

**Multifunktionalisierte magnetische
Nanopartikel sowie Au- und Ag-
Nanopartikel für biomedizinische
Anwendungen und deren
Charakterisierung mittels
Streumethoden**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen-Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

von

Walid Amin

Saarbrücken
2014

Tag des Kolloquiums: 31.10.2014

Dekan: Univ.-Professor Dr.-Ing Dirk Bähre

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Hempelmann, Prof. Dr. M. Springborg

Vorsitz: Prof. Dr. G.-W. Kohring

Akad. Mitarbeiter: Dr. B. Morgenstern

Kurzfassung

Diese Dissertation gliedert sich in drei Teile. Der erste Teil behandelt die Biofunktionalisierung magnetischer Nanopartikel (hier Magnetit). Dabei wurden zuerst stabilisierte Ferrofluide synthetisiert und diese dann mit Bisphosphonat (beispielsweise DPD, MDP, HEDP und Alendronsäure) beschichtet. Auf Grund der Bindungsfähigkeit des Bisphosphonats an Apatite kommt gecoatetes Magnetit mit verschiedenen Bisphosphonaten (DPD, MDP, HEDP und Alendronsäure) als Kontrastmittel in bildgebenden Verfahren in der medizinischen Diagnostik zum Einsatz.

Im zweiten Teil wird die Herstellung von Goldnanopartikeln mit verschiedener Morphologie, Größe und Farbe diskutiert. Außerdem wurde die Bindungsfähigkeit der hergestellten Goldnanopartikel an Kurkumin, welches als Antikrebs-Mittel bekannt ist, ermittelt.

Der dritte Teil zeigt die Synthese von Silber-Kolloiden, die in verschiedener Form, Größe und Farbe hergestellt wurden. In diesem Teil wurde Tannin sowie Natriumcitrat als Reduktionsmittel und Stabilisator verwendet. Zusätzlich wurde der Einfluss direkter Sonneneinstrahlung auf die Form und Größe der hergestellten Silbernanopartikel untersucht. Magnetit-, Au- und Ag-Nanopartikel werden mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS), FTIR-, UV/VIS-Spektroskopie, Transmissionselektronenmikroskopie, XRD sowie Zetapotential-Messungen untersucht. Um den Gehalt an Bisphosphonaten, beschichtet auf den magnetischen Nanopartikeln, zu bestimmen, wird mittels ICP-OES das gebundene Bisphosphonat bestimmt.

Abstract

This thesis is divided into three parts. The first part deals with the bio-functionalization of magnetic nanoparticles (magnetite here). At first stabilized ferrofluids were synthesized and then coated with a bisphosphonate (for example, DPD, MDP, HEDP and alendronic acid). Due to the binding ability of the bisphosphonate to apatite, magnetite coated with various bisphosphonates (DPD, MDP, HEDP and alendronic acid) is used as a contrast agent in imaging techniques in medical diagnostics.

In the second part the preparation of gold nanoparticles with different morphology, size and color is discussed. In addition, the binding capacity of the prepared gold nanoparticles to curcumin, which is known as anti-cancer agent, is determined.

The third part shows the synthesis of silver colloids, which were of different shape, size and color made in this part; tannin and sodium citrate as a reducing agent and stabilizer are used. In addition, the influence of sunlight has been studied on the shape and size of the silver nanoparticles produced.

Magnetite, Au and Ag nanoparticles were analysed by means of dynamic light scattering (DLS), FTIR, UV / VIS spectroscopy, transmission electron microscopy, XRD and Zeta potential measurements. To determine the bisphosphonates coated on the magnetic nanoparticles, the bisphosphonate content is determined by means of ICP-OES.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN

DANKSAGUNGEN

1. EINLEITUNG UND MOTIVATION	1
2. Ferrofluid	3
2.1 Magnetismus	4
2.1.1 Magnetische Eigenschaften	4
2.1.2 Hystereseschleife	6
2.1.3 Magnetische Suszeptibilität / Curie-Temperatur	7
2.2 Magnetit	9
2.3 Anwendungen der MNP	10
2.4. Bisphosphonat	13
2.4.1. Chemische Struktur	13
2.4.2. Anwendungen von Bisphosphonaten	14
3. Goldnanopartikel	17
3.1 Lokalisierte Oberflächen-Plasmon-Resonanz (LSPR)	18
3.2 Synthesen der Goldnanopartikel	19
3.2.1 Chemische Synthese	19
3.2.2 Biologische (grüne) Synthese	21
3.3 Medizinische Anwendungen der Au-NP	22
3.4. Kurkumin	24
3.4.1. Chemische Formel von Kurkumin	24
3.4.2 Anwendungen der Kurkumin	25
4. Silber-Nanopartikel	27
4.1 Anwendungen von Ag-NP	28
4.1.1 Biomedizinische Anwendungen	29
4.2 Synthese und Stabilität der Silber-NP	33
4.2.1 Chemische Synthese von Ag-NP	34
4.2.2 Physikalische Synthese von Ag-NP	35

4.2.3 Photochemische Synthese von Ag-NP	36
4.2.4 Biologische Synthese von Ag-NP	37
4.3 Tannin	38
5. Biomedizinisch funktionalisierte Magnetische Nanopartikel	40
5.1 Synthese und Charakterisierung von Ferrofluiden	40
5.1.1 Synthese von Magnetit in wässrigen Medium	40
5.1.2 Charakterisierung des synthetisierten Magnetits	41
5.1.3 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	43
5.2. Synthese und Charakterisierung von MNP beschichtet mit BP	43
5.2.1 Synthese und Charakterisierung von MNP beschichtet mit DPD	45
5.2.2 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	55
5.2.3 Synthese und Charakterisierung von MNP beschichtet mit HEDP	57
5.2.4 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	66
5.2.5 Synthese und Charakterisierung von MNP beschichtet mit MDP	68
5.2.6 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	77
5.2.7 Synthese und Charakterisierung von MNP beschichtet mit AL	78
5.2.8 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	87
5.3. Synthese und Charakterisierung von mit BP beschich. und stab. MNP	88
5.3.1 Synthese und Charakterisierung von mit DPD beschich. und stab. MNP	89
5.3.2. Synthese und Charakterisierung von mit HEDP beschich. und stab. MNP	93
5.3.3 Synthese und Charakterisierung von mit MDP beschich. und stab. MNP	96
5.3.4 Synthese und Charakterisierung von mit MDP beschich. und stab. MNP	98
5.4 Mechanismen der Verbindungsbildung aus BP und MNP	101
5.5 Abschließende Zusammenfassung	102
6. Goldkolloide	104
6.1.Synthese der Goldkolloide	104
6.1.1. Au-Kolloide mit Tannin und Natrium-Citrat in wässriges Medium	104
6.1.1.1. Herstellung der verschiedenen Größen und Form von Au-Kolloide	104
6.1.1.2. Herstellung Au-Kolloide ohne Na-Citrat	107

6.2. Beschichtung der Au-Kolloide mit Kurkumin	109
6.3. Stabilisierung und Beschichtung der Au-Kolloide mit Kurkumin	112
6.4. Stabilität der Au-NP bei Verwendung von Tannin	114
6.5 Abschließende Zusammenfassung	117
7. Silberkolloide	119
7.1. Synthese der Silberkolloide	119
7.1.1. Synthese des stabilisierten Silberkolloids mit Tannin und Natriumcitrat	119
7.1.1.1. Silbernanopartikel(1) mit einem Durchmesser von ca. 15 nm	119
7.1.1.2. Silbernanopartikel(2) mit einem Durchmesser von ca. 25 nm	120
7.1.1.3. Silbernanopartikel(3) mit einem Durchmesser von ca. 35 nm	122
7.1.2. Synthese der Ag-NP mit Tannin	124
7.1.2.1. Silbernanopartikel mit einem Durchmesser von 15-60 nm	124
7.1.2.2. Synthese hexagonaer Ag-Kolloide	125
7.2 Synthese von Ag-Kolloiden mittels Tannin und Kurkumin	127
7.3 Sonneneinstrahlungseffekte auf die Tannin-reduzierte Ag-NP	129
7.4. Stabilität der Ag-NP bei RT	131
7.5. Abschließende Zusammenfassung	135
8. Methodischer Teil und verwendete Materialien	137
8.1. Methodischer Teil	137
8.1.1 Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)	137
8.1.2 Das Röntgen-Diffraktometer (XRD)	138
8.1.3 Dynamische Lichtstreuung (DLS/PCS)	138
8.1.4 UV / VIS-Spektrometer	139
8.1.5 FT-IR- Spektrometer	140
8.1.6 Zetapotenzial-Messung	140
8.1.7 Vibrating Sample Magnetometer (VSM)	141
8.1.8 pH-Messung und Dialyse	141
8.2 Verwendete Chemikalien	142

8.3 Literaturverzeichnisse	143
8.4 Wissenschaftliche Publikationen	159

ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
Ag-NP	Silber Nanopartikel
AL	Alendronsäure
BP	Bisphosphonat
DPD	1,1-Diphosphono- 2,3-Dicarbonsäure
DLS	dynamischer Lichtstreuung
FTIR	Fourier-Transform-Infrarotspektrometer
FDA	Food and Drug Administration
GRAS	Generally Recognized as Safe
HEDP	1-Hydroxyethyliden- Diphosphonsäure
ICP-OES	plasmangeregte Atomemissions-Spektroskopie
LSPR	Lokalisierte Oberflächen-Plasmon-Resonanz
MDP	Methylendi-Phosphonsäure
MDT	Magnetic Drug Targeting
MRI	Kernspintomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MNP	magnetische Nanopartikel
mV	milli Volt
nm	Nanometer
NP	Nanopartikel
PEG	Polyethylenglycol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RT	Raumtemperatur
SPION	supermagnetische Eisenoxid-Nanopartikel
SERS	Oberflächenverstärkte Ramanspektroskopie
TEM	Transmissions-Elektronen-Mikroskopie
XRD	Röntendiffraktometrie

TOAB	Tetraoctylammoniumbromid
usw.	und so weiter
UV/VIS	elektromagnetische Wellen des ultravioletten und des sichtbaren Lichts
u.v.m.	und viele mehr
VSM	Vibrationsmagnetometer
z. B.	zum Beispiel

DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich unterstützt haben.

Meinen besonderen und herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. R. Hempelmann aussprechen, für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, seine finanzielle Unterstützung, seine unerschütterliche Geduld und die mir gewährte Freiheit bei ihrer Durchführung.

Ein herzliches Dankeschön an das Ministerium für Wissenschaft in Syrien für die finanzielle Unterstützung in den ersten Jahren meiner Doktorarbeit und Herrn Prof. Dr. M. Maarouf für seine Hilfe und die Befürwortung meines Stipendiums.

Herrn Dr. M. Schmitt danke ich für die freundliche Unterstützung, Hilfe und Beantwortung der Fragen.

Ein ganz herzliches Dankeschön an Frau Petra Theobald für die Hilfe bei bürokratischen Dingen.

Ich bedanke mich sehr bei Frau Sylvia Kuhn für die Anfertigung der zahlreichen TEM-Aufnahmen. An dieser Stelle gilt mein Dank auch Frau Elfi Jungblut, die mir eine große Hilfe bei den ICP-OES-Messungen war.

Für die Hilfe bei der aufschlussreichen technischen Beratung danke ich Herrn J. Wilhelm.

Herrn Dr. M. Weinmann danke ich für die Hilfe und die Bereitstellung von XRD-Messungen.

Für die Hilfe beim Korrekturlesen der Arbeit danke ich riesig Herrn Dr. Ralf Ackermann, der mit großer Ausdauer jeden kleinen Fehler gesucht und nie die Geduld verloren hat.

Ein ganz herzliches Dankeschön an alle Mitglieder des Arbeitskreises für die gemütliche Arbeitsatmosphäre.

Ein herzliches Dankeschön an meine Frau Nessrin für ihre liebevolle und verständnisvolle Unterstützung in den letzten Jahren.

Besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie, die mir durch ihre großzügige Unterstützung und ihr Verständnis diese Arbeit erst ermöglicht hat. Vielen Dank!

إهداء إلى روح إمي الحنونة وروح أخي عدنان الغالي
ها قد حققت حلمكم

لن أنساكم

وليد

1. EINLEITUNG UND MOTIVATION

Die in den letzten Jahren am häufigsten untersuchten Metall-Nanopartikel sind Gold-, Silber- und Eisenoxid-Nanopartikel. Metall-Nanopartikel besitzen einzigartige Eigenschaften wie eine geringe Größe, eine große Oberfläche im Verhältnis zum Volumen, eine hohe Reaktivität gegenüber lebenden Zellen, Stabilität gegenüber erhöhten Temperaturen und Translokation in die Zellen. Daher werden solche Metallnanopartikel häufig in der medizinischen Diagnose und in der Therapie verwendet.

Gold-, Silber- und Eisenoxid-Nanopartikel sind eine naheliegende Wahl aufgrund ihrer Zugänglichkeit mittels Synthese und Funktionalisierung, ihrer geringeren Toxizität und ihrer leichten Nachweisbarkeit. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf verschiedene Methoden der Funktionalisierung von Gold-, Silber- und Eisenoxid-Nanopartikel und deren Anwendungen in der biomedizinischen Forschung.

In den letzten 10 Jahren wurden viele wissenschaftliche Studien von Ferrofluiden für medizinische Anwendungen durchgeführt. Insbesondere bei Anwendungen von Ferrofluiden beim Magnetic Drug Targeting (MDT) hat sich ein großes Potenzial gezeigt. MDT nutzt Ferrofluide als Trägerstoff für Arzneimittel, um diese bei Therapien gezielt zu bestimmten Bereichen im Körper des Patienten zu lenken. Dies verbessert die Wirksamkeit der Behandlung, wobei die Toxizität für gesunde Organe gering gehalten wird.

Bisphosphonate sind Medikamente, die häufig zur Behandlung von Osteoporose und zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt werden. Zusätzlich weisen die Bisphosphonate eine hohe Affinität zu dem in den Knochen vorkommenden Stoff Hydroxylapatit auf. Seit einiger Zeit wird auch diskutiert, ob die Behandlung mit Bisphosphonaten, insbesondere bei Brustkrebspatienten, wirksam sein könnte.

Darüber hinaus wurden Bisphosphonat als Beschichtungsmittel für die Ferrofluide, insbesondere Magnetit, bei Untersuchungen mit dem bildgebenden Verfahren „magnetic resonance imaging“ (MRI) angewendet.

Obwohl viele wissenschaftliche Studien über die Beschichtung von Ferrofluiden mit Bisphosphonaten durchgeführt wurden, gibt es noch Bereiche, die Fragen aufwerfen. Unter anderem folgende drei Bereiche: (1) Bindungsgehalt des Magnetits mit Bisphosphonat, (2) Mechanismus der Verbindungsbildung aus Bisphosphonat und Magnetit in einem wässrigen Medium und (3) Rolle der Bisphosphonate als Stabilisatoren in der Ferrofluid-Synthese in einem wässrigen Medium. Daher wurden im ersten Teil meiner Arbeit diese drei Fragestellungen (schwerpunktmäßig) untersucht.

Goldnanopartikel sind von großem Interesse für verschiedene biomedizinische Bereiche, zum Beispiel Zelltypen, Bioimaging, Gen-Delivery, Drug-Delivery und andere therapeutische und diagnostische Anwendungen.

In zweiten Teil dieser Arbeit wurden verschiedene Formen und Größen von Goldkolloiden mittels Tannin ohne und mit Natriumcitrat untersucht.

Kurkumin hat antioxidative Eigenschaften und wurde auch als Nano-Träger für Antitumor-Medikamente zur Erhöhung der Anti-Krebs-Wirkung verwendet, aber seine schlechte Bioverfügbarkeit bleibt eine große Herausforderung.

Zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Kurkumin wurden verschiedene Ansätze verwendet. Einer der möglichen Ansätze, um die Bioverfügbarkeit von Kurkumin zu erhöhen, ist die Konjugation an die Oberfläche von Goldnanopartikel. Daher wird auch in dem zweiten Teil dieser Arbeit die Verwendung von Kurkumin als Reduktionsmittel und Stabilisator im wässrigen Medium für die präparation von Goldnanopartikel sowie zur Funktionalisierung der Oberflächen von Gold-Nanopartikeln untersucht.

Silber-Nanopartikel haben eine Reihe von Anwendungen von der Elektronik und Katalyse bis hin zur Biologie, pharmazeutischen und medizinischen Diagnostik und Therapie.

Die biomedizinische Wirkung von Silbernanopartikeln wurde in den letzten Jahren intensiv wissenschaftlich erforscht. Dabei wurden vielsprechende Synthesemethoden erfunden. Die bekannteste Synthesemethode aufgrund ihrer biomedizinischen Anwendung ist die sogenannte biologische (grüne) Synthese.

Aus diesem Grund wurden im dritten Teil meiner Arbeit verschiedene Formen und Größen von Silbernanopartikel mit biologischer Synthese hergestellt. In dieser Methode wurde Tannin, das als natürlich vorkommendes wasserlösliches Polyphenol vorhanden ist, als Reduktionsmittel und Stabilisator in wässrigem Medium zur Synthese der Silbernanopartikel verwendet. Dazu wurden die Silber-Nanopartikel mit Tannin sowie zusammen mit Natriumcitrat hergestellt und es wurde der Unterschied zwischen beiden Synthesen (ohne und mit Natriumcitrat) bzw. Form, Größe der Teilchen und die Teilchenverteilung untersucht.

Darüber hinaus wurde der Einfluss direkter Sonneneinstrahlung auf die Form und die Größe der Silbernanopartikel untersucht.

2. Ferrofluid

Ferrofluide wurden 1963 von Stephan Rappel erfunden. Damals hat er eine Mischung aus Kerosin, Magnetit und Ölsäure verwendet, um eine Flüssigkeit zu erhalten, die magnetische Eigenschaften besitzt. Im Jahr 1966 wurde von Ronald E. Rosenzweig das am häufigsten verwendete Verfahren unter Verwendung eines dispergierten wässrigen Mediums entwickelt. Dabei entstehen superparamagnetische Nanopartikel. Da ein derartiges Material nicht in der Natur existiert, ist eine chemische Synthese erforderlich. Die neuen Materialien aus magnetischem Material, die zwischen 1 nm und 100 nm groß sind, werden als magnetische Nanopartikel bezeichnet; Beispiele sind Eisen, Kobalt, Nickel und deren Verbindungen,.

Funktionalisierte Nanopartikel sind sehr vielversprechend für Anwendungen in der Katalyse, bei der Biomarkierung und bei Bioseparationsverfahren. Diese magnetische Trennung wurde erfolgreich bei vielen Aspekten der biomedizinischen und biologischen Forschung angewendet. [1] Aufgrund größerer Strukturen mit einzigartigen Eigenschaften und Funktionen werden die magnetischen Nanopartikel in vielen Bereichen der Industrie verwendet wie z. B. bei Transformator-Kernen, Mikrowellen-Geräten, elektrischen Generatoren, magnetischen Geräten, Schaltgeräten, Tonbändern, der Farbdarstellung, der Entgiftung biologischer Flüssigkeiten, der magnetischen Steuerung des Anti-Krebs-Arzneimittel, der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Kontrastverstärkung bei der magnetischen Zellseparation.

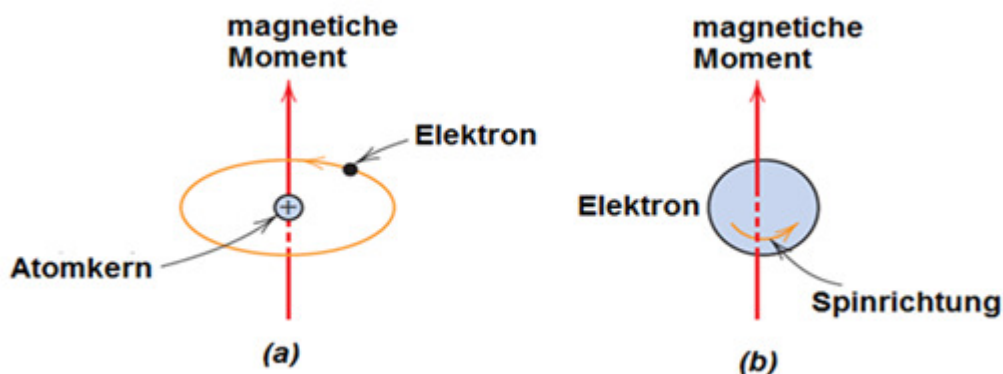
Die Oberflächenchemie von technischen magnetischen Nanopartikel ist komplex und spielt eine entscheidende Rolle bei verschiedenen Wechselwirkungen. Diese Oberflächenbeschichtung kann erheblich die Stabilität des magnetischen Nanopartikel verbessern. Eine Vielzahl von Verfahren und Chemikalien wurden für die sterische, elektrostatische oder elektrosterische Stabilisierung untersucht und angewendet. Einige natürliche Polyelektrolyte wie Huminsäure und Stärke haben sich als Möglichkeit zur Stabilisierung bewährt. [2,3]

Die bekannteste und wichtigste einzigartige Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln ist ihr Magnetismus. Daher werden im folgenden Schritt die verschiedenen Eigenschaften und Faktoren von Ferrofluiden z. B. die Hystereseschleife [der Magnetisierungskurve], die Sättigungsmagnetisierung (M_s), die Koerzitivfeldstärke (H_c), die Curie-Temperatur (T_C) und Neel-Temperatur (T_N) dargestellt.

2.1 Magnetismus

2.1.1 Magnetische Eigenschaften

Jede Substanz ist mit magnetischen Eigenschaften verknüpft. Der Ursprung dieser Eigenschaften liegt in den Elektronen. Jedes Elektron in einem Atom verhält sich wie ein kleiner Magnet. Sein magnetisches Moment stammt von zwei Arten von Bewegungen (i) seine Orbitalbewegung um den Kern (**Abb. 1.a**) und (ii) seine Drehung(Spin) um seine eigene Achse (**Abb. 1.b**). Ein Elektron als ein geladenes Teilchen erzeugt bei diesen Bewegungen kreisförmige elektrische Ströme, die jeweils ein magnetisches Moment hervorrufen. Somit besitzt jedes Elektron einen permanenten Spin und ein magnetisches Bahn-Moment. Die Größe dieses magnetischen Moments ist sehr klein und kann in der Einheit genannt Bohr-Magneton μ_B angegeben werden. Es ist $\mu_B = 9,27 \cdot 10^{-24} \text{ A m}^2$.



Abbildung(1): Nachweis des magnetischen Moments mit (a) einer umlaufenden Elektron und (b) einer sich drehenden Elektron verbunden.

Auf der Grundlage ihrer magnetischen Eigenschaften können Substanzen in fünf Kategorien eingeteilt werden: (i) paramagnetische (ii) diamagnetische (iii) ferromagnetische (iv) antiferromagnetischen und (v) ferrimagnetische Materialien.

