Chem. Eng.* 2017, 6 (1), pp. 364-373.
26. Li L. et al. Whittaker, A.K. Functional magnetic porous silica for T1-T2 dual-modal magnetic resonance imaging and pH-responsive drug delivery of basic drugs. In: *Nanotechnology*, 2016, 27, 485702. doi:10.1088/0957-4484/27/48/485702.
27. Li, X., et al., Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications. In: *Journal of biomedical materials research. Part A*. 2016. 104(5): pp. 1285-1296.
28. Lin L., et al. Synthesis of iron oxide nanoparticles in microplasma under atmospheric pressure. In: *Chem. Eng. Sci.* 2017, 168, pp. 360-371. doi: 10.1016/j.ces.2017.05.008
29. Makaro V. V., et al. Biosynthesis of stable iron oxide nanoparticles in aqueous extracts of *Hordeum vulgare* and *Rumex acetosa* plants. In: *Langmuir*, 2014, 30, pp. 5982-5988. doi: 10.1021/la5011924
30. Mascolo M., Pei, Y., and Ring, T. (). Room temperature co-precipitation synthesis of magnetite nanoparticles in a large pH window with different bases. In: *Materials*, 2013, 6, 5549-5567. doi: 10.3390/ma6125549
31. Mohammad Reza et al. Guideline for Effectively Synthesizing and Characterizing Magnetic Nanoparticles for Advancing Nanobiotechnology. In: *Sensors*, 2020, 20, 2554; doi:10.3390/s20092554 www.mdpi.com/journal/sensors
32. Mohammed, L., et al. Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: a review. In: *Particuology*, 2017, 30, pp. 1-14. doi: 10.1016/j.partic.2016.06.001
33. Monsalve, A., et al. Poly (lactic acid) magnetic microparticle synthesis and surface functionalization. In: *IEEE Magn. Lett.*, 2017, 8, pp. 1-5. doi: 10.1109/LMAG.2017.2726505
34. Oliveira R., et al., Triggered release of paclitaxel from magnetic solid lipid nanoparticles by magnetic hyperthermia. In: *Materials science & engineering*. 2018. 92: pp. 547-555
35. Pang, Y.L. Research progress on iron oxide-based magnetic materials: synthesis techniques and photocatalytic applications. In: *Ceramics Int.*, 2016, 42, pp. 9-34. doi:10.1016/j.ceramint.2015.08.144
36. Patsula Vitalii et al. Superparamagnetic Fe₃O₄ Nanoparticles: Synthesis by Thermal Decomposition of Iron(III) Glucuronate and Application in Magnetic ACS Appl. In: *Mater. Interfaces*. 2016, 8, 11, pp. 7238-7247, <https://doi.org/10.1021/acsami.5b12720>.
37. Rajiv P., et al. Synthesis and characterization of biogenic iron oxide nanoparticles using green chemistry approach and evaluating their biological activities. In: *Biocatalysis Agricult. Biotechnol.* 2017, 12, pp. 45-49. doi: 10.1016/j.bcab.2017.08.015
38. Riaz, S., Naseem, S., and Han, X.. Citric acid coated iron oxide nanoparticles— structural and magnetic properties. In: *IEEE International Magnetism Conference*. 2015 doi: 10.1109/INT-MAG.2015.7157349
39. Rikken, R.S.M. et al. Manipulation of micro- and nanostructure motion with magnetic fields. In: *Soft Matter*. 2014, 10, pp. 1295-1308.
40. Sathya K., Saravanathamizhan, R., and Baskar, G.. Ultrasound assisted phytosynthesis of iron oxide nanoparticle. In: *Ultrasonics Sonochem.* 2017, 39, pp. 446-451. doi: 10.1016/j.ultsonch.2017.05.017
41. Shin T., et al., Silica-Coated Magnetic Nanoparticles Decrease Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Migratory Activity by Reducing Membrane Fluidity and Impairing Fo-

- cal Adhesion. In: *Nanomaterials*. 2019. 9, (10).
42. Singh A. et al. Green synthesis of metallic nanoparticles as effective alternatives to treat antibiotics resistant bacterial infections: A review. In: *Biotechnology Reports* 25 (2020) e00427
 43. Smith, M. et al. Synthesis, transfer, and characterization of core-shell gold-coated magnetic nanoparticles. In: *MethodsX*. 2019, 6, pp.333–354.
 44. Song K., et al. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Prepared by Electrical Wire Explosion for Arsenic Removal. In: *Powder Technol.* 2013, 246, pp. 572–574. doi:10.1016/j.powtec.2013.06.023
 45. Surowiec Z., et al. Synthesis and characterization of iron oxide magnetic nanoparticles. In: *Nukleonika*, 2017, 62, pp. 73–77. doi: 10.1515/nuka-2017-0009.
 46. Talluri S. and R. Malla, Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs) for Diagnosis and Treatment of Breast, Ovarian and Cervical Cancers. In: *Current drug metabolism*, 2019. 20, (12): pp. 942–945.
 47. Tedesco, A.D., et al., Functionalization of mesoporous silica nanoparticles with organosilanes: experimental evidence of the interaction between organic groups and silica surface. In: *Current Organic Chemistry*, 2017. 21,(24): pp. 2434–2444.
 48. Wulandari I. O., et al., Characteristics and Magnetic Properties of Chitosan-coated Fe₃O₄ Nanoparticles prepared by Ex-situ Co-precipitation Method. In: *Rasayan Journal of Chemistry*, 2017, V. 10, no. 4 pp. 1348–1358. DOI: 10.7324/RJC.2017.1041907 <https://www.researchgate.net/publication/320830270>.
 49. Yang, Y. et al. Doxorubicin-conjugated heparin-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for combined anticancer drug delivery and magnetic resonance imaging. In: *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2016, 12, pp.1963–1974.
 50. Zhang P., et al. Dendrimer-assisted Hydrophilic Magnetic Nanoparticles as Sensitive Substrates for Rapid Recognition and Enhanced Isolation of Target Tumor Cells. *Talanta*, 2016, 161, pp. 925–931. doi:10.1016/j.talanta.2016.08.064

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Eugen Diug
<https://orcid.org/0000-0003-1963-9026>
 Cristina Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>
 Nicolae Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>
 Diana Guranda
<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>
 Mihail Anton
<https://orcid.org/0000-0002-1733-0693>
 Svetlana Fiodorova
<https://orcid.org/0000-0003-2251-0776>