(i) **Diamagnetische Materialien:** Diamagnetische Eigenschaften ergeben sich aus der Neuausrichtung der Elektronenbahnen unter dem Einfluss eines äußeren Magnetfeldes. Diamagnetische Materialien reagieren mit einer sehr schwachen und entgegengesetzten Magnetisierung auf ein äußeres Magnetfeld. Ein äußeres Magnetfeld wird aus diamagnetischem Material verdrängt, das Material behält seine magnetischen Eigenschaften nicht, wenn das externe Feld wieder entfernt wird. Die magnetische Suszeptibilität ist also negativ. Wenn die Temperatur ansteigt, dann nehmen die thermischen Bewegungen zu. Die meisten Elemente des Periodensystems, zum Beispiel: Kupfer, Silber und Gold, zeigen diamagnetisches Verhalten.

(ii) **Paramagnetische Materialien:** paramagnetische Materialien haben eine positive magnetische Suszeptibilität. Diese Materialien werden leicht von einem äußeren Magnetfeld angezogen, und das Material behält nicht die magnetischen Eigenschaften, wenn das äußere Feld entfernt wird. Paramagnetische Eigenschaften werden aufgrund der Anwesenheit von ungepaarten Elektronen und der Neuausrichtung der Elektronenbahnen durch das externe magnetische Feld verursacht. Paramagnetische Materialien wie

Magnesium, Molybdän, Lithium, O_2 , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} und Tantal sind einige Beispiele für solche Substanzen. Paramagnetismus ist temperaturabhängig, die magnetische Suszeptibilität nimmt mit zunehmender Temperatur ab.

(iii) **In ferromagnetischen Materialien** ist die permanente magnetische Magnetisierung das Ergebnis der kooperativen Wechselwirkung einer großen Anzahl von atomaren Spins, die in der gleichen Richtung ausgerichtet sind und magnetische Domänen bilden, wie in Tabelle (2) gezeigt. Wenn die Temperatur der ferromagnetischen Materialien erhöht wird, wird aufgrund der thermischen Bewegung der Atome der Grad der Ausrichtung der atomaren magnetischen Momente verringert und somit gibt es eine Abnahme der Sättigungsmagnetisierung, siehe Abbildung (2). Schließlich wird die thermische Bewegung im Material so groß, dass es paramagnetisch wird. Die Temperatur dieses Übergangs ist die Curie-Temperatur T_C (Fe: $T_C = 770 \text{ °C}$, Co: $T_C = 1131 \text{ °C}$ und Ni: $T_C = 358 \text{ °C}$). Oberhalb T_C variiert die Temperaturabhängigkeit der Magnetisierung nach dem Curie–Weiss-Gesetz.

Ferromagnetische Materialien haben eine große und positive Magnetisierung gegenüber einem äußeren Magnetfeld. Sie zeigen eine starke Anziehungskraft auf Magnetfelder und können ihre magnetischen Eigenschaften beibehalten, nachdem das externe Feld entfernt worden ist. Nickel, Kobalt, Eisen, Gadolinium und CrO_2 sind Beispiele von ferromagnetischen Materialien.

(v) **Ferrimagnetismus:** Ferrimagnetismus wird beobachtet, wenn die magnetischen Momente in der Substanz in paralleler und anti-paralleler Richtung mit einer ungleichen Anzahl bzw. mit ungleicher Größe ausgerichtet sind, siehe Tabelle (2). Sie werden durch ein schwaches Magnetfeld angezogen und sind mit ferromagnetischen Substanzen zu vergleichen. Fe_3O_4 (Magnetit) und Ferrite wie $MgFe_2O_4$ und $ZnFe_2O_4$ sind Beispiele für solche Substanzen. Diese Stoffe verlieren den Ferrimagnetismus beim Erhitzen und werden paramagnetisch, genau wie Ferromagnete.

(iv) **Antiferromagnetismus:** Stoffe wie MnO zeigen Anti-Ferromagnetismus und haben magnetischen Momente, die sich gegenseitig kompensieren, wie in Tabelle (2) gezeigt. Antiferromagnete verhalten sich wie Paramagnete oberhalb einer kritischen Temperatur T_N namens Neel-Temperatur. Unterhalb T_N ist die Temperaturabhängigkeit der Magnetisierung klein, aber mit einer Temperaturabhängigkeit anders als bei den Paramagneten.

In der folgenden Tabelle (2) werden die grundlegenden Unterschiede zwischen Dia-, Para-, Ferro-, Antiferro- und Ferrimagnetismus dargestellt:



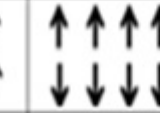

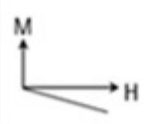
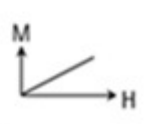


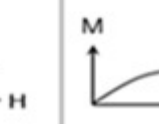
Eigenschaft	Dia	Para	Ferro	Antiferro	Ferri
relative Permeabilität	$0 < \mu < 1$	$1 < \mu_r$	$\mu_r \gg 1$	$\mu_r > 1$	$\mu_r \gg 1$
Suszeptibilität	$-1 < \chi_m < 0$	$0 < \chi_m < 1$	$\chi_m \gg 1$	$\chi_m > 0$	$\chi_m \gg 0$
Spin	kein				
Magnetisation					

Tabelle (2): Darstellung der unterschiedlichen Eigenschaften von Dia-, Para-, Ferro-, Antiferro- und Ferrimagnetismus.

2.1.2 Hystereseschleife

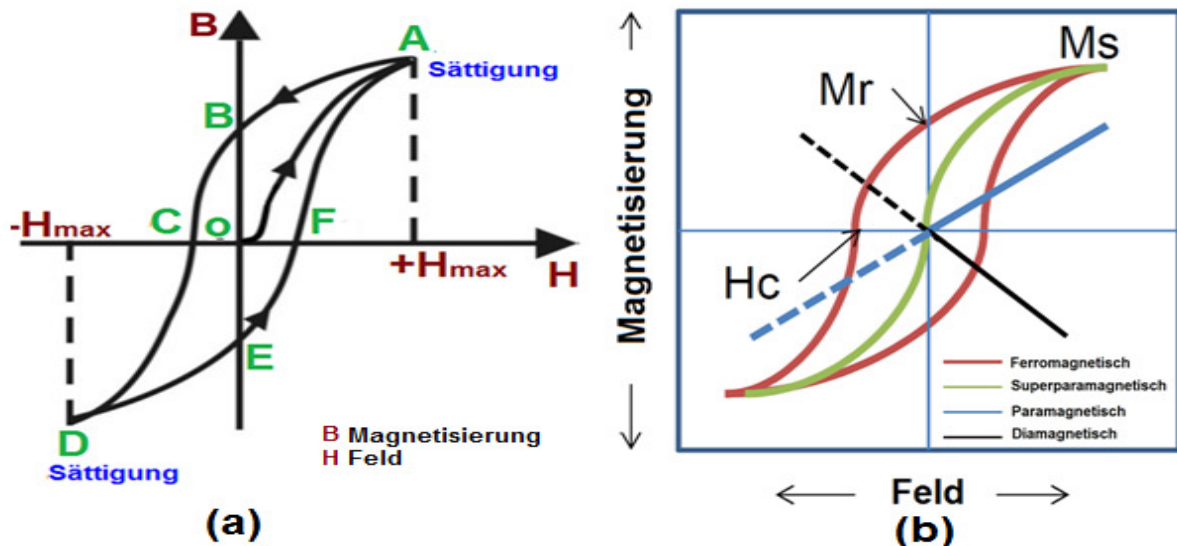
Die Magnetisierungskurve beschreibt die Veränderung der Magnetisierung des Materials als Funktion des angewandten Feldes und enthält zusätzlich die Informationen über die Remanenz und die Koerzitivfeldstärke. Die Magnetisierungskurve ist hilfreich bei der richtigen Auswahl von Materialien für die Gestaltung von Transformatorkernen und Elektromagneten und bei der Herstellung von Permanentmagneten.

Wird ein magnetisches Material einem zunehmendem äußeren Feld ausgesetzt, so werden die zunächst zufällig orientierten magnetischen Momente aufgrund der Verschiebung von Domängengrenzen ausgerichtet und das Material zunehmend magnetisiert. [4]

Wird die magnetische Feldstärke H erhöht, erhöht sich die magnetische Flussdichte B erst linear und erreicht dann aber einen Sättigungswert entlang der Neukurve OA. Die magnetische Feldstärke, bei der die Sättigungsmagnetisierung erreicht wird, reicht in der Regel aus um magnetische Materialien zu charakterisieren. Nach Reduzierung des Feldes auf null geht die Magnetisierung nicht auf null zurück, sondern es bleibt eine Rest-Magnetisierung, genannt Remananz (M_r) (Punkt B). Erst wenn die magnetische Feldstärke in umgekehrter Richtung zunimmt wird ein Punkt erreicht (Punkt C), an dem die induzierte Magnetisierung wieder null wird. Das Feld an diesem Punkt wird als die Koerzitivfeldstärke (H_c) bezeichnet. Bei weiterer Erhöhung der Feldstärke in die negative Richtung führt wieder einer Sättigung (Punkt D), aber diesmal in der umgekehrten Richtung. Wenn dann ausgehend von der negativen Sättigung (Punkt D) die magnetische Feldstärke

wieder erhöht wird, so ist bei ihrem Wert null noch eine negative Magnetisierung vorhanden. Die Magnetisierung erreicht den Wert null bei positivem Betrag der Koerzitivfeldstärke bis dann bei weiterer Erhöhung der Feldstärke schließlich positive Sättigung eintritt (Punkt A).

Die geschlossene Kurve ABCDEFA der ferromagnetischen Probe wird als ihre Hystereseschleife bezeichnet.



Abbildung(3): (a) Hystereseschleife für eine ferromagnetische Probe (b) Unterschied der Hystereseschleife zwischen dia-, para-, Superpara- und ferromagnetischen Materialien. [4]

Für magnetische Nanopartikel ist die maximal mögliche Magnetisierung die Sättigungsmagnetisierung, die erreicht wird, wenn alle magnetischen Dipole in einem externen magnetischen Feld ausgerichtet sind. Abbildung 3 zeigt eine typische Magnetisierungskurve für ferromagnetische Materialien allgemein und für ferromagnetische Nanopartikel, mit den charakteristischen Punkten auf der Kurve, welche sind die Sättigungsmagnetisierung (M_s , maximal induzierte Magnetisierung) Restmagnetisierung (M_r , induzierten Magnetisierung, die vorliegt wenn ein angelegtes wieder Feld entfernt wird) und Koerzitivfeldstärke. Zusätzlich zu der hysteretischen Magnetisierungskurve (rote Linie) ist auch die bei superparamagnetischen Nanopartikeln beobachtete S-förmige Kurve ohne Hysterese gezeigt (grüne Linie). Ebenfalls in Abbildung 3b gezeigt sind das paramagnetische Verhalten (blaue Linie) und das diamagnetische Verhalten (schwarze Linie). Die in Abbildung (3) gezeigte Sättigungsmagnetisierung hängt von der Temperatur ab und erreicht ihren maximalen Wert bei 0 K, dann wenn die thermischen Schwingungen und somit die zufällig ausgerichteten Momente minimiert werden. [4]

2.1.3 Magnetische Suszeptibilität / Curie Temperatur

Magnetische Suszeptibilität ist eine physikalische Größe, die die Magnetisierbarkeit von Materie in einem externen Magnetfeld angibt. Obwohl die elektrischen Austauschkräfte in Ferromagneten sehr groß sind, kann ab einer bestimmten Temperatur die thermische Energie die Austauschkräfte überwinden und eine zufällige Ausrichtung der magnetischen

Momente bewirken. Diese Temperatur wird als Curie-Temperatur oder Curie-Punkt bezeichnet (T_C).

Der Übergang vom ferromagnetischen Zustand in den paramagnetischen Zustand ist reversibel. Ein typisches Verhalten der Magnetisierung als Funktion der Temperatur für Magnetit ist unten gezeigt

Die Temperaturabhängigkeit der Suszeptibilität χ für ein paramagnetisches Material wird durch das Curie-Gesetz beschrieben:

$$\chi = \frac{C}{T} \quad (1.1)$$

wobei C die materialspezifische Curie-Konstante und T die absolute Temperatur ist.

Das Curie-Weiss-Gesetz beschreibt die magnetische Suszeptibilität χ eines Ferromagneten im paramagnetischen Bereich oberhalb des Curie-Punkts:

$$\chi = \frac{C}{T - T_c} \quad (1.2)$$

T_C ist die Curie-Temperatur. Das Gesetz zeigt eine Besonderheit der Suszeptibilität bei $T = T_C$. Unterhalb dieser Temperatur zeigt ein Ferromagnet eine spontane Magnetisierung.

Darüber hinaus gibt es auch bei Antiferromagneten eine charakteristische Temperatur, oberhalb derer ein Antiferromagnet paramagnetisch ist. Dies ist die Neel-Temperatur. Oberhalb der Neel-Temperatur T_N wird die Suszeptibilität durch die Formel beschrieben

$$\chi = \frac{N}{T_N + T} \quad (1.3)$$

wobei T_N die Neel-Konstante ist.

Curie-Gesetz: Durch Experimente hat man herausgefunden, dass die Intensität der Magnetisierung (I) aus einem paramagnetischen Material:

- (i) direkt proportional zum Magnetisierungsstrom bzw. der magnetischen Feldstärke H ist, weil diese die Tendenz hat, die atomaren Dipolmomente auszurichten.
- (ii) umgekehrt proportional zu der absoluten Temperatur T ist, weil diese dazu neigt, der Ausrichtung der atomaren Dipolmomente entgegen zu wirken.

In folgende Abbildung sind Curie-Gesetz-Bereich und Sättigungsbereich für ein magnetisches Material dargestellt:

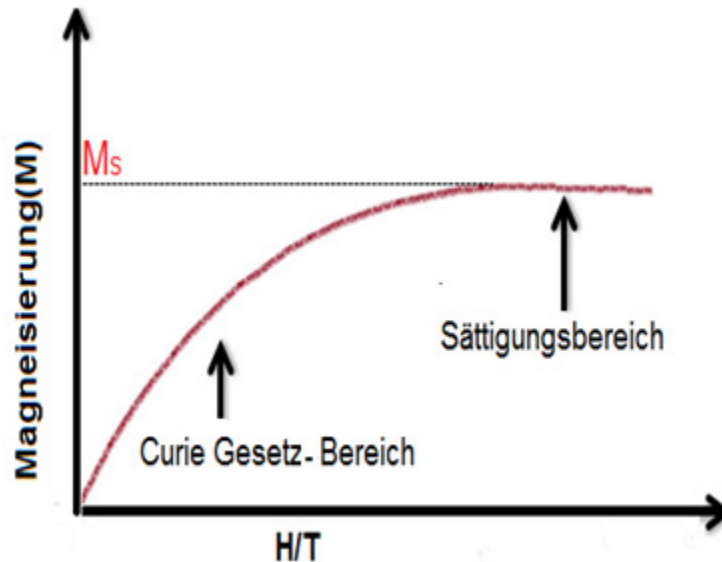


Abbildung (4): Curie-Gesetz-Bereich und Sättigungsbereich für ein magnetisches Material.

Zwischen der magnetischen Feldstärke H und der magnetischen Flussdichte B gilt der Zusammenhang:

$$B = \mu \mu_0 H \quad (1.5)$$

Die Größe M ist proportional zum angelegten Feld wie folgt:

$$M = \chi_m \cdot H \quad (1.9)$$

wobei χ_m die einheitenlose magnetische Suszeptibilität ist.

In den folgenden Abschnitten wird Magnetit (Fe_3O_4) diskutiert, das ein gutes Beispiel für ein ferrimagnetisches Material ist und in Zusammenhang mit dieser Arbeit intensiv untersucht wurde.

2.2 Magnetit:

Die chemische Formel von Ferrit ist $\text{M}^{2+}\text{O}^{2-} (\text{M}^{3+})_2(\text{O}^{2-})_3$

Dabei können M^{2+} zweiwertige Ionen darstellen wie z.B. Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} oder Ni^{2+} . Die Formel für das Mineral Magnetit ist Fe_3O_4 , in obiger allgemeiner Darstellungsweise $\text{Fe}^{2+}\text{O}^{2-} (\text{Fe}^{3+})_2(\text{O}^{2-})_3 = \text{FeOFe}_2\text{O}_3$. Die enthaltenden Fe-Ionen existieren in den Valenzzuständen 2+ und 3+ im Verhältnis von 1:2. Eisenoxid-Nanopartikel zeigen ein superparamagnetisches Verhalten. [5]

Die Spinnomente aller Ionen in den oktaedrischen Positionen Fe(III) (grün) sind parallel zueinander ausgerichtet, sie sind jedoch den Ionen in den tetraedrischen Positionen entgegengerichtet, die selbst untereinander parallel ausgerichtet angeordnet sind Fe(III) (gelb), Die Spinnomente aller Ionen in den oktaedrischen Positionen Fe(II) (braun) sind parallel zueinander ausgerichtet und besitzen die gleiche Ausrichtung wie die oktaedrischen Positionen Fe(III) (grün). Abbildung(5a)

Eine graphische Darstellung der Oktaeder- und Tetraederplätze der Spinellstruktur von Fe_3O_4 ist in Abb. (5b) gezeigt:

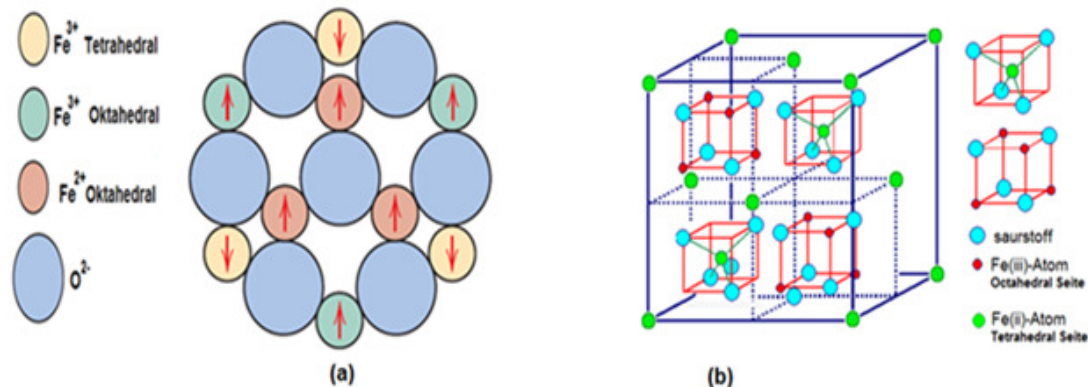


Abbildung 5 (a) Graphische Darstellung der Spinellstruktur von Fe_3O_4 : Die Momente der Ionen auf den Oktaederplätzen, Fe(III) (grün), haben eine Ausrichtung nach oben, die magnetischen Momente der Ionen auf den Tetraederplätzen, Fe(III) (gelb), haben Ausrichtung nach unten, die Momente der Fe(II) (braun) auf den Oktaederplätzen haben ihre Ausrichtung nach oben.[6] **(b)** Die allgemeine Formel lautet $(\text{X}^{2+})(\text{Y}^{3+})_2(\text{O}^{2-})_4$, wobei X ein zweiwertiges Kation und Y ein dreiwertiges Kation ist.

2.3 Anwendungen der magnetischen Nanopartikel (MNP):

Aufgrund ihrer einzigartigen physikalischen Eigenschaften und ihrer Fähigkeit, auf zellulärer und molekularer Ebene biologische Prozesse zu beeinflussen, werden MNP intensiv als die nächste Generation der Kontrastmittel für Magnetresonanztomographie und als Träger für die gezielte Verabreichung von Medikamenten untersucht [7-12]. Bezüglich ihrer Zusammensetzung, Größe, Morphologie und Oberflächenchemie können jetzt durch verschiedene Verfahren die magnetischen Eigenschaften nicht nur angepasst und verbessert werden, sondern auch das Verhalten von Nanopartikeln in vivo untersucht werden [13,14].

Die biomedizinischen Anwendungen der MNP können wie folgt zusammengefasst werden (a) Zelltherapie wie Zellmarkierung, Targeting und als Werkzeug für Zell-Biologie-Forschung, zum Abtrennen und zum Reinigen von Zellpopulationen, (b) zur Reparatur von Gewebe, (c) als ein durch ein magnetisches Feld geführter Träger zur Lokalisierung von Drogen oder radioaktiven Therapien; (d) Kernspintomographie (MRI) , (e) Tumor-Hyperthermie, (f) Magnetofektion. [15].

In einer neuesten Studie über die Verwendung von magnetischen Nanopartikeln (Fe_3O_4) als Gen-Vektoren für die Behandlung von festen Tumoren wird gezeigt, dass magnetische Nanopartikel mit Plasmid kombiniert werden können, um die Apoptose in Tca83 Zellen in vitro und in vivo zu induzieren, was zu einer Verringerung des Tumolvolumens führt. [16].

Zwei Publikationen einer Forschergruppe zeigen die Möglichkeit der Verwendung von Drähten oder magnetisierbaren implantierten Stents auf, wobei die Magnetfeldgradienten von Ferropartikeln in der Nähe von Zielorten verstärkt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Verwendung von magnetisierbaren Implantaten mit Feldstärken bis 1 Tesla die

Konzentration von magnetischen Teilchen um bis zu 60 % verbessert werden kann. Daher sind starke Magnetfelder erforderlich, um magnetisch wirksames Arzneimittel-Targeting im Körper durchzuführen. [17, 18]

Um Nekrose zu induzieren, werden seit einigen Jahren neue Anwendungen von Ferrofluiden im medizinischen Bereich mit Hilfe lokaler Hyperthermie in dem Gewebereich von Tumoren untersucht. [19,20] Mittels Hyperthermie wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit der herkömmlich verfügbaren Behandlungen verbessert werden kann. Darüber hinaus wirkt diese lokalisierte Hyperthermie unter zu Hilfenahme von Ferrofluiden sicherer als Magnetic Drug Targeting (MDT), so dass gesunde Organe und Gewebe durch die Behandlung nicht geschädigt werden. Obwohl diese Technik noch nicht so ausgereift ist wie MDT, verspricht Hyperthermie klar eine erhöhte Wirksamkeit in der Behandlung von Krankheiten. [21]

Der beste Kandidat für eine effektive Hyperthermie-Behandlung sollte Material mit ausreichender Biokompatibilität sein, hoher Sättigungsmagnetisierung und einer Curie-Temperatur (T_C), die nicht zu weit über der therapeutischen Temperatur zwischen 42 °C und 45 °C liegt, d.h. , es sollte in der Lage sein genug Leistung zu liefern, wenn die Temperatur T unterhalb der therapeutischen liegt, jedoch „abschalten“, wenn die Temperatur erreicht ist, so dass keine Überhitzung stattfindet. Da die ferrimagnetischen Eisenoxide die höchste Sättigungsmagnetisierung aller bekannten biokompatiblen Materialien und geringe Kosten im Vergleich zu anderen möglichen Optionen haben, sind sie die am meisten bevorzugten Materialien für magnetische Hyperthermie, obwohl ihre Anwendungstemperatur weit über den therapeutischen Bereich hinaus reicht. [22]

Für Drug-Delivery (Arzneistoffgabe)-Anwendungen müssen Eisenoxid-MNP mit Substanzen gebunden werden, die einerseits ihre Stabilität und andererseits ihre biologische Abbaubarkeit gewährleisten, und außerdem die Eigenschaft der Nicht-Toxizität im physiologischen Medium besitzen. Um die kombinierten Eigenschaften von hoher magnetischer Sättigung, Biokompatibilität und interaktiver Funktionen auf der Oberfläche zu erreichen, könnten die Oberflächen dieser Partikel durch eine Beschichtung mit wenigen Atomlagen von biokompatiblen Polymeren modifiziert werden. Diese Polymer-Beschichtung führt nicht nur zur Schaffung von mehr hydrophilen Nanostrukturen, sondern bietet auch eine Vielzahl von Oberflächen, die funktionellen Gruppen an den Wirkstoff binden; sie hemmen die Aggregation und erhöhen die Stabilität. [23, 24]

Andere Forscher berichteten auch, dass poröses Hydroxylapatit umgeben von magnetischen Nanopartikel eine Verbesserung des Osteoblasten-Wachstums in vitro bewirkt, wenn sich das Zellkultursystem in einem Magnetfeld befindet. [25, 26] Ein weiterer Verbund bestehend aus einer Polyester-Matrix, magnetisch funktionalisiert mit Eisenoxid-Nanopartikeln, zeigt eine gute Möglichkeit, osteogene Differenzierung von Stammzellen zu unterstützen und zu verbessern [27].

In einer anderen Studie wird gezeigt, dass das superparamagnetische Nanofibrille-System die Knochengeweberegeneration in-situ im externen Magnetfeld beschleunigt und schließlich zu einer schnelleren Reparatur von Knochendefekten führt als ohne externes Magnetfeld. Im Ergebnis beschleunigen die neuen superparamagnetischen, nanofibrillen Composite-Systeme die Bildung und den Umbau von neuem Knochengewebe durch Zusammenwirken mit dem angelegten statischen Magnetfeld. Diese bietet eine viel versprechende neue Strategie zur Verbesserung der In-Situ-Reparatur von Knochengewebe. [7].

Darüber hinaus wurden superparamagnetische Nanopartikel (NP) besonders vielversprechend als Mittel zur Kontrastverbesserung bei der Magnetresonanz-Bildgebung (MRI) untersucht. Diese MNP, vertreten durch Magnetit (Fe_3O_4)-Nanopartikel, werden in Größen oft kleiner als 20 nm Durchmesser verwendet. Ihre Magnetisierungsrichtungen sind bei Raumtemperatur bzw. biologischen Temperaturen rein statistisch verteilt. Daher hat ohne externes Magnetfeld ihre Gesamtmagnetisierung im Mittel den Wert null.

Sobald sie einem externen Magnetfeld ausgesetzt ist, können sich diese MNP entlang der Feldrichtung ausrichten, wobei die Sättigungsmagnetisierung um Größenordnungen über der von allen bekannten biologischen Einheiten erreicht. Diese einzigartige Eigenschaft der MNP erlaubt nicht nur die Erkennung der MNP in biologischen Proben, sondern auch die Manipulation dieser biologischen Proben mit einem externen magnetischen Feld [28-30]. Es wurden klinische Studien am Menschen durchgeführt, wobei Patienten mit vielen unterschiedlichen Arten von Krebserkrankungen unter Verwendung der MDT-Methode behandelt wurden. [31]

Auf Grund der Bindungsfähigkeit des Bisphosphonats an Apatit wird das beschichtete Ferrofluide mit Bisphosphonat als Kontrastmittel in bildgebende Verfahren zum Einsatz in der medizinischen Diagnostik verwendet. Daher werden Eisenoxid-Nanopartikel in der MRT als Kontrastmittel verwendet. Um den Anstieg der magnetischen Aggregation zu verhindern und um Biokompatibilität zu fördern, werden Beschichtungen (z.B. PEG und Dextran) allgemein verwendet. [19]

In folgender Abbildung wird das Konzept der multimodalen Kontrastmittel auf der Basis supermagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPION) schematisch dargestellt:

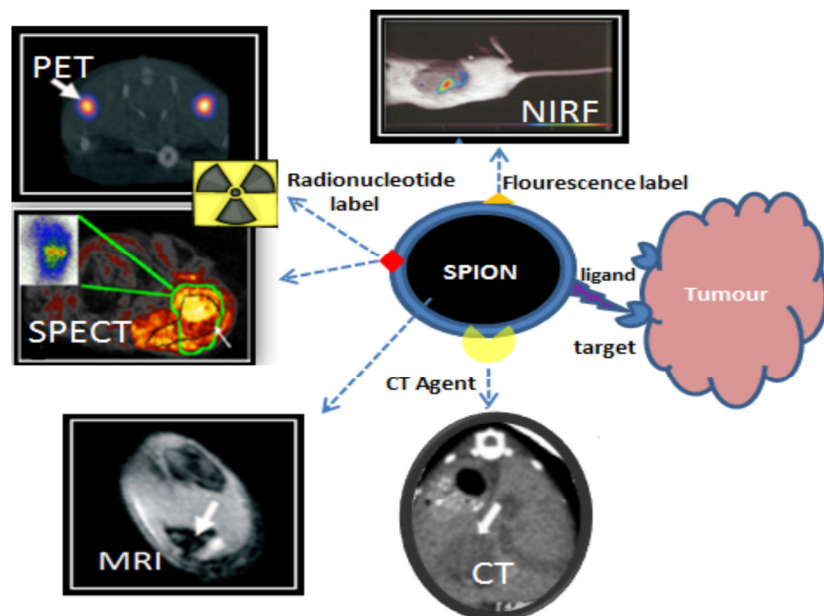


Abbildung (6): Konzept der multimodalen Kontrastmittel auf der Basis SPION. [32]

Magnetofektion ist ein Nanopartikel-vermittelter Ansatz für die Transfektion von Zellen, Geweben und Tumoren. Besonderes Interesse hat diese Methode bei der Verwendung von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPIONs) als Delivery-System von therapeutischen Genen gefunden. [33]

In mehreren Studien wurde untersucht, dass die Magnetofektion eine effiziente virale Transfektions-Methode in vitro und in vivo darstellt und dass für die Transfektion der Plasmide kleine störende siRNA, shRNA kurze Haarnadel- und Antisense-Oligonukleotide verwendet werden können. [34-40]

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die MNP bzw. die Magnetite in der nahen Zukunft eine wichtige Rolle in der biomedizinischen und bioanalytischen Anwendung spielen werden.

2.4. Bisphosphonat:

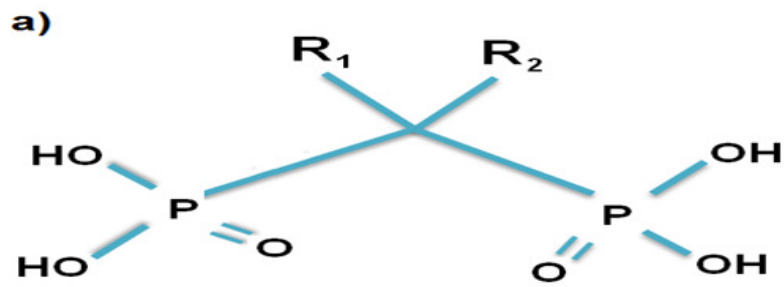
Seit ihrer Entdeckung vor über 100 Jahren wurden Bisphosphonate industriell als Korrosionsschutzmittel und als Komplexbildner verwendet. Mit der Entdeckung ihrer pharmakologischen Aktivität in den späten 1960er Jahren wurden Bisphosphonate wegen ihrer hohen Affinität zum Hydroxylapatit zur Behandlung von Knochenkrankheiten eingesetzt und außerdem als Targeting-Agenten für Kolloide und Drogen. [41].

2.4.1. Chemische Struktur:

Chemisch sind BP Analoga endogener Pyrophosphate, in denen das zentrale Sauerstoff-Atom durch Kohlenstoff (C) ersetzt ist, wodurch eine P–C–P Struktur (Abbildung 7a) entsteht, die gegen enzymatischen Abbau wirksam ist. Die zwei Phosphonat-Gruppen haben die Funktion der Bindung an Knochendichte und die der Zell-vermittelten antiresorptiven Aktivität. [42]

Klassischerweise werden BP wie folgt eingestuft: Nicht-Stickstoff-haltige BP (NNBP) wie Etidronate, Clodronate, Tiludronate und stickstoffhaltige BP (NBP), je nach Anwesenheit oder Abwesenheit von Stickstoff in ihrer R₂-Gruppe. Allerdings haben Russell *et. al.* die NBP unterteilt in Alkyl- amino-NBP Pamidronate, Alendronate, Ibandronate, Olpadronate und heterocyclische NBP wie Risedronate, Zoledronate eingeteilt. [43, 44]

Die Struktur der Bisphosphonat und die meisten in biomedizinischer Verwendung gebräuchlichen Bisphosphonate und deren Strukturen werden in folgender Tabelle Abbildung (7) beschrieben [45]:



b)

Bisphosphonate Arten	R ₁	R ₂
Etidronate	-OH	-Me
Clodronate	-Cl	-Cl
Pamidronate	-OH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronate	-OH	-(CH ₂) ₃ NH ₂
Risedronate	-OH	-CH ₂ -3-pyridine
Tiludronate	-H	-CH ₂ -S-phenyl-Cl
Ibandronate	-OH	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(pentyl)
Zoledronate	-OH	-CH ₂ -imidazole
Incadronate	-H	-N-(cycloheptyl)
Olpadronate	-OH	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
Neridronate	-OH	-(CH ₂) ₅ NH ₂

Abbildung (7): a) Die Struktur der Bisphosphonate

b) Die am meisten verwendeten Bisphosphonate und deren Strukturen.

2.4.2 Anwendungen von Bisphosphonat:

Bisphosphonate (BP) sind eine Gruppe von pharmakologischen Mitteln, die als Anti-Osteoklasten, antiresorptive Agenzien bei Calcium-Stoffwechsel-Erkrankungen wie Osteoporose, multiples Myelom, Morbus Paget und Hyperkalzämie verwendet werden. Auf der anderen Seite haben Bisphosphonate eine hohe Affinität für Hydroxyapatit, eine Mineral-Form von Calcium-Apatit. Das Phosphat bindet über Sauerstoffatome als Chelat mit Kalziumionen in Hydroxyapatit [46-48].

Die primären Anwendungen der BP sind die Verbesserung der Knochenmorphologie, das Verhindern der Zerstörung des Knochens und von pathologischen Frakturen und die Linderung von Schmerzen bei Knochenmetastasen, während eine verzögerte Knochenresorption auftritt. Interessanterweise widerstehen BP Hydrolyse im Darm und besitzen eine antiresorptiven Wirkung und/oder Hemmung bei der Auflösung von Hydroxyapatit. [49-53].

Bisphosphonate (BP) haben auch synergistische Antitumor-Wirkung in Kombination mit einer Chemotherapie bei Brustkrebsmodellen gezeigt. Bei vielen kontrollierten Studien, die randomisiert ausgewertet wurden, spielen BP eine Rolle als Hilfsmittel bei der Therapie

von Brustkrebs, und sie zeigen eine positive Wirkung auf die Verhinderung von Knochenschwund. Jedoch ist der generelle klinische Einfluss von BP auf den Krankheitszustand von Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium noch unklar und wird kontrovers diskutiert. [55-59]

Die Tumorzellen stören den ausgewogenen Knochenumbau durch die Stimulierung der Aktivität von Knochen-Osteoklasten, was dazu führt, dass die Osteolyse erhöht wird. Osteoblastische Knochenmetastasen treten andererseits durch Stimulation von Osteoblasten auf, was zur Bildung von starren, unflexiblen Knochen führt. Die Folgen der beiden Arten von Knochenverletzungen sind schwere Skelett-Komplikationen, einschließlich pathologischen Frakturen, Kompression des Rückenmarks, und körperschwächenden Knochenschmerzen. BP haben sich als die Standard-Therapie für MaCa-Patienten mit Knochenmetastasen erwiesen. [60-63]

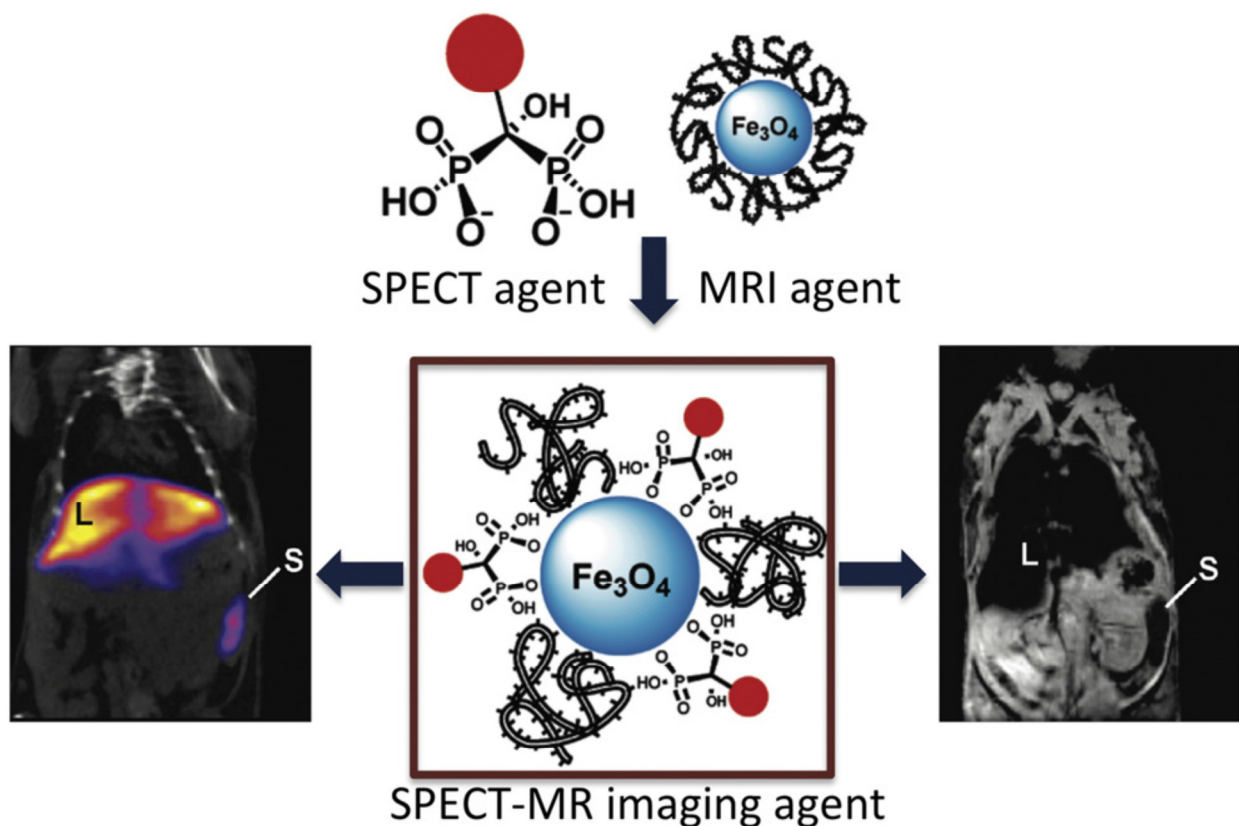
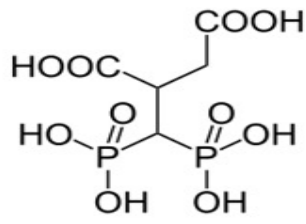
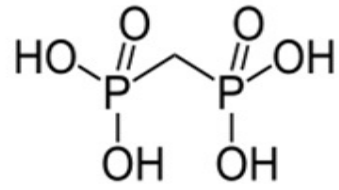


Abbildung 6: Verwendung von Bisphosphonaten als Beschichtungsmittel für Eisenoxid-Nanopartikel. Das Radionuklid (SPECT) wird/ist chemisch konjugiert mit einem BP und anschließend in der Oberfläche der Nanopartikel adsorbiert. (roter Punkt: Radionuklid, blauer Punkt: Eisenoxid-Nanopartikel, L: Leber, S: Milz). [41]

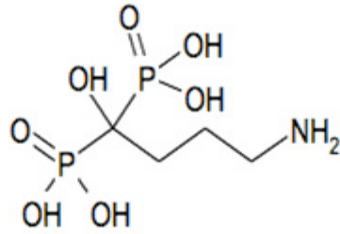
In diesem Teil der Arbeit werden Beschichtungen der magnetischen Nanopartikel mit vier Arten von BP (siehe Abbildung 7) zur Anwendung in der Pharma- und Biomedizin untersucht.



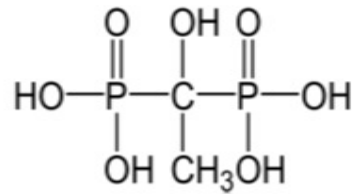
DPD



MDP



Alendronsäure



HEDP

Abbildung (7): In dieser Arbeit verwendete Arten von BP

3. Goldnanopartikel

Nanopartikel sind eine Anordnung von Atomen, die eine Teilchenform normalerweise im Größenbereich von 1 nm bis 100 nm besitzen. Daher besteht ein Nanopartikel typischerweise aus mehreren zehner bis mehreren tausend Metallatomen. [64]

Gold ist seit mehr als 2800 Jahre in der Wissenschaftsgeschichte bekannt. Die historische Anwendung von kolloidalem Gold kann bis zum 5. Jahrhundert v. Chr. zurückverfolgt werden, als es als Farbe für Keramik verwendet wurde und daraus Rubinglas oder die Lykurg-Tasse hergestellt wurde. Das Glas der Lykurg-Tasse enthält winzige Mengen von kolloidalem Gold und Silber. Diese außergewöhnliche Tasse ist das einzige vollständige Beispiel für eine sehr spezielle Art von Glas, das dichroitisch die Farbe ändert, wenn sie gegen das Licht gehalten wird. Die opake grüne Tasse verändert ihre Farbe zu einem glühenden transluzenten rot, wenn Licht durch sie scheint. [64, 65]

Die Tasse ist auch bekannt als das einzige Beispiel einer figuralen Darstellung des Schiffes als "Käfig-Tasse". Die Szene auf dem Becher zeigt eine Episode aus dem Mythos von Lykurg, einem König der Thraker (um 800 v. Chr.). Ambrosia rief Mutter Erde an, die sie in einen Weinstock verwandelt. Dann wickelte sich dieser um den König und hielt ihn gefangen. Die Tasse zeigt diesen Moment, wenn Lycurgus von den Reben des Weinstocks eingeschlossen ist, während Dionysos, ein Pan und ein Satyr ihn quälen, als Strafe für sein böses Verhalten. Es wurde angenommen, dass das Thema dieses Mythos - der Triumph Dionysos über Lycurgus - sich vielleicht auf eine zeitgenössische politische Veranstaltung, nämlich die Niederlage des Kaisers Licinius, bezieht. [65]

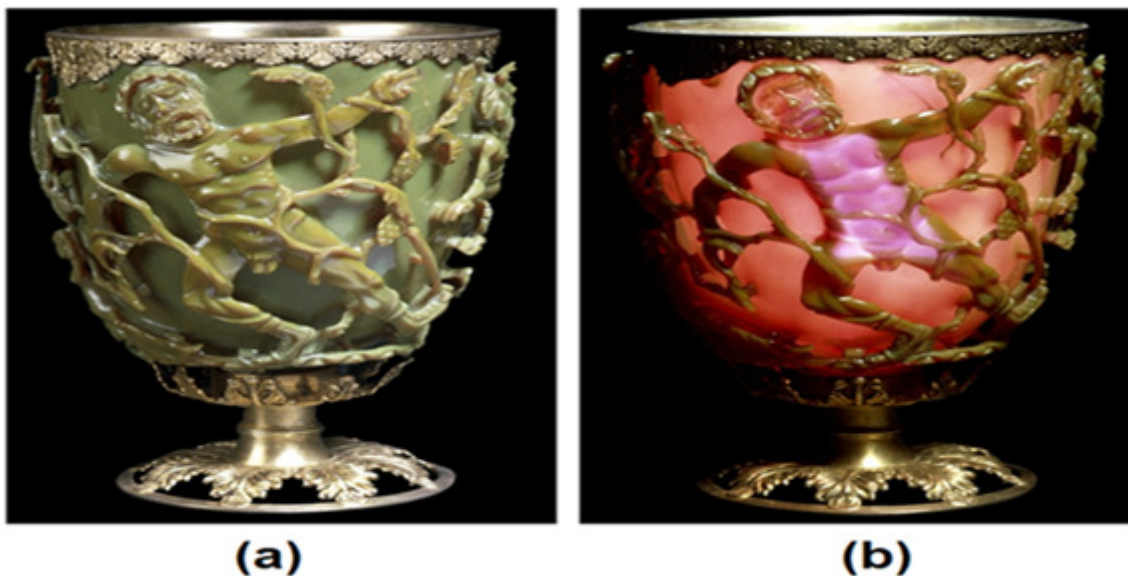


Abbildung (8): Lykurgus-Tasse bei der Beleuchtung von außen (a) und von innen (b)
(<http://www.britishmuseum.org>)

Danach waren Alchemisten wahrscheinlich die frühesten Chemiker in der Welt, deren frühe Praxis viele der Grundlagen der modernen anorganischen Chemie hervorgebracht haben. In den vergangenen drei Jahrzehnten hat sich die Forschung mit dem Zusammenhang zwischen der mit Gold erfahrenen Renaissance und der Entwicklung von der

Nanotechnologie beschäftigt. Nano-Materialien haben die Größe auf der Nanometerskala in mindestens einer Dimension. Es handelt sich um eine Gruppe von neuen physikalischen, chemischen und biologischen Materialien, nützlich u.a. für Elektronik und Maschinenbau, die viele andere Eigenschaften auf der Nanometergröße zeigen. [64, 66-68]

Die erste dokumentierte Verwendung des kolloidalen Verfahrens geht zurück auf Faraday, der als erster Goldkolloide im Jahr 1857 durch Synthese herstellte. Diese sehr bekannte Synthese-Technik wird auch heute noch häufig in vielen industriellen chemischen Prozessen verwendet. [69]

Seit dem Mittelalter wurde das kolloidale Gold als kostbare Medizin verwendet, um viele Krankheiten zu heilen. Michael Faraday versuchte im Jahre 1857 kolloidales Gold durch die Reduzierung von Phosphor-Chloroaurat in einem Zwei-Phasen-System herzustellen, was ein Meilenstein in der Geschichte der Au-NP war. Es ist das erste gut protokollierte Beispiel der Synthese von Au-NP. Im 20. Jahrhundert wurde über verschiedene synthetische Methoden der Au-NP berichtet. [70-74]

Seit den 1990er Jahren wurde das Forschungsthema der Nanotechnologie bzw. der Gold-, Silber- und magnetischen Nanopartikel wieder entdeckt.

Aufgrund ihrer ausgezeichneten Biokompatibilität, ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften (wie starke Absorption, einfache Synthese, die Einfachheit der Konjugationschemie) und ihre starke Wechselwirkung mit weichen Basen wie Thiole, wurden Gold-Nanopartikel (Au-NP) in den vergangenen zehn Jahren wissenschaftlich intensiv untersucht bezüglich ihrer biomedizinischen Anwendungen, einschließlich analytischer chemischer und biologischer Erkennung bei Bio-bildgebenden Verfahren und Überwachung von Zellen und Geweben und bei der photodynamischen Therapie von pathogenen Mikroorganismen, Erkennung und Photothermolysis von Krebszellen und Tumoren, Wundheilung und gezielter Gabe von Arzneimitteln, Peptiden, DNA, und Antigenen. [75-83]

Darüber hinaus wurden Gold-Nanopartikel als anti-HIV verwendet, Antiangiogenese, Anti-Malaria- und anti-arthritischen Mittel [84-86]

3.1 Die Lokalisierte Oberflächen-Plasmon- Resonanz (LSPR)

Die Anwendungen von Edelmetall-Nanopartikeln können sehr vielfältig sein, weil ihre Plasmon-Resonanz-Eigenschaften durch Verwendung von Metallen mit geeigneten dielektrischen Eigenschaften, und bei geeigneter Größe, Form, und lokaler Umgebung der nanoskaligen metallischen Strukturen in gewünschter Weise zugeschnitten werden können. Die SPR ist ein Phänomen, bei dem freie Elektronen zusammen in Resonanz schwingen und dabei externe elektromagnetische Energie an der Grenzfläche zwischen Metall-Nanopartikel und umgebenden Dielektrika (Abbildung 9) absorbiert wird. Besonders Nanopartikel aus Edelmetall, wie Gold und Silber, die stark mit sichtbarem Licht wechselwirken, zeigen intensive Absorptionen und Streuungen mit Absorptionsquerschnitten, die um Größenordnungen diejenigen typischer organischer Farbstoffe übertreffen. [87]

Ein räumlich begrenzter Oberflächenbereich (LSPR) ist eine weitere wichtige Eigenschaft von Gold-Nanostrukturen, die in der gemeinsamen Schwingung delokalierter Elektronen in Reaktion auf ein äußeres elektrisches Feld begründet ist. [88]

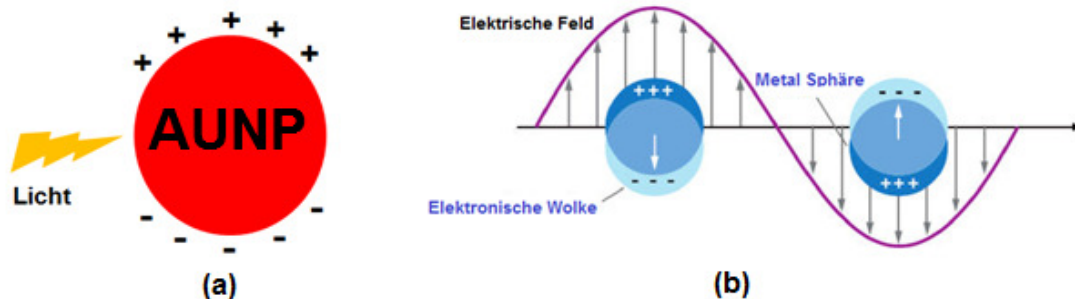


Abbildung 9 (a) Einfluss Lichtstrahlung auf die Goldnanopartikel. (b) lokalisierte Oberfläche Plasmon-Resonanz (LSPR) für eine edelmetallische Nanopartikel [87].

Dieses Feld ist stark von den Nanopartikeln selbst beeinflusst und wird schnell schwächer, wenn man sich von den Nanopartikeln / der Dielektrikums-Grenzfläche entfernt, obwohl das ferne Streufeld der Partikel auch durch die Resonanz verstärkt wird. Die Vergrößerung der Lichtstärke ist ein sehr wichtiger Aspekt der LSPR und Lokalisierung bedeutet, dass LSPR eine sehr hohe räumliche Auflösung (Sublambdabereich) hat, der nur begrenzt ist durch die Größe der Nanopartikeln. Wegen der verbesserten Feldamplitude ist der Effekt abhängig von der Amplitude wie beim magneto-optischen Effekt.

3.2 Synthesen von Goldnanopartikeln

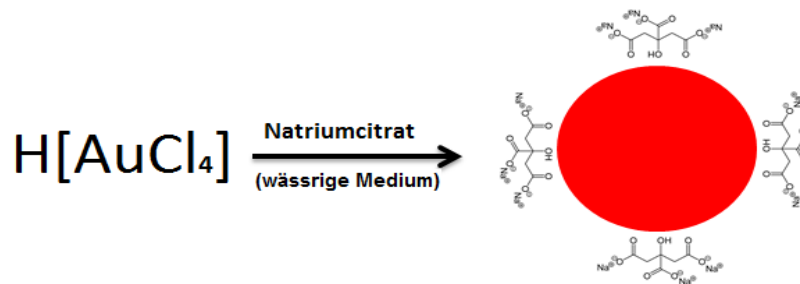
3.2.1 Chemische Synthese

Da nicht beschichtete Teilchen instabil sind, werden Au-NP häufig von stabilisierenden Liganden geschützt. Die Dispergierbarkeit von Au-NP hängt weitgehend von der Polarität und der Hydrophilie der Schutzgruppe der Liganden ab. Diese dispergierten Au-NP werden kolloidales Gold genannt.

Im Allgemeinen wird kolloidales Gold mittels eines Reduktionsmittels in einer Flüssigkeit (Stabilisator) hergestellt. Dabei werden durch Reduktion von Chlorgoldsäure ($\text{H}[\text{AuCl}_4]$) Au^{3+} -Ionen zu neutralen Goldatome reduziert, die zu kleinen Teilchen koaleszieren.

Um Au-NP mit verschiedenen Größen und Formen herzustellen, wurden unterschiedliche Methoden eingesetzt. Reduktion von Metallionen wird häufig mit Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Thiocyanat, weißer Phosphor, Natriumcitrat, Ascorbinsäure, Asparaginsäure, Hydrazinhydrat, Hydroxylamin, Aminodextrans und Gerbsäure (Tannin) durchgeführt. Die Zugabe des Reduktionsmittels zu einer Lösung führt zu einer Keimbildung von metallischen Nanoteilchen. [89-93]

Das Turkevich-Verfahren ist das bekannteste und einfachste Verfahren um kolloidales Gold herzustellen. In Abbildung (10) ist es schematisch dargestellt:



Abbildung(10): Mechanismus des Turkevich-Verfahrens zur Synthese von Golnanopartikeln schematisch dargestellt.

Die häufigsten Verfahren der Au-NP-Synthese werden nachfolgend aufgelistet:

	Turkevich	Brust	Perrault	Martin	Sonolyse
Medium	wässrig	organisch	wässrig	wässrig	wässrig
Reduktor	Natrium-citrat	NaBH ₄	Hydro-chinon	NaBH ₄	OH - und Zucker Pyrolyse
Stabilisator	Natrium-citrat	TOAB	Natrium-citrat	—	Glucose
Durchmesser	10-20 nm	3.2-5.2 nm	30-250 nm	20 nm	30-50 nm
Publikation	1951 (39)	1994 (44)	2009 (45)	2010 (46)	2006 (47)

Abbildung(11): Die am häufigsten verwendeten chemischen Methoden für die Goldkolloid-Synthese.

Alle oben gezeigten Methoden sind häufig verwendete chemische Methoden, jedoch gibt es in einigen Fällen auch Nachteile wie zum Beispiel giftige Chemikalien, weswegen biologische Methoden besser sein können, da diese umweltfreundlich und sogar kostengünstiger sind.

3.2.2 Biologische (grüne) Synthese

Obwohl chemische Reduktion die am meisten angewandte Methode zur Herstellung von metallischen Nanopartikeln ist, wären biologische oder grüne Methoden der Synthese von Nanopartikeln vorzuziehen, und zwar wegen ihrer umweltfreundlichen Eigenschaften.

Biologische Methoden für die Synthese von Nanopartikel umfassen die Verwendung von biologischen Mitteln wie Bakterien, Pilze, Actinomyceten, Hefen und Pflanzen [94, 95].

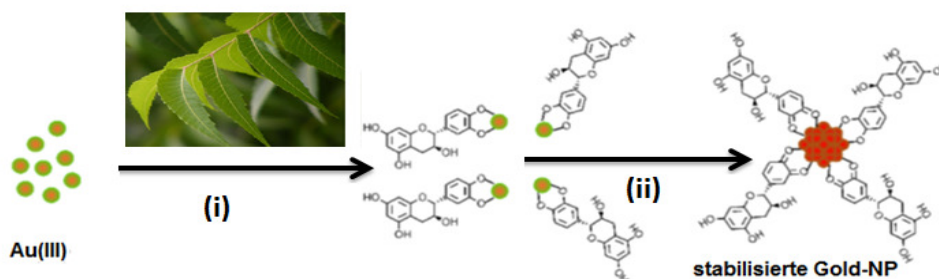
Darüber hinaus machen die erneuerbare und nicht-toxische Natur der Pflanzenextrakte, umweltfreundliche wässrige Medien und die milden Reaktionsbedingungen das Verfahren vorteilhaft gegenüber anderen gefährlicheren Methoden.

Interessanterweise können biologische Mittel oder Mikroorganismen meistens sowohl als Reduktionsmittel als auch als Stabilisator verwendet werden.

Kürzlich wurden Au-NP mit dem Extrakt von Algen wie *Sargassum wightii* [51], *Turbinaria conoides* [52], *Laminaria japonica* [53] und *Stoechospermum marginatum* [54] sowie mittels Pflanzenextrakt wie zum Beispiel: *Breynia rhamnoides* [97], *Punica granatum* [98], *Saraca indica* [99], *Piper betle* [100] hergestellt.

Der Mechanismus für den Eingang (Delivery) in die Zellen ohne Zellschädigung wurde noch nicht aufgeklärt, aber es scheint, dass die kleinen Nanoteilchen eine große Rolle spielen. [101].

Der Mechanismus der extrazellulären Biosynthese von Nanopartikeln beruht auf dem Enzym Nitrat-Reduktase, das dann eine Bioreduktion von Metallionen und Synthese von Nanopartikeln bewirkt [102]. Es wird der Mechanismus der Synthese und Stabilisierung von Goldnanopartikel mit Extrakten aus der Rinde von *Azadirachta indica* schematisch in Abbildung 12 dargestellt:



Abbildung(12): Mechanismus der Bildung und Stabilisierung von Gold-Nanopartikeln durch Polyphenol-Verbindungen mit Extrakt aus der Rinde von *Azadirachta indica*: (i) fünfgliedrige Chelatring-Bildung durch die Polyphenol-Verbindungen mit $Au(III)$, (ii) Auto-Reduktion und Stabilisierung durch die Polyphenol-Verbindungen und Chinone [96].

Alternativ können Goldkolloide ohne Stabilisatoren durch Laser-Ablation in Flüssigkeiten synthetisiert werden. [103]

In den folgenden Abschnitten stellen wir einige der Anwendungen und Synthese-Methoden von Silber-Nanomaterialien dar und diskutieren, wie sich ihre physikalischen, ihre chemischen und ihre biologischen Eigenschaften beeinflussen lassen.

3.3 Medizinische Anwendungen der Au-NP:

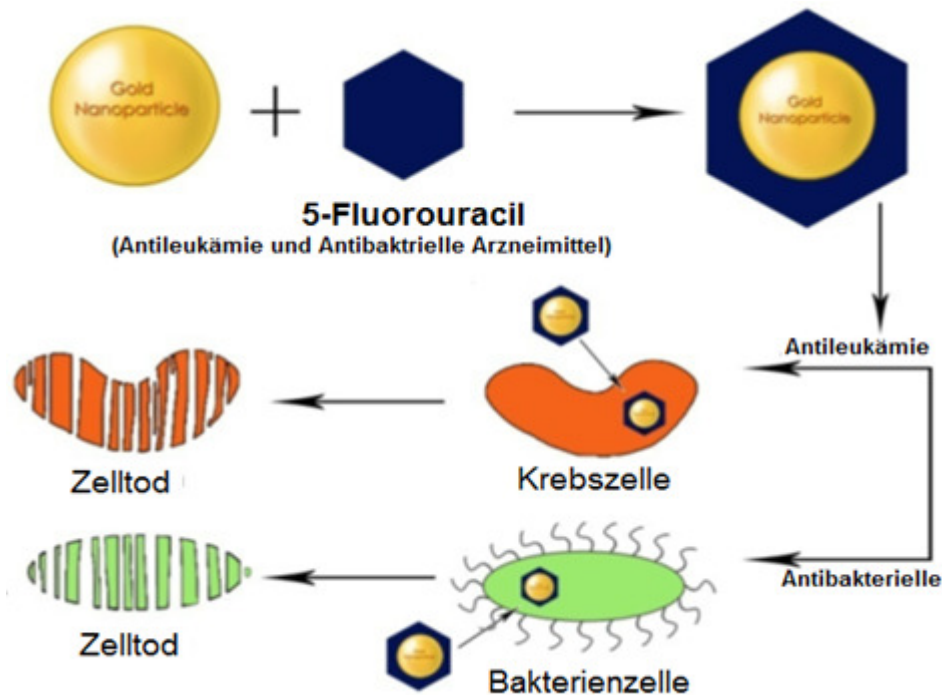
Au-NPs gehören zu den beliebtesten Metallnanoteilchen aufgrund ihrer Stabilität und ihrer faszinierenden Eigenschaften. Anwendungen finden sie in den sehr wichtigen Bereichen wie Katalyse und Medizin.

Gold-Nanomaterialien werden derzeit zur Verbesserung der Solarzellen [104] und als Flüssigkristall, der als Flash für Speichereinrichtungen wirkt eingesetzt [105]. Sie besitzen auch umfangreiches Potenzial für biomedizinische Anwendungen in den Bereichen Medikamentenanwendungen, Gentherapie, photothermische und Radio-Therapie, Biosensorik sowie als Kontrastmittel für die Krebs- Diagnose-, Tracer-Immobilisierung von Enzymen und Zelle-Bildgebung [106-111].

Funktionalisierung der Au-NP erleichtert eine gezielte Abgabe dieser Nanopartikel zu verschiedenen Zelltypen, Bioimaging, Gen-Delivery, Drug-Delivery und andere therapeutische und diagnostische Anwendungen. Die Überprüfung konzentriert sich auf Methoden der Biokonjugation von Au-NP, deren Potenzial für biomedizinische Anwendungen, Toxizität und ihre Verteilung in vitro und in vivo. Diese Funktionalisierung ist in Abbildung 14 schematisch dargestellt. [112].

Unter diesen ist Gold inert und relativ weniger zytotoxisch und wird in starkem Maße für verschiedene Anwendungen einschließlich Arzneimittel- und Gen-Delivery verwendet [113-115]. Die Größe im Nanometerbereich, die einerseits ihren Transport in verschiedene Zellen problemlos ermöglicht, stellt andererseits eine der größten Schwierigkeiten bei der Verwendung diese Nanopartikel für den gezielten Transport in bestimmte Gewebe dar. Um dieses Problem zu umgehen, haben Wissenschaftler Strategien für die Entwicklung der gezielten Abgabe entwickelt. Au-NP und deren biomedizinische Anwendungen wurden kürzlich verstärkt untersucht; es zeigt sich offenbar ein enormes Wachstum in diesem Bereich [116-119].

Au-NP eignen sich aufgrund ihrer einfachen Synthese, Funktionalisierung und Biokompatibilität für den Medikamenten-Transport für zelluläre Ziele. Au-NP mit gezielten spezifischen Biomolekülen funktionalisiert zerstören effektiv Krebszellen oder Bakterien (Abbildung 13) [120]. Das große Verhältnis Oberfläche zu Volumen der Au-NP erlaubt es eine große Menge von Wirkstoff-Molekülen zu verwenden [121]. Au-NP wurden für die gleichzeitige Verabreichung von Protein-Arzneimitteln aufgrund ihrer Fähigkeit, Zellmembrane zu überqueren, möglicherweise aufgrund der Wechselwirkung der Au-NP mit den Lipiden der Zelloberfläche verwendet. [112].



Abbildung(13): Funktionalisierte Au-NP für Drug-Delivery: Targeting von spezifischen Zellen mit höherer Effizienz, gezielte Lieferung und effiziente Freisetzung von Medikamenten. 5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Arzneistoff, welcher als Zytostatikum in der Chemotherapie, vor allem beim kolorektalen Karzinom und bei Brustkrebs, verwendet wird. [112]

Biomedizinische Anwendungen von Gold-Nanopartikeln sind ein interdisziplinäres Gebiet mit breiten Einsatzmöglichkeiten im Kampf gegen Krebs, einschließlich der molekularen Bildgebung, der molekularen Diagnostik, gezielter Therapie und Bioinformatik. Die Weiterentwicklung der Krebs-Nanotechnologie verspricht eine personalisierte Onkologie, in denen genetische und Protein-Biomarker zur Diagnose und Behandlung von Krebs auf dem molekularen Profil jedes einzelnen Patienten basieren. Gold-Nanopartikel wurden in den verschiedensten Bereichen wie in-vitro-Tests, in-vitro- und in-vivo-Bildgebung, Krebstherapie, und Drug Delivery untersucht. [122]

Goldnanopartikel kommen in verschiedenen Größen im Bereich von 2 nm bis 100 nm vor. Aber Partikel im Größenbereich von 20 nm bis 50 nm zeigen die effizienteste zelluläre Aufnahme. Spezifische Zytotoxizität zeigen 40 nm bis 50 nm große Partikel. Diese 40 nm bis 50 nm großen Teilchen diffundieren in die Tumoren und lassen sich einfach wiedergewinnen. Im Gegensatz dazu diffundieren die größeren Partikel, d.h. 80 nm bis 100 nm, nicht in den Tumor und bleiben in der Nähe der Blutgefäße [123].

Doxorubicin, ein Anti-Krebs-Medikament, kann mit Gold-Nanopartikeln konjugieren [124]. Durch Konjugation ist die Erhöhung der Wirksamkeit von Doxorubicin möglich. Somit verwandelt die zytotoxische Wirkung von Doxorubicin durch Funktionalisierung der Goldnanopartikel einen moderaten Wirkstoff in einen hochwirksamen. [125]

Damit spielen Goldnanopartikel eine große Rolle in der und haben auch Bedeutung bei der Therapie von HIV [126].

Mit Chitosan beschichtete Gold-Nanopartikel adsorbieren leicht Insulin auf ihrer Oberfläche, und die transmukosale Verabreichung von Insulin wird verbessert [127].

In-vivo Targeting unter Verwendung von Gold-Nanopartikeln: Es kann durch Verwendung von zwei Ansätze erfolgen (i) Aktives Targeting, (ii) Passives Targeting. [128].

(i) Aktives Targeting: Es hängt mit der molekularen Erkennung von Liganden auf der Oberfläche der Gold-Nanopartikeln durch Rezeptoren auf der Zelloberfläche zusammen. [129].

(ii) Passives Targeting: Es hängt mit den Extravasationen von Vektoren durch undichte Blutgefäße in ungesundes Gewebe zusammen. [130].

Kolloidales Gold in der Krebszelle wird intensiv erforscht, um Tumore gezielt zu bekämpfen. Daher wurde festgestellt: wenn die Nanopartikel mit einem Thiol-modifizierten Polyethylenglykol-Mantel gekapselt werden, werden die Raman-Reporter stabilisiert. Dies ermöglicht in vivo Kompatibilität und Transport. Um gezielt Tumorzellen zu bekämpfen, sind die pegylierte Goldpartikel mit einem Antikörper konjugiert, z. B. gegen Epidermalen-Wachstumsfaktor-Rezeptor, was manchmal in Zellen bestimmter Krebsarten überexprimiert ist. Mittels SERS können diese pegylierten Goldnanopartikel dann die Lage des Tumors erfassen. [131,132].

3.4. Kurkumin

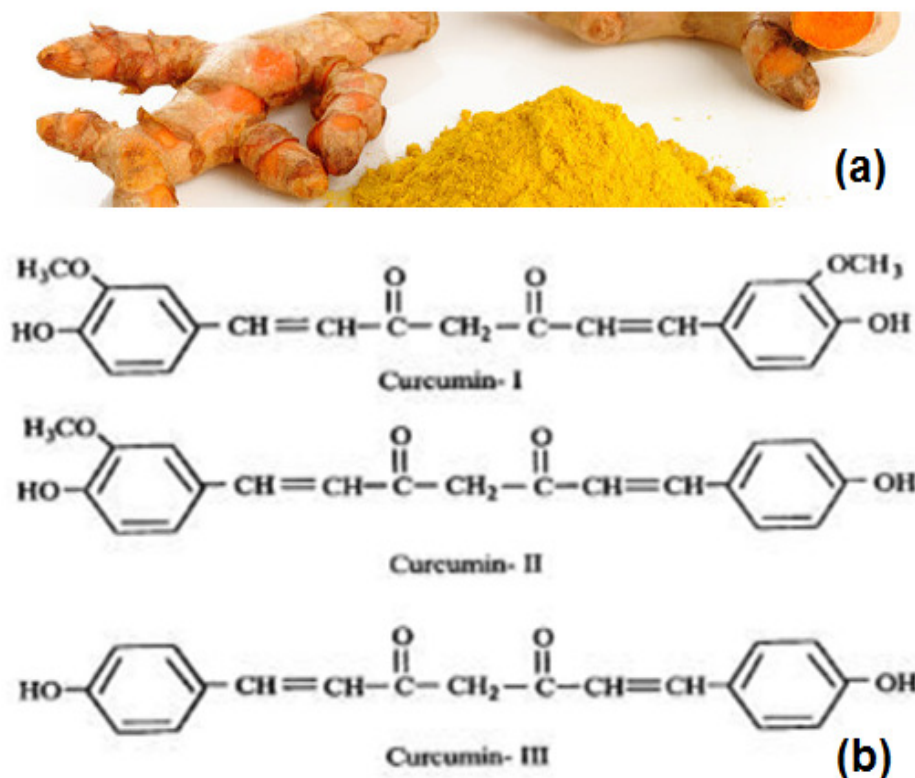
3.4.1. Chemische Formel von Kurkumin

Die wichtigsten Bestandteile (Komponenten) bzw. Ausgangsstoffe zur Herstellung von Kurkuma sind Demethoxycurcumin (Kurkumin II), bisdemethoxycurcumin (Curcumin III) und die kürzlich identifizierten cyclocurcumin. Kommerzielles Kurkumin enthält Kurkumin I (ca. 77%), Kurkumin II (ca. 17 %) und Kurkumin III (ca. 3%) als Hauptkomponenten. Das komplexe Curcuminoid wird auch als indischer Safran, gelber Ingwer gelbe Wurzel, kacha Haldi, ukon oder natürliches Gelb genannt, das praktisch unlöslich in Wasser ist. [133]

Kurkumin ist eine natürlich vorkommende Droge, die in verschiedenen Modellen potente Anti-Krebs-Aktivität gezeigt hat und die deshalb in der Krebstherapie verwendet werden kann. [134,135].

Die Kurkuma-Pflanze (*Curcuma longa*), eine mehrjährige Pflanze aus der Ingwer-Familie, wird ausführlich in tropischen Ländern, wie Südostasien kultiviert. Die aktive Komponente von Kurkuma ist Kurkumin, die 2 % bis 5 % der Würze ausmacht.

Kurkumin, eine bioaktive Polyphenol-Komponente von *Curcuma longa* (Kurkuma), auch als Diferuloylmethan bekannt ($C_{21}H_{20}O_6$), hat sich zu einem intensiven Thema der Forschung aufgrund seiner interessanten biologischen und pharmakologischen Anwendungen entwickelt. [136-138].



Abbildung(14): (a) ein Bild von der Kurkuma-Pflanze und ihre Pulver (b) Struktur des Kurkumins.

3.4.2 Anwendungen der Kurkumin

Eine Anwendung von Kurkumin ist als Farbstoff in Lebensmitteln und Textilien, und es dient auch zur Behandlung der verschiedensten Erkrankungen. Es wird in der traditionellen indischen Medizin verwendet, um Gallenerkrankungen, Appetitlosigkeit, Husten, diabetische Wunden, Lebererkrankungen, Rheuma und Sinusitis zu heilen. Kurkuma-Paste in gelöschtem Kalk ist ein beliebtes Hausmittel für die Behandlung von Entzündungen und Wunden. Die wilde Kurkuma heißt *C. aromatica* und die heimische Spezies heißt *C. longa*. In den letzten Jahrzehnten wurden umfangreiche Arbeiten durchgeführt, um die biologische Aktivität und die pharmakologischen Wirkungen von Kurkuma und ihren Extrakten zu etablieren. [133].

Kurkumin wurde von der FDA-GRAS-Liste allgemein als sicher für die Behandlung von Krebs und vielen anderen Krankheiten eingesetzt. Darüber hinaus ist Kurkumin pharmakologisch ebenfalls sicher, da es sich um eine natürlich vorkommende Verbindung in Lebensmitteln, in Färbemitteln und in herkömmlichen verwendeten Medikamenten gegen verschiedene Krankheiten handelt, die in asiatischen Ländern vorkommen. [139-142].

Zusätzlich hat Kurkumin erstaunliche therapeutische Anwendungen, aber seine Bioverfügbarkeit ist begrenzt, vor allem wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser. Polyvinylpyrrolidon (PVP), ein bewährter Arzneimittelträger, wird verwendet, um die Konjugation von Kurkumin mit Gold-Nanopartikeln zu erleichtern und die Löslichkeit von Kurkumin in Wasser zu verbessern. Eine andere Arbeit zeigt vielversprechende Möglichkeiten für solche Konjugate als therapeutische Bildmaterialien im biomedizinischen Bereich. [143].

Auf der anderen Seite wurden Gold-Nanopartikel aufgrund ihrer interessanten optischen, elektrischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften intensiv erforscht. Die nützlichen technologischen Anwendungen finden sich im Bereich der Opto-Elektronik [144], bei chemischen und biologischen Sensoren [145] und in der Biomedizin. [146]

In einer anderen Studie wurde die Wirkung von Chitosan-Nanopartikel als Träger für ein Krebsmedikament mit Kurkumin untersucht. Die Chitosan-Kurkumin Nanokapseln wurden in Gegenwart und in Abwesenheit von Gold-Nanopartikeln durch Verdampfung des Lösungsmittels hergestellt. [147]

In diesem Abschnitt meiner Arbeit wurde die Synthese der Gold-Nanopartikel durch Tannin, ein Polyphenol, mit und ohne Citrat als Stabilisator und Reduktionsmittel durchgeführt. Dabei werden die hergestellten Gold-Nanopartikel mit Kurkumin beschichtet.

Darüber hinaus wird Kurkumin als Stabilisator und Tannin als Reduktionsmittel in wässrigem Medium bei Raumtemperatur verwendet, um Au-NP für medizinische Anwendungen zugänglich zu machen.

4. Silber-Nanopartikel

Nanosilber in Form von kolloidalem Silber wird seit mehr als 100 Jahren verwendet und wurde als Biozid-Material in den Vereinigten Staaten seit 1954 [148] eingesetzt. Sogenanntes kolloidales Silber, das Silber unterschiedlicher Konzentration und Partikelgröße enthält, ist in der Vergangenheit vor allem für die Behandlung von Wunden und Infektionen verwendet worden, aber mit der Erfindung der modernen Antibiotika in den 1940er Jahren hat sich seine Verwendung stark reduziert. Seit den 1990er Jahren wurde es wieder verstärkt auf die Märkte gebracht, vor allem als alternative medizinische Behandlungsmethode. Allerdings gibt es keine Beweise für die positive Wirkung einer Behandlung mit kolloidalem Silber, auch wenn das US-amerikanische National Center for Complementary and Alternative Medicine bei seinem Marketing wissenschaftlich unterstützte Behauptungen über kolloidales Silber gemacht hatte. [149,150]

Silber bildet viele verschiedene anorganische und organische Komplexe in seinen stabilsten Oxidationsstufen 0 und +1, obwohl auch andere (+2, +3) existieren. Silbernitrat wird oft als Vorstufe bei der Synthese der verschiedenen Formen von Silber-Nanopartikeln verwendet. Nanosilber gibt es in einer Vielzahl verschiedener Formen. Silber-Nanopartikel können in unterschiedlicher Form vorliegen: Kugeln, Stäbe, Drähte, Dreiecke, u.v.m.), Beschichtungen (Citrat, Polymer, Peptid, Zucker, usw.) und in verschiedenen Größen (von einigen wenigen bis zu 100 nm). [151]

Silbernanopartikel haben einzigartige physikalische und chemische Eigenschaften. Ihre Funktionalitäten im Vergleich von Bulk zu Ionen sind in Abbildung (15) dargestellt:

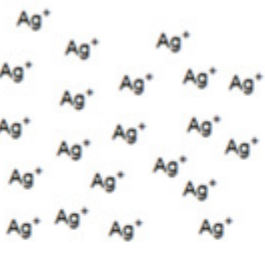
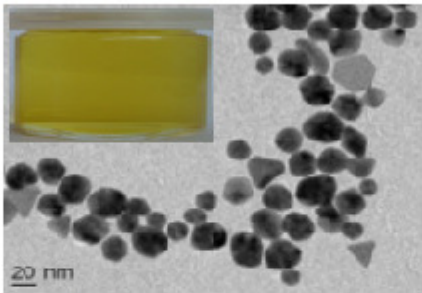

Silberionen	Silbernanopartikel	Silberbulk
		
<ul style="list-style-type: none"> > keine Oberfläche, > leicht wird innerhalb der Zellen, > bildet Komplexe mit an- und organischen Stoffen. 	<ul style="list-style-type: none"> > große Oberfläche, > Potenzial für schnelles Auflösung, > resistent gegenüber Chemikalien und Oxidation > Fähigkeit zur Aufnahme über aktiven Prozesse, > Bindung von Biomolekülen. 	<ul style="list-style-type: none"> > kleine Oberfläche, > langsame Auflösung, > begrenzte oxidative Kapazität, > keine Aufnahme durch Zellen, > begrenzte Bindung von Biomolekülen.

Abbildung (15): Unterschiedliche Eigenschaften von Silber-Ionen , Silbernanopartikeln und Silber-Bulk. [151]

4.1 Anwendungen von Ag-NP:

Da Silber-Nanopartikel (Ag-NP) eine hohe spezifische Oberfläche besitzen und wegen ihrer einzigartigen physikalisch-chemischen Eigenschaften (z. B. je nach Größe und Form sowohl spezielle optische, elektrische und magnetische Eigenschaften), sind sie von großem Interesse in verschiedenen Bereichen [152].

Zum Beispiel werden Silber-Nanopartikel immer mehr in wachsenden Branchen wie Biomedizin, bei medizinischen, Gesundheits-p, Textil-, und kosmetischen Produkten, in elektronischen Bauteilen und in landwirtschaftlichen Produkten verwendet. Daher werden sie seit mehreren Jahren intensiver in verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen erforscht.

In folgender Abbildung werden die Anwendungsbereiche der Silbernanopartikel schematisch dargestellt:

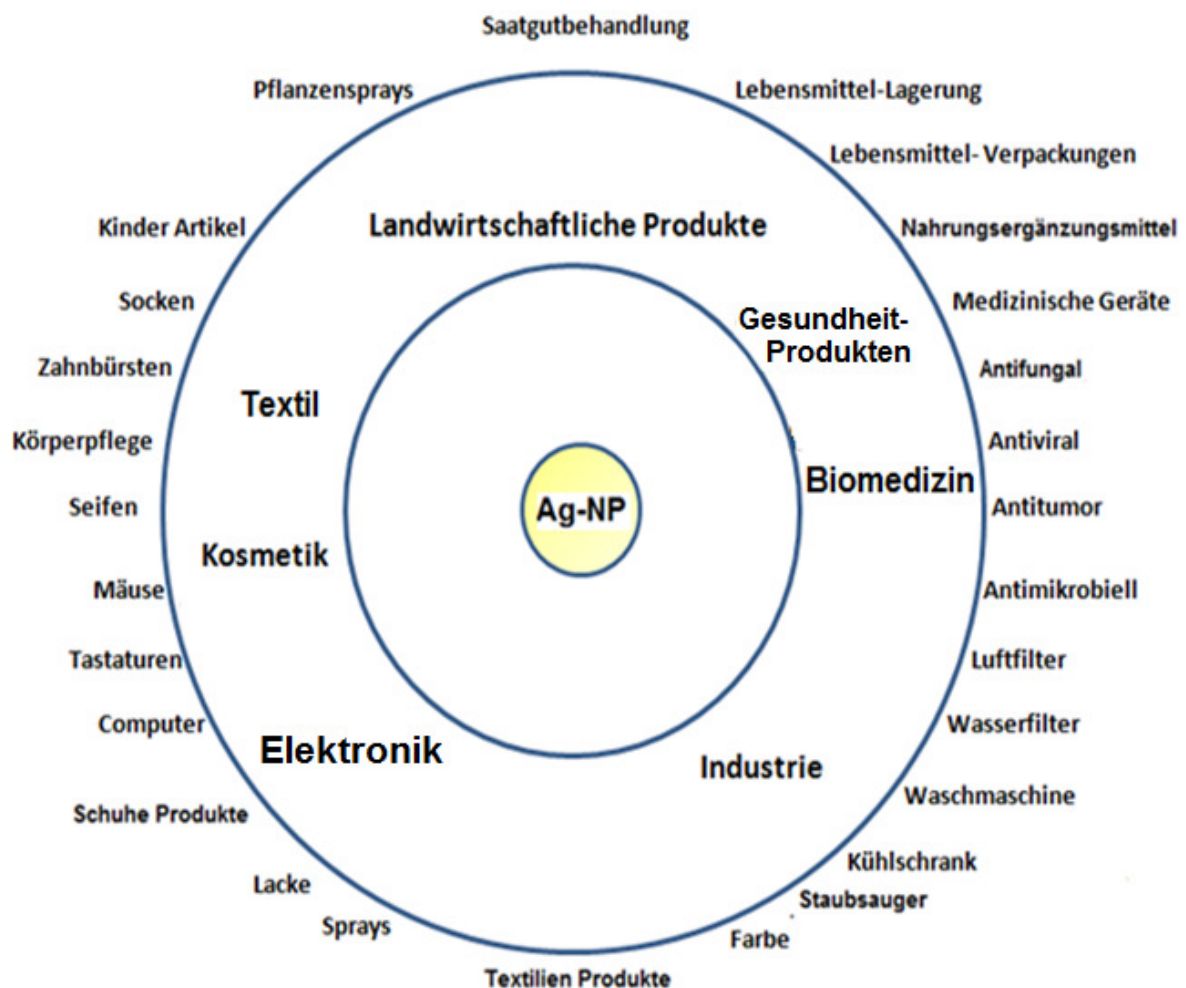


Abbildung (16): Anwendung der Silbernanopartikel in unterschiedlichen Bereichen.

Dieser Teil der Arbeit ist der Synthese von Silbernanopartikel für biomedizinische Anwendungen gewidmet. In den folgenden Abschnitten werden einige der biomedizinische Anwendungen und Synthese-Methoden von Silber-Nanomaterialien vorgestellt und

diskutiert, insbesondere wie ihre physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften beeinflusst werden.

4.1.1 Biomedizinische Anwendungen:

Silber ist ein leistungsfähiges, natürliches prophylaktisches Antibiotikum, das seit tausenden von Jahren verwendet wird, ohne bisher bekannte Nebenwirkungen. Es ist einerseits ein Katalysator und besitzt andererseits die Eigenschaft ein bestimmtes Enzym, das alle einzelligen Bakterien, Pilze und Viren für ihren Sauerstoff-Stoffwechsel verwenden, zu hemmen. Doch es stellt keine Gefahr für die menschlichen Enzyme oder einen Teil der menschlichen Körperchemie dar. Es hat die Eigenschaft, alle krankheitserregenden Organismen in sechs Minuten oder weniger zu töten. Beim Vorhandensein von genügend kolloidalem Silber in menschliche Körper hat man ein stärkeres Immunsystem. Es war im allgemeinen Gebrauch bis 1938. Um die Milch bei Raumtemperatur frisch zu halten, legte man eine Silber-Münze hinein. [153]

Darüber hinaus ist Kolloidales Silber als eine Art Wundermittel in die Geschichte der Alternativmedizin eingegangen, ein Antibiotikum tötet möglicherweise ein halbes Dutzend Krankheitserreger, Silber-NP hingegen wirkt gegen etwa 650 Arten [von Bakterien, Pilzen und Viren]. [154]

Das ist Grund für den immensen Einsatz von biologisch synthetisierten Silber-Nanopartikeln in medizinischen Textilien. Dies könnte ihre effiziente antimikrobielle Funktion sein. Die antimikrobielle Wirksamkeit der Nanopartikel hängt auch von den Formen der Nanopartikel ab, dies wurde bestätigt, indem man die Hemmung des Bakterienwachstums durch unterschiedlich geformte Nanopartikel nachgewiesen hat. Die Silber-Nanopartikel mit ihren einzigartigen chemischen und physikalischen Eigenschaften werden als Alternative zur Entwicklung neuer Antibiotika gesehen. Die Silber-Nanopartikel werden auch bei diversen Anwendungen verwendet, z. B. in Form von Wundauflagen, Beschichtungen für medizinische Geräte, mit Nanopartikel-Silber imprägniertes Gewebe, etc. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Silber-Nanoteilchen mit unterschiedlichen Mikroorganismen zu synthetisieren und auch die biochemischen und molekularen Mechanismen zu untersuchen. Die Bildung von Nanopartikeln kann über die Verwendung einer Filterzelle erfolgen, um eine bessere Kontrolle über die Größe und die Polydispersität der Nanopartikel zu erreichen. [155]

4.1.1.1 Antimikrobielle Wirkung von Ag-NP:

Seit mehreren Jahren wird die antimikrobielle Wirkung der Silbernanopartikel intensiv wissenschaftlich erforscht, daher hat die Verwendung der biogenen Silber-Nanopartikeln in medizinischen Textilien mit ihrer effiziente antimikrobiellen Funktion zugenommen. Baumwolltücher mit Silber-Nanopartikeln werden in Krankenhäusern verwendet, um zu helfen, Infektionen zu reduzieren oder zu verhindern.

Zwei Studien haben gezeigt, dass in Polymere eingebettetes Nano-Silber doppelt so effektiv bei der Abtötung von Escherichia coli E. coli im Vergleich zu elementarem Silber ist. Die gleichen Studien zeigten auch, dass nanoskaliges Silber in der Lage ist, Bakterien für eine

längere Zeit abzutöten, was es erlaubt die Technologie für eine möglichst langfristige antimikrobielle Anwendung zu verwenden [156,157]. Deswegen besitzt nanoskaliges Silber noch stärkere antimikrobielle Eigenschaften als elementares Silber. Die Aktivität der Silbernanopartikel wurde gegenüber Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) [159], *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* [159-162], *Vibrio cholera* [191] und auch *Bacillus subtilis* [162] durch in Vitro-Versuche nachgewiesen.

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Silber-Nanopartikel mit niedrigen Konzentrationen konsequent *E. coli* [163] hemmen, während die wachstumshemmende Wirkung auf *S. aureus* gering war. Nach durchgeführten Studien [164-166] wurde die synergistische antimikrobielle Aktivität von Silber- oder Zink-Nanopartikel mit Ampicillin, Penicillin G, Amoxicillin, Kanamycin, Erythromycin, Clindamycin Chloramphenicol und Vancomycin gegen *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella typhi* und *Micrococcus luteus* beobachtet. Das Ziel einer neueren Studie war es, die Auswirkungen der verschiedenen Silber-Nanopartikel-Größen (3 nm bis 8 nm, 10 nm, 20 nm, 40 nm und 50 nm) sowie verschiedener Beschichtungen (unbeschichtet, Citrat-Beschichtung und Gerbsäure-Beschichtung) aufzuzeigen mit der Toxizität von Silber-Ionen (Silbernitrat) auf das gram-negative Bakterium *Pseudomonas putida*. Das Ergebniss hat gezeigt: Es gibt keinen einfachen Zusammenhang zwischen der Toxizität der verschiedenen Teilchen, ihren Formen und Beschichtungen. [167].

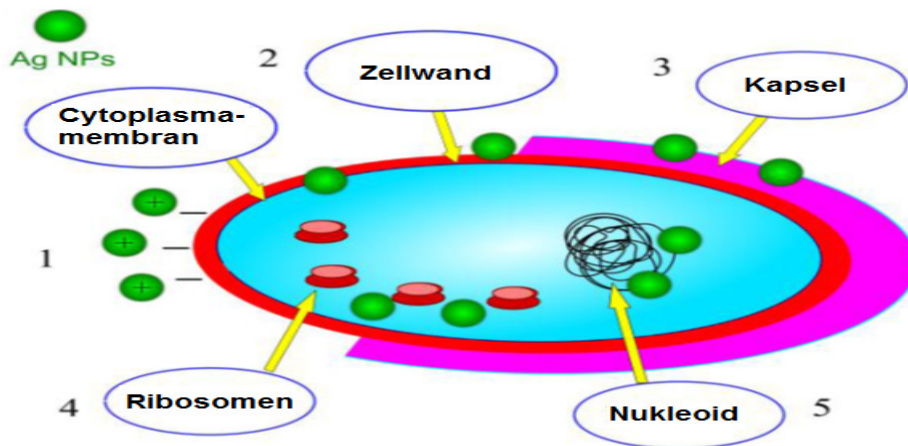
In einer anderen Arbeit, wird von 20 nm Silbernanopartikel berichtet, die toxischer sind als gleichartige Partikel mit 80 nm, was der höheren Freisetzungsrates von Ag^+ -Ionen aus den kleineren Teilchen mit einer größeren Oberfläche pro Masse zugeschrieben wurde [168].

Die Ergebnisse einer anderen Arbeit zeigten, dass scharfkantige dreieckige Silber-Nanoprismen mit (111)-Netzebenen die stärksten antibakteriellen Eigenschaften zeigten, verglichen mit kugelförmigen Nanopartikeln. [169]

Die Ag-NP zeigten die antimikrobielle Eigenschaft effizienter im Vergleich zu anderen Salzen durch ihre extrem große Oberfläche, die einen besseren Kontakt mit Mikroorganismen liefern. [155]

Nach [170] wurde die bakterizide Wirkung der Silber-Nanopartikel verglichen mit Bakterien untersucht, aber der Mechanismus der Wirkung von anderen Nanopartikeln ist noch nicht ganz klar. Jedoch werden während der Synthese und der Verwendung von Nanopartikeln möglicherweise mehrere Faktoren beeinflusst, wie (a) chemische Zusammensetzung, (b) Konzentration, (c) Größe, (d) Form, (e) Ziel-Mikroorganismus und (f) Photoaktivierung.

In der gleichen Studie wurde der Mechanismus der bakteriziden Wirkung von Silber-Nanopartikel gegen Bakterien schematisch dargestellt, siehe Abbildung(17).



Abbildung(17): Mechanismus der antibakteriellen Wirkung von metallischen Nanopartikeln: 1 - elektrostatische Anziehung, 2 - Produktion von freien Radikalen, Änderungen in der Permeabilität, Störung der Atmung, Austreten von intrazellulären Inhalts, 3 - Modulation Phosphotyrosin Profile von Proteinen, die das Fortschreiten des Zellzyklus verhindert wobei die Synthese der Kapsel-Polysaccharide ist, 4 - Interaktion mit SH-Gruppen; Hemmung der Proteinsynthese und Funktion, 5 - Interaktion mit Phosphor-haltigen Molekülen (DNA). [170]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Ag-NP eine gute antimikrobielle Wirkung haben und dass sie nützlich für medizinische Textilien aufgrund ihrer effizienten antimikrobiellen Funktion sind.

4.1.1.2 Antifungale Effekte von Ag-NP:

Pilze werden zunehmend als bedeutende Pathogene bei kritisch kranken Patienten erkannt, insbesondere nosokomiale Pilz-Infektionen [171]. Obwohl die antibakteriellen Aktivitäten der Ag-NP bekannt sind, sind die fungiziden Aktivitäten dieses Materials noch nicht ausreichend untersucht.

Kim *et. al.* [172] untersuchten die fungizide Aktivitäten von Ag-Nanopartikeln gegen insgesamt 44 Stämme von sechs Pilzarten aus klinischen Isolaten und Stämmen ATCC *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) und *Candida albicans* (*C. albicans*).

Die Ergebnisse zeigten eine 80%ige Hemmkonzentration (IC80) von 1 µg/mL bis 7µg/mL. Die fungizide Aktivität von Ag-NP gegen *C. albicans* könnte durch Störung der Struktur nachgewiesen werden, wobei der normale Knospungsvorgang aufgrund der Zerstörung der Integrität der Membran unterbrochen wird [173].

In einer weiteren Publikation von Roe *et. al.* [174] wurden die Antipilzmittel getestet unter zu Hilfenahme der Aktivität von Kunststoff-Katheter beschichtet mit Ag-NP. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Wachstumshemmung fast der von *C. albicans* entspricht.

In jüngerer Zeit wurde die fungizide Wirkung von Ag-Nanopartikeln hergestellt nach dem modifizierten Verfahren Tollens untersucht. Die Untersuchungen ergaben auch, dass die Ag-NP die minimale Hemmung gegen *C. albicans* Wachstum modifizieren [175]. Weitere Publikationen berichteten auch MHK von Ag-NP aus 0,4 µg mL⁻¹ bis 3.3 µg mL⁻¹ gegen *C. albicans* und *C. glabrata* eingehalten Zellen und Biofilm [176], und bei 10 µg mL⁻¹ gegen *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) [177].

Die fungizide Wirkung der synthetisierten Ag-NP wurde untersucht unter der Berücksichtigung von *Aspergillus niger*, *Aspergillus foetidus*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus parasiticus* für das Testen des/r

Pilzstamms/Pilzstämme. Bei der Untersuchung von Antipilzmittel-Aktivitäten von Silber-Nanoteilchen gegen einige Pilzstämme *Aspergillus sp.* wurde darauf hingewiesen, es könnte als mögliche Antipilzmittel-Auswirkung seiner biomedizinischen Anwendung betrachtet werden [178].

Zusammenfassend lässt sich festhalten/sagen, dass Ag-NP ebenfalls als mögliches Biozid gegen pilzliche Stämme entdeckt wurden, und dass sie helfen könnten, Pilzinfektionen zu verhindern zum Schutz der menschlichen Gesundheit [179].

4.1.1.3 Antivirale Effekte von Ag-NP:

Da Virus-Infektionen erhebliche Herausforderungen der globalen Gesundheit darstellen und sehr unangenehme negative Nebenwirkungen haben, besteht die zwingende Notwendigkeit für die Entwicklung sicherer und wirksamer Alternativen zu herkömmlichen antiviralen Medikamenten. [180].

Wegen ihrer einzigartigen chemischen und physikalischen Eigenschaften ist es möglich, dass Nanomaterialien als neuartige antivirale Mittel eingesetzt werden könnten. Daher konzentriert sich die wissenschaftliche medizinische Forschung auf die Entwicklung von Methoden für die Herstellung von Ag-NP und ihrer Verwendung als antivirale Therapeutika gegen pathogene Viren. Ag-NP wurden hauptsächlich aufgrund ihres antimikrobiellen Potentials gegen Bakterien intensiv untersucht, es wurde aber auch bewiesen, dass sie gegen verschiedene Arten von Viren, einschließlich des menschlichen Immunschwäche Virus, Hepatitis-B-Virus, Herpes-simplex Virus, Atemwegssyncytial Virus und Affenpockenvirus (MPV) [181,182] aktiv sind. Silber-Nanopartikel zeigten, dass sie antivirale Aktivität gegen HIV-1 bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen ausüben, aber der zugrunde liegende Mechanismus, der ihre HIV-hemmende Aktivität beschreibt, wurde nicht vollständig aufgeklärt. In einer Studie wurde vorgeschlagen, dass Ag-NP in einem frühen Stadium der viralen Replikation anti-HIV-Aktivität ausüben, wahrscheinlich als viruzide Mittel oder als Inhibitor des viralen Eintrags. [183]

Ag-NP hemmen auch die *in vitro*-Produktion von Hepatitis-B-Virus (HBV)-RNA und extrazellulären Virionen. Der Anti-Virus-Mechanismus erfolgt durch eine direkte Interaktion zwischen den Nanopartikeln und HBV-doppelsträngige DNA oder Viruspartikel [184].

Es wurde die Aktivität der Ag-NP gegen nuklearen polyhedral Viren (NPV) und zytoplasmatische polyhedral Viren (CPV) untersucht und die Ergebnisse zeigten, dass die Ag-NP die ausgezeichnete antivirale Wirkung auf nuklearen polyhedral Viren (NPV) und zytoplasmatische polyhedral Viren (CPV) haben [180].

4.1.1.4 Antitumor-Aktivitäten von Ag-NP:

Nano-gekapselte Therapeutika haben ihre Verwendung als selektive Tumor-Wirkstoffe. Ag-NPs aus verschiedenen Pflanzenextrakten besitzen zytotoxische Fähigkeit gegen Krebs-Zelllinien. Die zytotoxische Wirkung von Silber ist aufgrund der physikalisch-chemischen Wechselwirkungen zwischen den Silber-Atomen und den funktionellen Gruppen von intrazellulären Proteinen, Stickstoffbasen und Phosphatgruppen gegeben. Ag-NP synthetisiert aus Kalli und Blatt Extrakt *Citrullus colocynthis*, zeigte Anti-Tumor-Effekte auf

menschliches Epidermoid Kehlkopfkarzinom (HEp-2)-Zelllinie. Der Einfluss von Ag-NPS auf die metabolische Aktivität der Zelle erhöht die Chancen der Apoptose-Induktion. [185]

In einer anderen Studie wurde die zytotoxische Wirkung der Ag-NP, die in einem wässrigen Extrakt aus dem Blatt *Melia azedarach* synthetisiert wurde, gegen in vitro HeLa-Zelllinien in Mäusen-Modellen untersucht: [186]

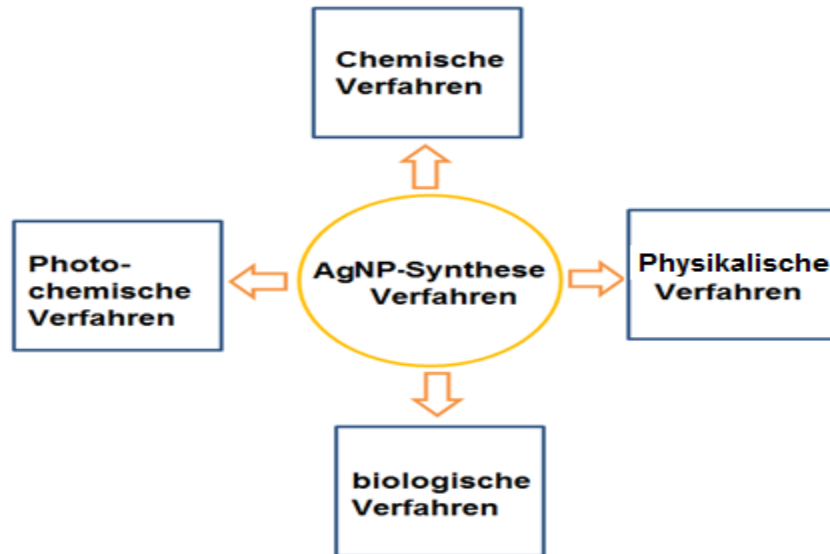
Zwei Studien sind fokussiert auf die Bestimmung der zytotoxischen Wirkungen von Ag-NP auf MDA-MB-231 Brustkrebszellen und den Mechanismus des Zelltods. Die Ergebnisse beider Studien waren gleich und zeigten, dass Ag-NP eine mögliche Alternative als Mittel zur menschlichen Brustkrebs-Therapie sein könnten. [187,188] Die Zytotoxizität von Ag-NP gegen HeLa-Zelllinien in vitro zeigt eine Dosis-Wirkungs-Aktivität. Einige Studien zeigen, dass biosynthetisiertes Ag-NP das Potenzial hat, Gene mit Zellzyklus-Progression assoziiert einzumischen, DNA-Schäden zu induzieren und zu Apoptose von Krebszellen führt. [189] Die Gesamtergebnisse einer anderen Studie zeigten, dass kolloidales Silber Antitumor-Aktivität aufweist. Dabei wurde die Induktion von Apoptose in MCF-7-Brustkrebszellen Zelllinie durchgeführt, was darauf hindeutet, dass kolloidales Silber eine mögliche Alternative zur menschlichen Brustkrebs-Therapie sein könnte [190]. Eine jüngere Studie zeigte die Möglichkeit der Verwendung von Ag-NP, um das Wachstum der Tumorzellen zu hemmen und ihre Zytotoxizität für potenzielle therapeutische Behandlungen zu verwenden. Es bietet sich eine neue Methode, ein Molekül für die Krebstherapie zu entwickeln. [191].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Änderung der Biokompatibilität und die Verwendung von Ag-NP eine gute Wahl in der Zukunft für biomedizinische (beziehungsweise Antimikrobielle-, Antifungale-, Antivirale- und Antitumor Aktivität) Anwendungen sein könnten.

In den folgenden Abschnitten werden einige der Anwendungen und der Synthese-Methoden von Silber-Nanomaterialien vorgestellt, und es wird diskutiert, wie ihre physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften beeinflusst werden können.

4.2 Synthese und Stabilität der Silber-NP:

Derzeit sind viele Methoden zur Synthese von Ag-NP vorhanden, chemische, physikalische, photochemische und biologische Methoden. Jede Methode hat Vor- und Nachteile; gemeinsam sind die Probleme des technischen Aufwands, der Skalierbarkeit, der Reproduzierbarkeit der Form, der Partikelgröße und der Größenverteilung.

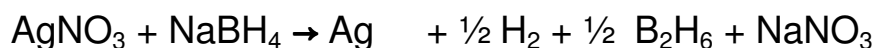


Abbildung(18): Synthese-Verfahren von Ag-NP schematisch dargestellt.

4.2.1 Chemische Synthese von Ag-NP:

Bei der Herstellung von Ag-NP durch chemische Synthese werden drei Hauptkomponenten benötigt: (i) ein Silbersalz (in der Regel AgNO_3), (ii) ein anorganisches Reduktionsmittels (wie NaBH_4) oder ein organisches Reduktionsmittels (wie Natrium-Citrat) und (iii) ein Stabilisator (zur chemische Synthese) (d.h. PVP), um das Wachstum zu begrenzen.

Bei der Verwendung von Natriumborhydrid ist die chemische Reaktion die Natriumborhydrid-Reduktion von Silbernitrat:



Chemische Reduktion ist die am häufigsten angewandte Methode zur Herstellung von Ag-NP als stabile, kolloidale Dispersionen in wässrigen oder organischen Lösungsmitteln. Häufig verwendete Reduktionsmittel sind Natriumborhydrid, Citrat, Ascorbat, NaBH_4 , N_2H_4 , NH_2OH , DMF, Ethanol, Ethylenglykol und elementarer Wasserstoff. [192,193].

Die Reduktion von Silber-Ionen (Ag^+) in wässriger Lösung liefert in der Regel kolloidales Silber mit Teilchendurchmessern von wenigen Nanometern. Zunächst führt die Reduktion der verschiedenen Komplexe mit Ag^+ -Ionen zur Bildung von Silberatomen (Ag^0), die sich durch Koaleszens zu oligomeren Cluster zusammenschließen, und diese dann schließlich kolloidalen Ag-Teilchen. Die am häufigsten verwendeten Polymere als Stabilisator sind Poly(vinylpyrrolidon) (PVP), Poly(ethylenglycol) (PEG), Poly(Methacrylsäure) (PMAA) und Polymethylmethacrylat (PMMA). [193]

Ag-NP werden in verschiedenen Größen und Formen chemisch synthetisiert, z.B. als Kugeln, dreieckig (triangulär), hexagonal oder als Würfel.

Beispielweise wurden in einer Studie mit drei Verfahren verschiedene Formen und Größen von Silbernanopartikeln durch Reduktion von Silbernitrat bei Raumtemperatur hergestellt,

zuerst kugelförmige Ag-NPs durch Reduktion von wässrigen AgNO_3 mit Natriumcitrat zwischen 15 nm und 60 nm und mit einem zweiten Verfahren mit Natriumborhydrid NaBH_4 in dreieckiger Form hauptsächlich (111)-Netzebenen mit Größe zwischen 25 nm und 400 nm und in einem dritten Verfahren kugelförmige Ag-NP mit einer Größe von 21 nm unter Verwendung von NaBH_4 und PVP als Reduktionsmittel und Stabilisatoren. [194]

Monodisperse Proben von Silber-Nanowürfeln wurden in großen Mengen durch Reduktion von Silbernitrat mit Ethylen-Glykol in Gegenwart von Polyvinylpyrrolidon (PVP), den so genannten Polyol-Prozess, synthetisiert.

Der Mechanismus der Reaktion von Silbernitrat unter Verwendung des Natriumborhydrids als Reduktionmittel kann wie folgt ausgedrückt werden [192]:



Zusammenfassend muss erwähnt werden, dass die chemische Synthese den Vorteil der kurzen Herstellungszeit hat und daher die an der einfachsten und am meisten verwendeten Methode ist, dass sie aber möglicherweise toxische Chemikalien verwendet.

4.2.2 Physikalische Synthese von Ag-NP:

Bei physikalischen Prozessen werden in der Regel Metall-Nanopartikeln durch Verdampfung und eine anschließende Kondensation synthetisiert, was mit einem Rohrofen bei Atmosphärendruck durchgeführt werden kann. Das Ausgangsmaterial wird im Ofen zentriert in einem Trägergas verdampft. Nanopartikel aus verschiedenen Materialien, wie z.B. Ag, Au, PbS und Fulleren, wurden bisher unter Verwendung der Verdampfung-Kondensations-Technik hergestellt. [195-198]

Allerdings hat die Erzeugung von Silber-Nanopartikeln (Ag-NP) mit einem Rohrofen mehrere Nachteile, da ein Rohrofen einen großen Platzbedarf hat, er viel Energie verbraucht, und er während einer Erhöhung der Umgebungstemperatur um das Ausgangsmaterial viel Zeit benötigt, um thermische Stabilität zu erreichen. Ein typischer Rohrofen erfordert einen Stromverbrauch von mehr als einigen Kilowatt und eine Vorwärmzeit von einigen zehn Minuten, um eine stabile Betriebstemperatur zu erreichen. [193]

Aus diesem Grund wurden bisher nur wenige Studien über physikalische Methoden der Silbernanopartikel-Synthese im Vergleich mit anderen Methoden durchgeführt. Es wurden daher verschiedene Verfahren zur Synthese von Ag-NP auf der physischen Basis Ansatz entwickelt, z.B. wurde eine Methode, die auf thermischer Zersetzung beruht, entwickelt um Ag-Nanopartikel in Pulverform zu synthetisieren. [199]

Die Ergebnisse von einer Publikation zeigten, dass der Durchmesser von synthetisierten Silbernanopartikel sehr stabil im Bereich von 6,2 bis 21,5 nm und 1,23 bis 1,88 nm war. [200]

In einer anderen Studie wurde von der Synthese von Ag-NP in demineralisiertem Wasser ohne Zusatz von Tensiden berichtet. Die Ergebnisse zeigten, dass so Ag-NP der Größe von 10 nm hergestellt werden können. [201]

In der jüngsten Studie [202] wurden durch physikalische Synthese Gold- und Ag-NP im

Medium Propan-1, 2,3-Triol (Glycerin) hergestellt. Mit diesem Verfahren konnten sowohl Au- als auch Ag-NP hergestellt werden, die eine runde Form mit einem mittleren Durchmesser von etwa 3,5 nm besitzen. Außerdem kann die Bildung von Nanopartikeln durch Laserablation durch Tensid-Beschichtung beendet werden. Die Nanopartikel, die in einer Lösung mit hoher Konzentration an einem oberflächenaktiven Mittel gebildet werden, sind kleiner als diejenigen, die in einer Lösung von niedriger Tensidkonzentration gebildet werden [203]. Ein Vorteil der Laser-Ablation im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von Metall-Kolloiden ist die Abwesenheit von chemischen Reagenzien in Lösungen. Daher können reine Kolloide, die nützlich sein werden für weitere Anwendungen, mit dieser Methode hergestellt werden [204].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die physikalische Synthese von Ag-NP normalerweise die physikalisch gespeicherte Energie (thermische, elektrische, aus der Entladung eines Lichtbogens) nutzt, um Ag-NP mit ziemlich enger Größenverteilung herzustellen. Der physikalische Ansatz erlaubt die Herstellung großer Mengen in einem einzigen Verfahrensschritt. Dieses ist auch die sinnvollste Methode, um Ag-NP-Pulver herzustellen. Allerdings sollten bei einer Abschätzung des Kostenaufwandes die primären Kosten für Investitionen von Geräten berücksichtigt werden [180].

4.2.3 Photochemische Synthese von Ag-NP:

Die fotoinduzierten Synthesestrategien können in zwei verschiedene Ansätze kategorisiert werden: (i) die photophysikalischen (top-down) und (ii) die photochemischen (bottom up).

In einer Studie wurden die Ag - Nanopartikeln synthetisiert durch eine alkalische wässrige Lösung von AgNO_3 /carboxymethylat Chitosan (CMCTS) mit UV-Licht -Bestrahlung. [205]. In einer weiteren und jüngsten Studie wurde sphärische und monodisperse Ag-NP in nur 1 Minute Sonneneinstrahlung gebildet [206].

Photochemische Verfahren um Ag-NP herzustellen, sind in Abbildung(19): schematisch dargestellt:

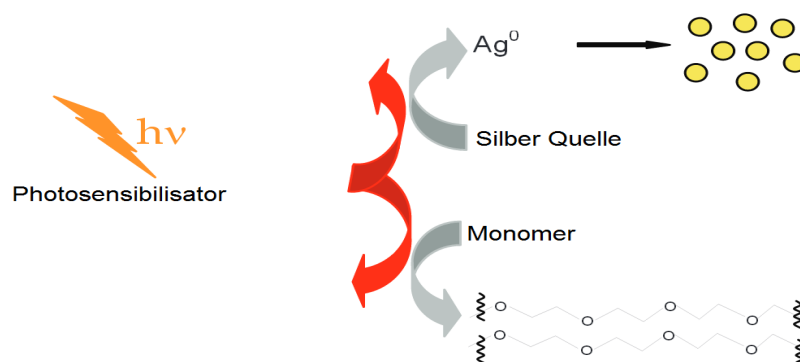


Abbildung (19): Schema von photochemischer Synthese. [219]

Zusammenfassend der wichtigste Vorteil der photochemischen Synthese ist die vorteilhaften Eigenschaften des photoinduzierten Prozesses, das heißt, sauberes Verfahren, hohe räumliche Auflösung, und leichte Handhabbarkeit [207].

4.2.4 Biologische Synthese von Ag-NP:

Das Problem bei den meisten der chemischen und physikalischen Methoden zur Nanosilber-Produktion ist, dass sie extrem teuer sind und auch die Verwendung von giftigen, gefährlichen Chemikalien beinhalten, die eine mögliche Umweltbelastung darstellen können und auch biologische Risiken bergen.

Dagegen sind die biosynthetischen Methoden umweltfreundlich, kostengünstig, einfacher und absolut sicher, deswegen wurde darauf in der letzten Zeit mehr Aufmerksamkeit gerichtet.

Mit Hilfe der Bakterien wurde in letzte Zeit intensiv daran gearbeitet, Silber sowie auch andere Metallnanopartikel herzustellen; Beispiele sind: *Bacillus sporothermodurans* [209], *Lactobacillus acidophilus* [210], *Lactobacillus bulgaricus* [211], usw.

Mehrere Autoren berichten über die Biosynthese von Ag-NPs mit Pilzen, einschließlich *Fusarium oxysporum* [212], *Fusarium acuminatum* [213], *Penicillium fellutanum* [214], *Aspergillus clavatus* [215], *F. solani* [216], *Aspergillus niger* [217], *Alternaria alternata* [218], *Trichoderma viride* (*T. viride*) [219] usw.

Mehrere Mikroorganismen sind dafür bekannt, Silber-Nanopartikel (Ag NPs) zu erzeugen, wenn Silber-Moleküle entweder intrazellulär oder extrazellulär eingesetzt werden. Bei intrazellulärer Synthese kann man eine bessere Kontrolle über die Größe und Form der Nanopartikel-Distributionen erreichen, Produkt-Ernte und Aufarbeitung sind aber schwerfällig und teuer. Die extrazelluläre Synthese ist im Vergleich dazu besser bei der Synthese eines breiteren Spektrums von Nanopartikel-Systemen. Diese Silber-Nanopartikel werden eine wichtige Rolle auf dem Gebiet der Nanotechnologie und Nanomedizin spielen. [220]

Darüber hinaus gibt es immer mehr Arbeiten, in denen über die erfolgreiche Synthese von Silber-Nanopartikeln mittels Pflanzenextrakten berichtet wird wie: *Wandelröschen* [221], *Moringa oleifera* [222], *Catharanthus roseus* [223], *Eucalyptus Hybrid* [224], *Cassia auriculata* [225], Der Extrakt der Pflanze Rosmarin, Extrakt von *R. officinalis* [226], Grüner Tee (*Camellia sinensis*) Extrakte [227], Tee und Kaffee Extrakt (Koffein) als Phytochemikalien [228], Spanischer Pfeffer (*Capsicum annum*) oder Paprika [229], Der Rainfarn (*Tanacetum vulgare*) [230]; Fruchtextrakte wie z.B. Papaya-Extrakt.[231], Wurzel-Extrakt von *Phytolacca decandra* [232], Tannin als Phytochemikalien [233], *Achyranthes aspera* [206], mit *Cocos nucifera* Kokos-Extrakt und seine Tätigkeit larvizide [208] usw. Im Ergebnis hat sich gezeigt, dass der Extrakt von *E. chapmaniana*-Blätter in der Lage ist, Silber Nanopartikel extrazellulär zu erzeugen, und die Ag-NP sind recht stabil in Lösung. Die biosynthetisierten Ag-NP zeigen eine ausgezeichnete antimikrobielle Aktivität und besitzen erhebliche zytotoxische Wirkung gegen HL-60. [208].

In jüngste Zeit wurden in einer Studie Pflanzextrakte aus *Achyranthes Aspera* (Abbildung 20) als ein ausgezeichnetes Bio-Reduktionsmittel und als eine leicht verfügbare Quelle für die groß angelegte grüne Synthese von Silber-Nanopartikeln verwendet [206].



Abbildung (20): Achyranthes Aspera Pflanze. [218]

Zusammenfassend kann man sagen, dass die biosynthetischen Methoden umweltfreundlich, kostengünstig und einfach sind und somit eine vielversprechende Zukunft haben. Deswegen wurde die Aufmerksamkeit mehr darauf gerichtet, und es wurde in der letzten Zeit intensiv daran geforscht, sichere Kolloide und eine bessere Aktivität gegen viele menschliche Krankheitserreger zu finden.

4.3 Tannin:

Diese Substanz ist wegen seiner antibakteriellen Wirkung seit der Mitte des letzten Jahrhunderts Teil der Arzneibücher, es wird auch noch Hepatotoxizität und Zytotoxizität vermutet. [234]

Tee, Brennnessel, Holz, Beeren, Gallen (Japanische, Chinesische, britische, amerikanische und Aleppo Gallen), Eichenholz, Kastanien, Nussbaum, Kiefer und Mahagoni sind sehr reich an Gerbsäure. Gerbsäure ist löslich in Wasser (1 g löst in 35 ml H₂O), Ethanol, Aceton und warmen Glycerin, aber nicht löslich in Ether und Chloroform.

Chemisch sind Tannine wasserlösliche Polyphenole, die üblicherweise in höheren krautigen und holzigen Pflanzen zu finden sind. [235]. Die Phenolsäuren sind entweder Gallussäure in Gallotannin (Abb. 21 C) oder Hexahydroxy-Diphensäure in Ellagitannin (Abb.21 D). Die Hexahydroxy-Diphensäure von Ellagitannin erfährt Laktonisierung zu Ellagsäure [236]. Allerdings sollte Gerbsäure nicht kontinuierlich oder in hohen Mengen verwendet werden, denn es verlangsamt die Aufnahme von Eisen und möglicherweise auch anderer Spurenelemente. Tannin-Säure gehört zu der Tannin-Gruppe. Es ist keine starke Säure, aber trägt die Bezeichnung "Säure", um Gerbsäure von den anderen Tanninen unterscheiden zu können.

Äußerlich wird Gerbsäure als natürlich vorkommendes wasserlösliches Polyphenol mit unterschiedlichem Molekulargewicht verwendet, um Geschwüre, Zahnschmerzen und Wunden zu behandeln. Gerbsäure wird auch in vielen industriellen Anwendungen verwendet. Das bekannteste ist das Gerben von Leder. Gerbsäure wird manchmal zum Aufklaren von Weinen verwendet. Gerbsäure reagiert mit Proteinen in Wein und bildet unlösliche Komplexe, die sedimentieren und abgefiltert werden können.

Tannine(Gerbsäure)

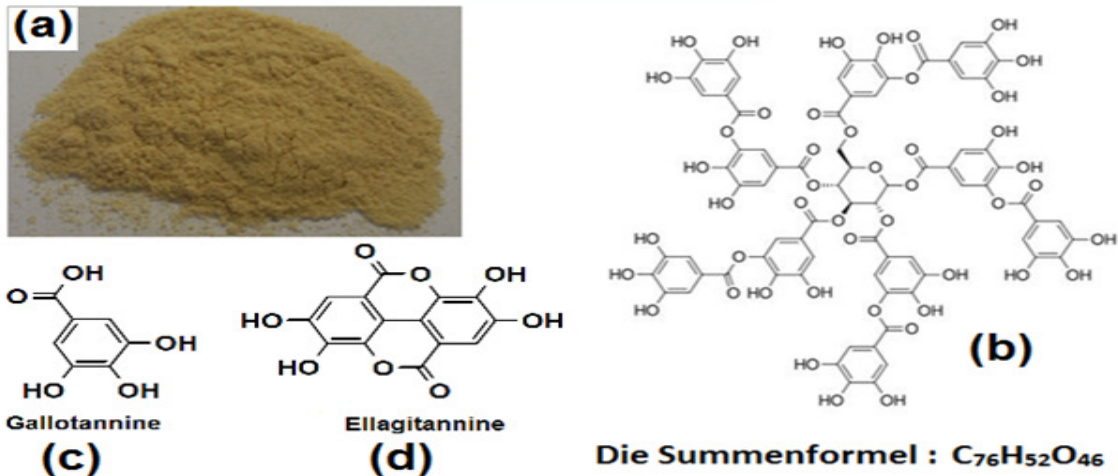


Abbildung (21): (a) Tannin Pulver (b) die Summenformel von Tannin (c) Gallotannin-Formel (d) Ellagitannin-Formel

Es wurde Tannin, eine Phytochemikalie, als Reduktionsmittel und gleichzeitig als Stabilisator bei der Synthese der Nanopartikel in Publikationen verwendet, um Silber-NP [237], Gold-NP [238] sowie auch Palladium-NP [239] herzustellen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Synthesen von Metallnanopartikel mit Tannin als Reduktionsmittel und Stabilisator, die als eine biosynthetische Methode bezeichnet werden kann, umweltfreundlich, kostengünstig, einfacher und absolut sicher sind und gute zukünftige Perspektiven bei biomedizinischen Anwendungen haben.

In diesem Abschnitt meiner Arbeit wurden die Synthese von Silber-Nanopartikeln durch Tannin mit/ohne Citrat und der Einfluss der direkten Sonneneinstrahlung bei Raumtemperatur untersucht, für Anwendungen in Pharmazie und Biomedizin.

5. BIOMEDIZINISCH FUNKTIONALISIERTE MAGNETISCHE NANOPARTIKEL

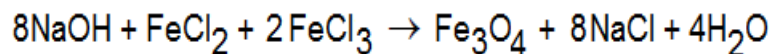
5.1 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON FERROFLUIDEN

5.1.1 SYNTHESE VON MAGNETIT IN WÄSSRIGEM MEDIUM

Die alkalische Fällung ist eine der häufigsten klassischen Methoden zur Herstellung von verschiedenen Ferrofluiden in wässrigem Medium. Beispielsweise lässt sich Magnetit, Fe_3O_4 , über folgende Schritte herstellen:

- Es werden 10,81 g (0,04 mol) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 40 mL dest. Wasser gelöst und auf 70°C erwärmt.
- In einem anderen Kolben werden 3,977 g (0,02 mol) $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 2 mL $\text{HCl}_{\text{konz.}}$ und 8,8 mL dest. Wasser gelöst und auf 70°C gebracht.
- In einem separaten Becherglas wird eine 200 mL 10,10 g (0,4 mol/l) Natronlauge-Lösung auf 90°C erhitzt.
- Kurz vor dem Fällungsprozess werden die Metall-Lösungen vereinigt, unter starkem Rühren zu der Natronlauge gegeben und 60 min bei 90°C gerührt
- Die ausgefallenen Partikel werden mit Hilfe eines Permanentmagneten sedimentiert und 2-mal mit dest. Wasser gewaschen.

Die Fällung erfolgt gemäß folgender Reaktionsgleichung:



Damit daraus ein stabiles Ferrofluid wird, muss man eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Partikeln aufbauen. Das geschieht z.B. mit Hilfe von Nitrat-Ionen durch Zugabe von Salpetersäure. Dadurch entsteht eine elektrochemische Doppelschicht. Vorher muss allerdings die Salzfracht durch wiederholtes Abdekantieren entfernt werden.

Die kolloidale Stabilisierung beinhaltet folgende Schritte:

- Zugabe von 60 mL 2 M Salpetersäure (hier wurde 3 mL 65% Salpetersäure in 57 mL destillierte Wasser gelöst).
- Diese Suspension rührt man 6 min bei RT. Anschließend erfolgt die Zugabe von 8,482 g (0,021 mol) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in 60 mL destillierte Wasser gelöst.
- Es wird in separatem Becherglas 1,988 g (0,02 Mol) $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 8,5 mL dest. Wasser gelöst.
- Kurz vor der Zugabe zu der Suspension werden die beiden Metall-Lösungen vereint.
- Diese Nitrat-stabilisierte Lösung wird mit der Metall-Lösung 30 min bei 80°C gerührt und auf RT abgekühlt.
- Mit einem Permanentmagneten wird das Produkt sedimentiert und in 200 mL dest. Wasser aufgenommen.
- Die Dialyse erfolgt 7 Tage gegen eine 0,01 M Natriumcitrat-Lösung (5,88g Natriumcitrat +200mL dest. Wasser) und anschließend 7 Tage gegen dest. Wasser.
- Durch die Dialyse werden die NO_3^- Ionen durch Citrat-Ionen ausgetauscht.
- Es werden 400 mL Magnetit-basiertes Ferrofluid gewonnen.

5.1.2 CHARAKTERISIERUNG DES SYNTHETISIERTEN Magnetits:

Das so hergestellte Ferrofluid hat einen pH-Wert von 7 und einen Feststoffgehalt von **28,47** mg/mL. Die Citrat-stabilisierten Magnetit-Nanopartikel sind negativ geladen mit einem Zetapotential-Wert **-51,2** mV und sind für mehrere Monate kolloidal stabil.

Die Bestimmung der Kristallitgröße erfolgt durch Auswertung von XRD-Reflexen mittels des Scherrer-Verfahrens. Unter Verwendung folgender Formel (5-1) kann die Kristallitgröße bestimmt werden:

$$L = \frac{K \cdot \lambda}{FWHM \cos(\theta)}, \quad (5-1)$$

mit L als mittlerem Korndurchmesser der Kristallite, K als Scherrer-Konstante, λ als Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung, FWHM als Halbwertsbreite der Reflexe und θ als Streuwinkel (Bragg-Brentano-Geometrie).

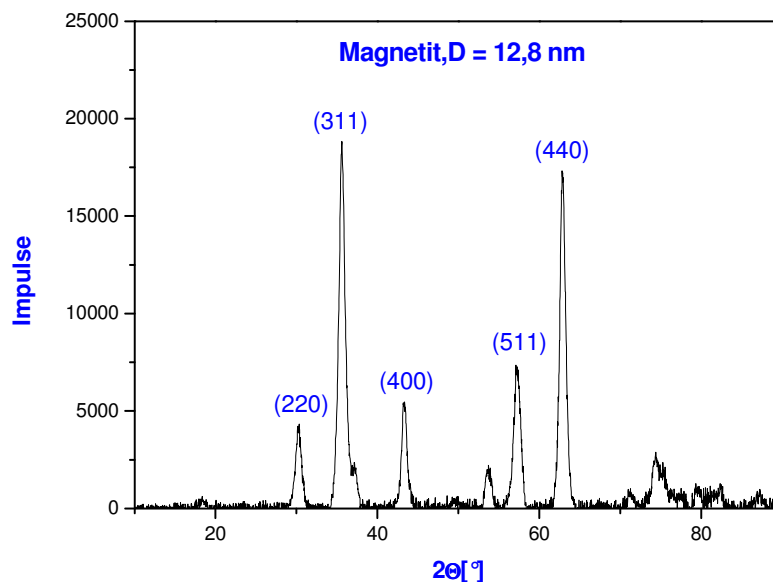


Abbildung (5.1): Röntgendiffraktogramm des Citrat-stabilisierten Nano-Magnetits.

Die Bestimmung des volumengemittelten Kristallitdurchmessers erfolgt mittels des Scherrer-Verfahrens durch Heranziehen der signalintensivsten Reflexe (220), (311), (400), (511), (440). Durch Multiplikation mit $4/3$ wird die Säulenlänge L_{vol} in den Kristallitdurchmesser D_{vol} ($D=12,8$) umgerechnet (Tabelle 5.2).

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,2587	35,6359	43,1867	57,1738	62,7728
FWHM [°]	0,5117	0,4093	0,3582	0,2558	0,6652
L_{vol} [nm]	17,9	22,7	26,5		
D_{vol} [nm]	23,9	30,3	35,3		
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	22,4				
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	12,8				

Tabelle (5.2): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten Magnetit-Nanopartikel Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 12,8 nm.

Da die Suspensionen tief schwarz sind und alles Licht absorbieren, müssen sie zur Vorbereitung auf die Lichtstreuung stark (ca. um den Faktor 100) verdünnt werden. Zur Bestimmung des Hydrodynamischen Durchmessers der suspendierten Magnetit-Nanopartikel wurde die dynamische Lichtstreuung verwendet und über einen Fit der Teilchengrößen-Verteilungskurve mit einer Log-Normal-Verteilung die mittleren Kristallitgrößen bestimmt (Abbildung 5.3).

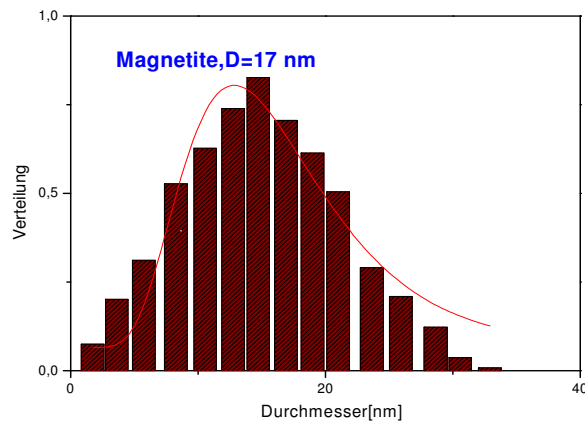


Abbildung (5.3): Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten Magnetit-Nanopartikel.

Mit Hilfe der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) wurde die Größe (ca. 10 nm) der Teilchen untersucht:

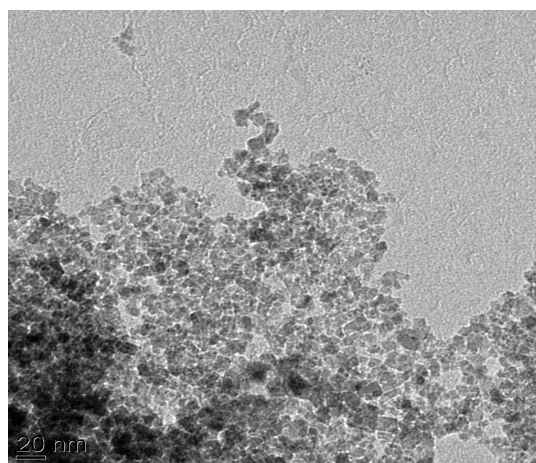


Abbildung (5.4): TEM-Aufnahme, Die mittlere Teilchengröße bei dieser Probe ist ca. 10 nm.

Magnetisierungsmessungen an Fe_3O_4 -Nanopartikeln wurden mit Hilfe eines Vibrationsmagnetometer (VSM)-Systems vorgenommen. Abbildung 4.3 zeigt die für Fe_3O_4 erhaltene Magnetisierungskurve (Magnetisierung M gegen die magnetische Feldstärke H). Eine Hystere ist nicht zu beobachten, d.h. die Probe ist superparamagnetisch. Der Wert der Sättigungsmagnetisierung (M_s) ist $277,9 \text{ A m}^2 / \text{kg}$.

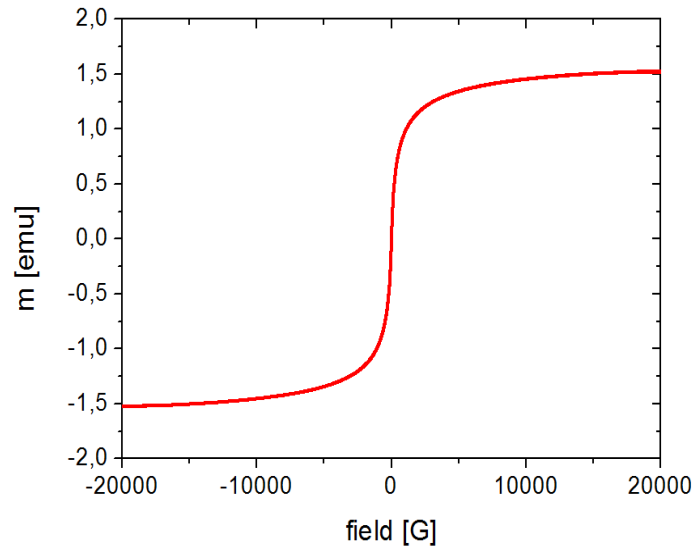


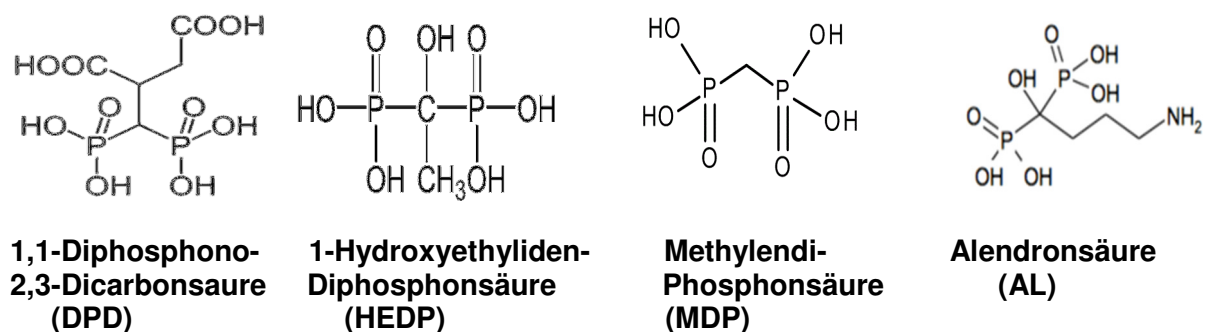
Abbildung (5.5): Magnetisierung-Kurve der Citrat-stabilisierten Magnetit-Nanopartikel.

5.1.3 KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Synthese und Charakterisierung von Fe_3O_4 -Ferrofluiden ergibt, dass die synthetisierten negativ geladenen Magnetitpartikel im wässrigem Suspensionsmedium stabil sind bei einem pH-Wert von 7. Dabei erfolgte die Oberflächenstabilisierung der Nanoteilchen zuerst durch Nitrat-Ionen und anschließend durch Citrat-Ionen. Die Partikelmorphologie wird unter Verwendung von TEM-Aufnahmen und DLS-Messungen sowie der XRD-Messungen analysiert. Die TEM-Bilder zeigen anschaulich die unterschiedlich erzielten Kristallitgrößen und das Zusammenwachsen der Kristallite zu geringen Agglomeraten von hergestelltem sphärisch-förmigem Nano-Magnetit mit Durchmesser von ca. 15 nm. Dabei weisen die synthetisierten Nano-Teilchen eine relativ enge Größenverteilung auf. Die Sättigungsmagnetisierung (M_s) beträgt $277,9 \text{ A m}^2 / \text{kg}$.

5.2. SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON MIT BISPHOSPHONAT BESCHICHTETEM MAGNETIT:

Es wird die Bindungsfähigkeit von vier Bisphosphonat-Arten mit Nano-Magnetit in diesem Teil von meiner Studie untersucht. Diese Arten sind 1,1-Diphosphono-2,3-Dicarbonsäure, 3-Dicarboxypropan- 1,1-Diphosphonat (DPD), 1-Hydroxyethyliden-Diphosphonsäure (HEDP), Methylendiphosphonsäure (MDP) und Alendronsäure (AL), die wie in folgende Strukturformeln dargestellt:



Abbildung(5.6): Strukturformeln der in dieser Arbeit verwendeten Bisphosphonate.

Alle stabilisierten Nano-Magnetite werden mit Bisphosphonat-Proben in wässrigen Dispersionsmedium beschichtet, weil sich Wasser später beim Trocknen problemlos und ohne Gefahr entfernen lässt.

Zur Beschichtung der Nano-Magnetits werden jede BP-Art siebenfach von Pulverproben mit Gewichten von 0,1; 0,3; 0,5; 0,75; 1,0; 2,0 und 3,0 g, die jeweils in 10 mL destillierte Wasser separat gelöst wurde, verwendet. Es werden also insgesamt 28 Proben von Citrat-stabilisierten Magnetit-Nanopartikel für die gesamte BP-Proben (jede BP-Art siebenfach 0,1; 0,3; 0,5; 0,75; 1,0; 2,0 und 3,0 g) hergestellt. Danach jeweils wird separat 1 Stunde bei 70 °C gerührt und über Nacht bei RT nachgerührt. Von den BP-beschichteten Magnetit-Nanopartikel werden ca. 300 mL gewonnen.

Zur Charakterisierung der BP-beschichtete Magnetit-Nanopartikel werden Röntgendiffraktometrie (XRD), dynamische Lichtstreuung (DLS), Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), Zetasizer, FTIR-Spektroskopie und ICP-OES eingesetzt, und es wird der pH-Wert bestimmt.

Röntgendiffraktometrie (XRD) und dynamische Lichtstreuung (DLS) werden zur Größenbestimmung des mit BP beschichteten Nano-Magnetits genutzt. Zur Vorbereitung der Proben-Pulver für Röntgendiffraktometrie (XRD) werden 10 mL von Citrat-stabilisiertem Magnetit im Ofen bei 50 °C ca. 24 Stunden getrocknet. Zur Bestimmung des Hydrodynamischen Durchmessers der hergestellte Magnetit-Nanopartikel wurde die dynamische Lichtstreuung eingesetzt (Abbildung 5.3).

Mittels eines Zetasizers wird das Zeta-Potential und damit die effektive Oberflächenladung der Nanopartikel bestimmt. Die erfolgreiche Beschichtung der Nano-Magnetit mit dem entsprechenden Bisphosphonat wird mit Hilfe der FTIR-Spektroskopie nachgewiesen. Der Bindungsgehalt von Bisphosphonat mit Nano-Magnetit wird mittels ICP-OES bestimmt. Aufgrund Agglomeration und hoher Konzentration der magnetischen Nanopartikel kann das gebundene Bisphosphonat mittels ICP-OES nicht bestimmt werden. Daher wird zur Bestimmung der Bindungsgehalt des Magnetits mit Bisphosphonat zuerst ungebundenes Bisphosphonat aus der Dispersion abgetrennt und der Gehalt mittels ICP-OES bestimmt. Zur Abtrennung des ungebundenen Bisphosphonats von alle Proben erfolgt jeweils mittels Zentrifugation (4500 rpm, 30 min.), dann wird der Überstand (ungebundenes Bisphosphonat mit NP) abgetrennt.

Danach wird dieser Überstand noch einmal zentrifugiert und neue Überstand auch abgetrennt. Schließlich wird der abgetrennte Überstand durch Spritzenfilter(200 nm) filtriert dann wird der Phosphorgehalt von Bisphosphonat am ICP-OES bestimmt (in Abbildung (5.6) schematisch dargestellt).

In der folgenden Abbildung ist die Methode zum Gewinnen der ungebundenen Bisphosphonat mit Nano-Magnetit schematisch dargestellt:

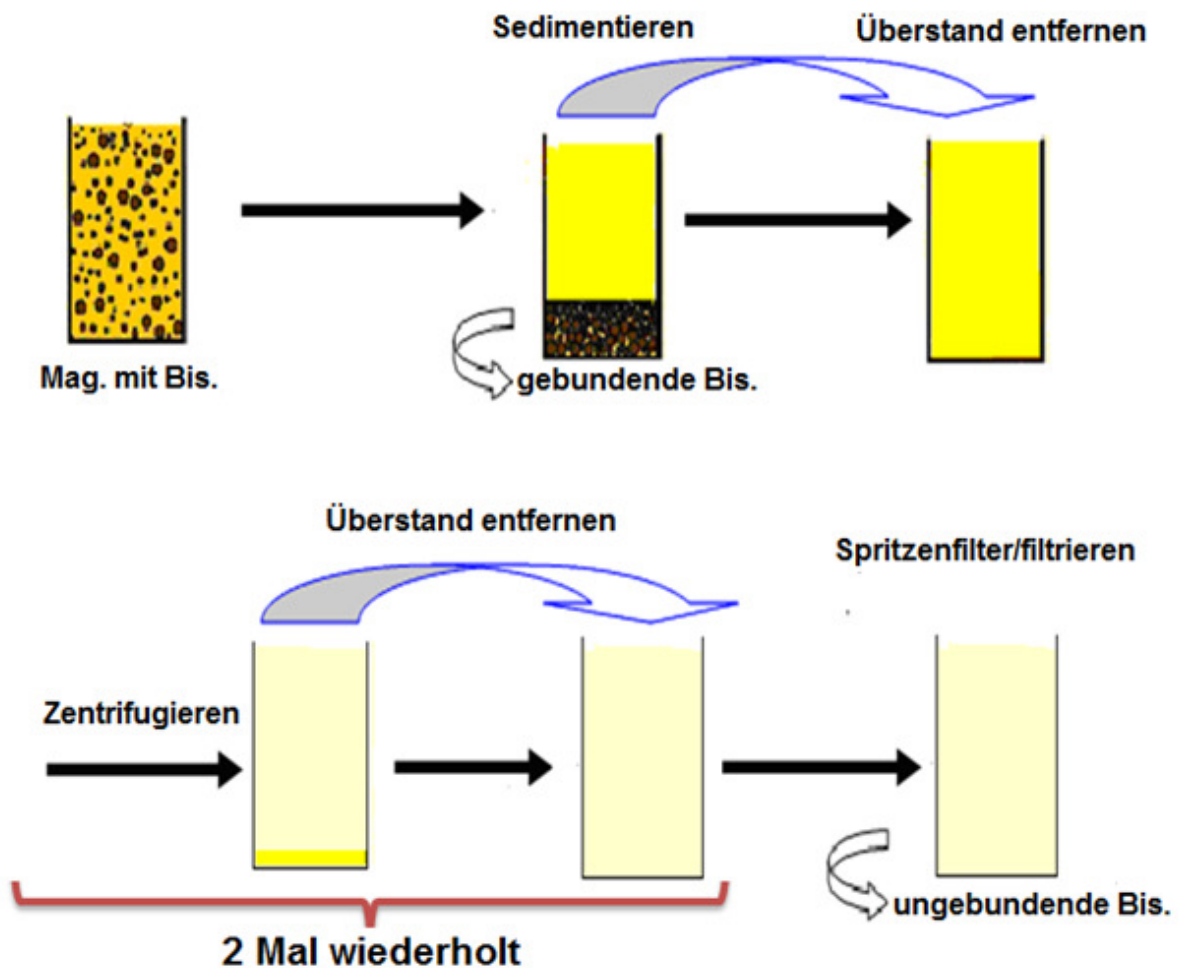


Abbildung (5.7): Verwendete Methode zum Gewinnen des ungebundenen Bisphosphonats schematisch dargestellt.

Mit Hilfe der ICP-OES wird die Konzentration des ungebundenen BP bestimmt, dann daraus das an Nano-Magnetit gebundene BP mit folgender Gleichung berechnet:

$$[\text{BP}_{\text{geb.}}](\text{g/L}) = [\text{BP}_{\text{ges.}}](\text{g/L}) - [\text{BP}_{\text{ungeb.}}](\text{g/L}) \quad (4.2)$$

wobei $[\text{BP}_{\text{geb.}}]$ die Konzentration des an Nano-Magnetit gebundenen Bisphosphonats ist, $[\text{BP}_{\text{ges.}}]$ die Konzentration des gesamten Bisphosphonats ist und $[\text{BP}_{\text{ungeb.}}]$ die Konzentration des ungebundenen Bisphosphonats ist.

5.2.1 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON MIT DPD BESCHICHTETEM MAGNETIT.

Alle Ansätze von DPD-beschichtetem Magnetit sind gut stabilisiert und negativ geladen. Die pH-Werte der DPD-Proben werden mittels pH-Meter bestimmt, das Zeta-Potential wird mit Hilfe eines Zetasizers bestimmt.

Wie in Abbildung (4.6) gezeigt, wird mit Hilfe von ICP-OES der Phosphorgehalt der DPD-Proben mit Nano-Magnetit bestimmt.

Zur Größenbestimmung des mit Bisphosphonat beschichteten Nano-Magnetits wird Röntgendiffraktometrie (XRD) und dynamische Lichtstreuung (DLS) genutzt.

Probe 0,10 g DPD:

Diese Probe hat einen pH-Wert von 6,39 und Feststoffgehalt von 22,4 mg/mL. Das Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-44 mV). Mit Hilfe der ICP-OES wird der gebundene Anteil DPD mit Nano-Magnetit bestimmt. Dieser gebundene Anteil DPD war sehr hoch mit ca. 96,0 %.

Die Bestimmung des volumengemittelten Kristallitdurchmessers erfolgt mittels des Scherrer-Verfahrens durch Heranziehen der signalintensivsten Reflexe (220), (311), (400), (511), (440). Durch Multiplikation mit $4/3$ wird die Säulenlänge L_{vol} in den Kristallitdurchmesser D_{vol} ($D=8,8$) umgerechnet (Tabelle 5.8).

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,3957	35,5393	41,7144	57,2708	62,7966
FWHM [°]	0,6652	0,9722	0,4093	0,921	0,8699
L_{vol} [nm]	13,8	9,5	23,1		
D_{vol} [nm]	18,4	12,7	30,8		
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	15,5				
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	8,8				

Tabelle (5.8): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten Magnetit-Nanopartikel, die mit 0,1g DPD beschichtet, Median des Durchmessers 8,8 nm.

Für die Citrat-stabilisierten Magnetite wurde die Kristallitgröße ebenfalls durch die Röntgenpulverdiffraktometrie bestimmt (Abbildung 4.9 rechts).

Zur Bestimmung des Hydrodynamischen Durchmessers des beschichteten Nano-Magnet wird an einer sehr gute verdünnte Dispersion dynamische Lichtstreuung vorgenommen und mit Hilfe der Log-Normal-Verteilung die Kristallitgröße bestimmt (Abbildung 5.9 links).

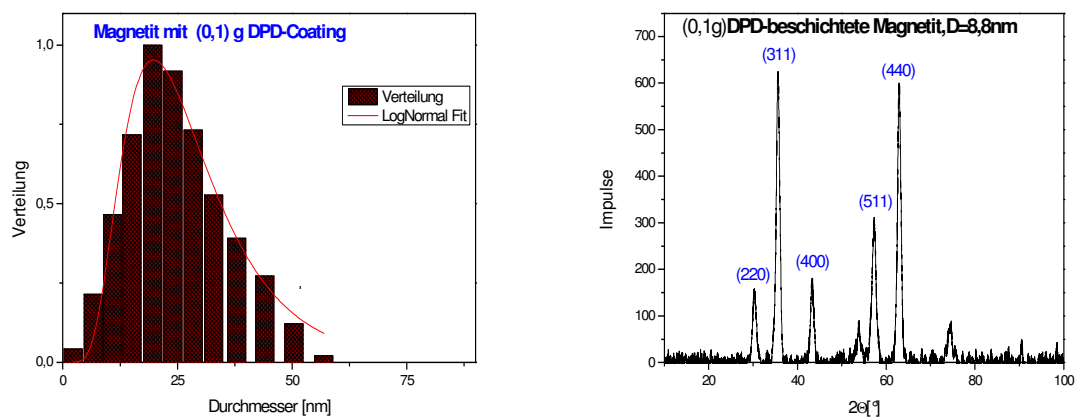


Abbildung (5.9): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der beschichteten Nano-Magnet, die mit 0,1g DPD beschichtet ist, Durchmesser des beschichteten Magnetits 20 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano-Magnetits gecoatet mit (0,1g) DPD.

In den nachfolgenden TEM-Bildern (Abbildung 5.10) sind beschichteten Nano-Magnet mit 0,1g DPD im Vergleich mit einer Nano-Magnet-Probe deutlich zu sehen:

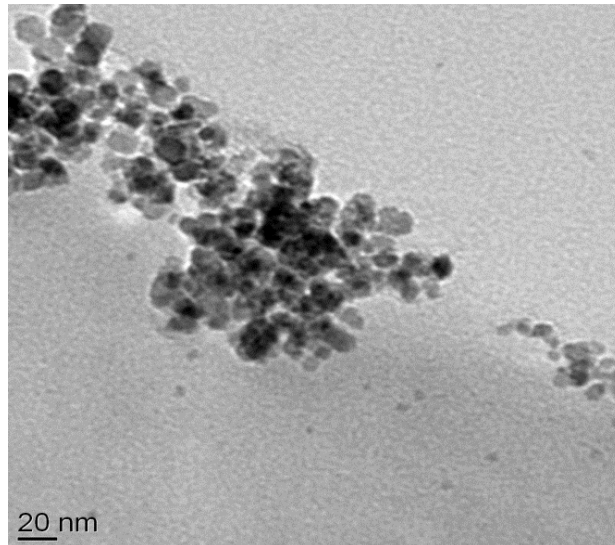


Abbildung (5.10): TEM-Aufnahme- Magnetit mit (0,1g) DPD-Coating.

Probe 0,30 g DPD:

Die mit 0,3 g DPD beschichtete Magnetit-Probe hat einem pH-Wert von 6,21 mit einem Feststoffgehalt von ca. 23,6 mg/mL und gebundenen Anteil DPD ca. 97,0 % gewonnen. Das Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-41,3 mV).

Mit Hilfe des Scherrer-Verfahrens wurden die Kristallitdurchmesser bestimmt, siehe Tabelle 5.11.

hkl	220	311	400	511	440
2 θ [°]	30,2347	35,5465	44,3535	57,0912	62,9177
FWHM [°]	0,614	0,7675	0,5117	0,5117	0,921
L _{vol} [nm]	14,9	12,1	18,6		
D _{vol} [nm]	19,9	16,1	24,8		
Ø L _{vol} [nm]	15,2				
Ø D _{vol} [nm]	8,7				

Tabelle (5.11): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,3g DPD-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 8,7 nm.

Zur Größenbestimmung des mit Bisphosphonat beschichteten Nano-Magnetits wird Röntgendiffraktometrie (XRD) und dynamische Lichtstreuung (DLS) genutzt, Abbildung (5.12).

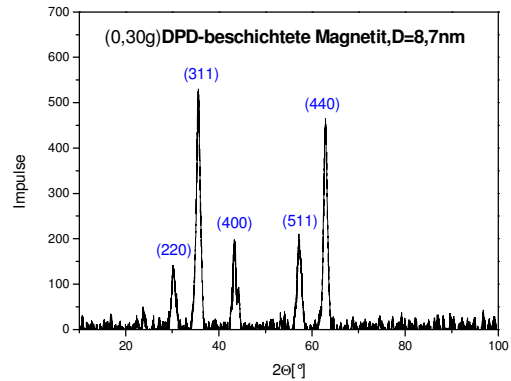
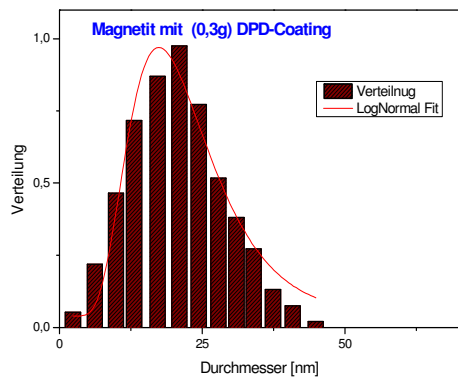


Abbildung (5.12): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,3 g DPD-beschichteten Magnetit-Nanopartikel und die passende Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,3 g DPD; Median des Durchmessers 8,7 nm.

Beim TEM-Bild der Probe wird die Beschichtung des Nano-Magnetits mit einer relativ schmalen Größenverteilung deutlich sichtbar (Abbildung 5.13).

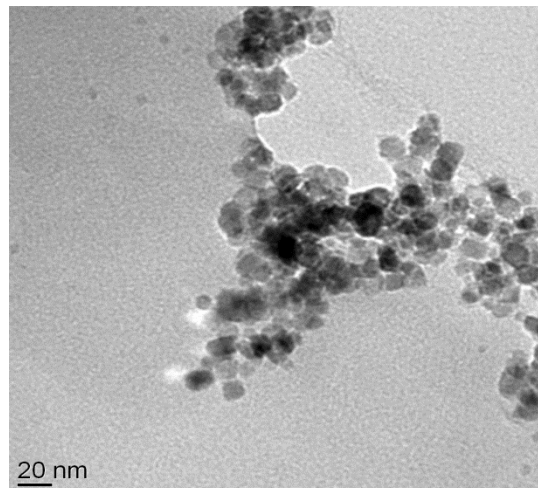


Abbildung (5.13): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,3g DPD-Coating.

Probe 0,50 g DPD:

Der pH-Wert dieser Probe ist ca. 6,06 und ihr Feststoffgehalt ist ca. 22,4 mg/mL. Das Zetapotenzial dieser Probe wurde mittels Zetasizer bestimmt (-36,8 mV). Der gebundene Anteil DPD war ca. 97 %.

Die Bestimmung der Kristallitgröße dieser Probe erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.14).

hkl	220	311	400	511	440
2Θ [°]	30,3492	35,5589	43,3236	57,4792	62,936
FWHM [°]	0,7164	0,7164	0,7164	0,7675	0,8699
L_{vol} [nm]	12,8	12,9	13,3		
D_{vol} [nm]	17,1	17,2	17,7		
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	13,0				
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	7,4				

Tabelle (5.14): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,5 g DPD-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 7,4 nm.

In folgende Abbildung wird Röntgendiffraktogramm und dynamische Lichtstreuung (DLS) an der Probe (0,5 g DPD) zur Größenbestimmung durchgeführt.

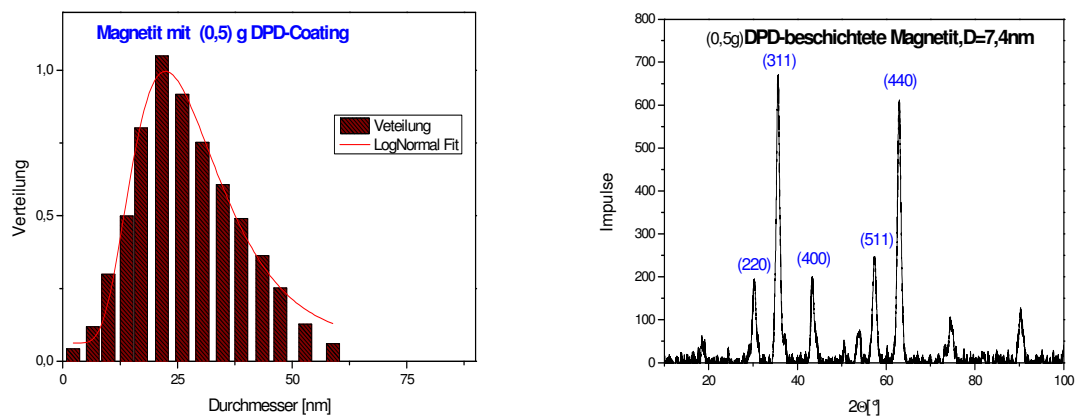


Abbildung (5.15): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und mit 0,5 g DPD beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 21 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano-Magnetits gecoatet mit 0,5 g DPD; Median des Durchmessers ca. 7,4 nm.

Im folgenden TEM-Bild ist der beschichteten nano-Magnetit mit dieser Probe auch wie bei den letzten Proben deutlich zu sehen:

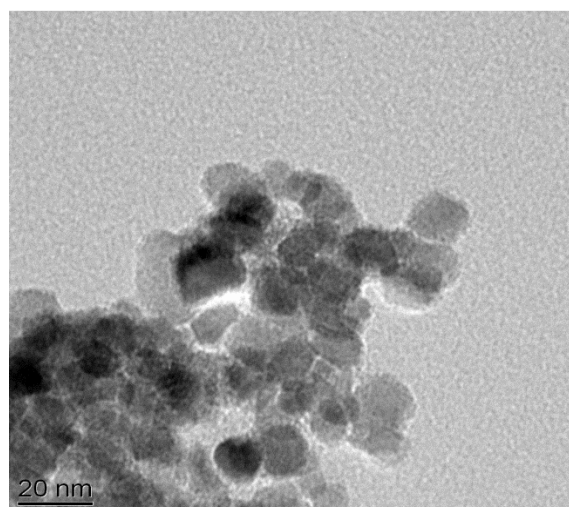


Abbildung (5.16): TEM-Aufnahme von Magnetit mit 0,5 g DPD-Coating.

Probe 0,75 g DPD:

Die Probe von 0,75 g DPD hat einem pH-Wert von 5,97, ein Zetapotenzial von -31,6 mV und einen Feststoffgehalt von 22,6 mg/mL. Dabei war der Der gebundene Anteil ca. 97,0 %. Die Kristallitgröße wird mittels der Scherrer-Kalkulation angewandt auf die signalintensivsten Reflexe des DPD-beschichtete und -stabilisierten Nano-Magnetits, wie in folgender Tabelle aufgeführt, bestimmt.

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,2418	35,5582	43,3418	57,3303	62,8865
FWHM [°]	0,5117	0,7675	0,614	0,8187	0,921
L_{vol} [nm]	17,9	12,1	15,5		
D_{vol} [nm]	23,9	16,1	20,7		
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	15,2				
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	8,7				

Tabelle (5.17): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,75 g DPD-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 8,7 nm.

Mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie (XRD) und der dynamischen Lichtstreuung (DLS) wird die Größenbestimmung des mit Bisphosphonat beschichteten Nano-Magnetits vorgenommen, siehe Abbildung 5.18.

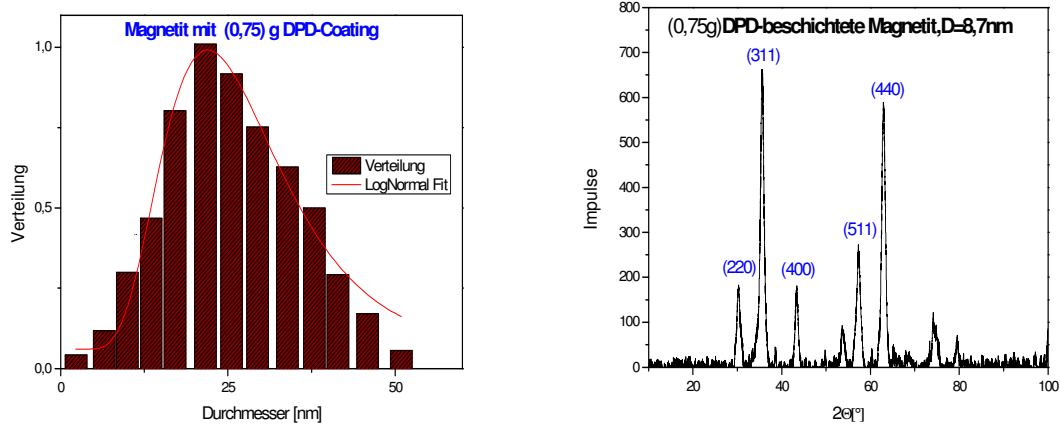


Abbildung (5.18): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und mit 0,75 g DPD beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 22 nm.
(rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,75 g DPD;
Median des Durchmessers ca. 8,7 nm.

Im nachfolgenden TEM-Bild dieser Probe ist die geringe Agglomeratsbildung deutlich zu sehen.

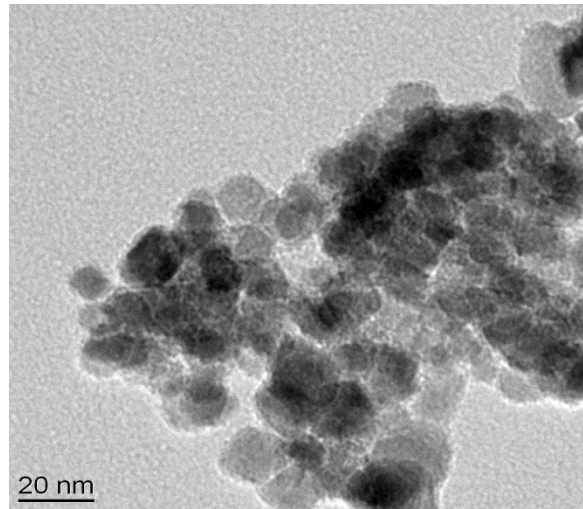


Abbildung (5.19): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,75 g DPD-Coating.

Probe 1,0 g DPD:

Diese Probe hat einen pH-Wert von 5,98 und einen Feststoffgehalt von ca. 25,6 mg/mL. Das Zetapotential der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-52,2 mV). Mit Hilfe der ICP-OES wird der gebundene Anteil DPD mit Nano-Magnetit bestimmt. Dieser gebundene Anteil war sehr hoch (ca. 97,5 %).

Die entsprechende Scherrer-Kalkulation ist zusammenfassend in Tabelle 5.20 dargestellt.

hkl	220	311	400	511	440
2 θ [°]	30,2672	35,5771	43,1596	57,3352	62,8866
FWHM [°]	0,5117	0,8187	0,5117	0,7675	0,7164
L _{vol} [nm]	17,9	11,3	18,6		
D _{vol} [nm]	23,9	15,1	24,8		
Ø L _{vol} [nm]	15,9				
Ø D _{vol} [nm]	9,1				

Tabelle (5.20): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe der Citrat-stabilisierten und mit 1,0 g DPD beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 9,1 nm.

In folgender Abbildung (5.21) wird XRD- und DLS-Messungen zur Bestimmung der Kristallitgröße und der Größenverteilung in der Probe genutzt:

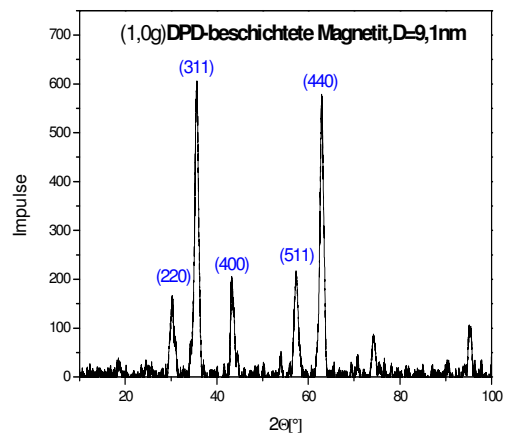
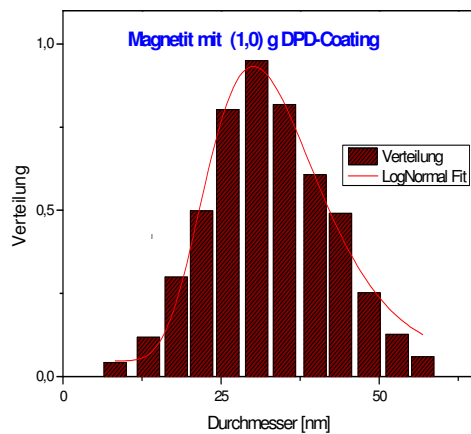


Abbildung (5.21): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und mit 1,0 g DPD beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 30 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 1,0 g DPD; Median des Durchmessers ca. 9,1 nm.

In folgender TEM-Aufnahme von DPD-beschichtetem Nano-Magnetit erkennt man eine relativ schmale Größenverteilung und einen geringen Aggregationsgrad.

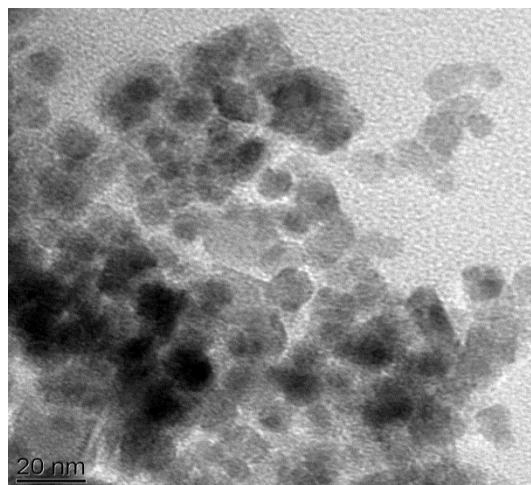


Abbildung (5.22): TEM-Aufnahme von Magnetit mit 1,0 g DPD-Coating.

Probe 2,0 g DPD:

Die Probe von 2,0 g DPD-beschichtete Magnetit-Nanopartikel hat einen pH-Wert von 5,82 und einen Feststoffgehalt von ca. 24,0 mg/mL. Das Zetapotential der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-33,8 mV). Ihr gebundene Anteil war ca. 97,2 %.

Mit Hilfe des Scherrer-Verfahrens erfolgt die Bestimmung des Kristallitdurchmessers wie in folgender Tabelle dargestellt:

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,279	35,5196	43,3717	57,4501	62,7921
FWHM [°]	0,8187	0,8699	0,921	0,8699	0,8699
L_{vol} [nm]	11,2	10,7	10,3		
D_{vol} [nm]	14,9	14,3	13,7		
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	10,7				
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	6,1				

Tabelle (5.23): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 2,0 g DPD-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 6,1 nm.

Mittels XRD-Messungen an den Citrat-stabilisierten Magnetiten wurde deren Kristallitgröße bestimmt, siehe Abbildung 5.24 rechts.

Dabei weisen DLS-Messungen des mit (2,0 g) DPD beschichteten nano-Magnetits auf einen geringen Aggregationsgrad hin:

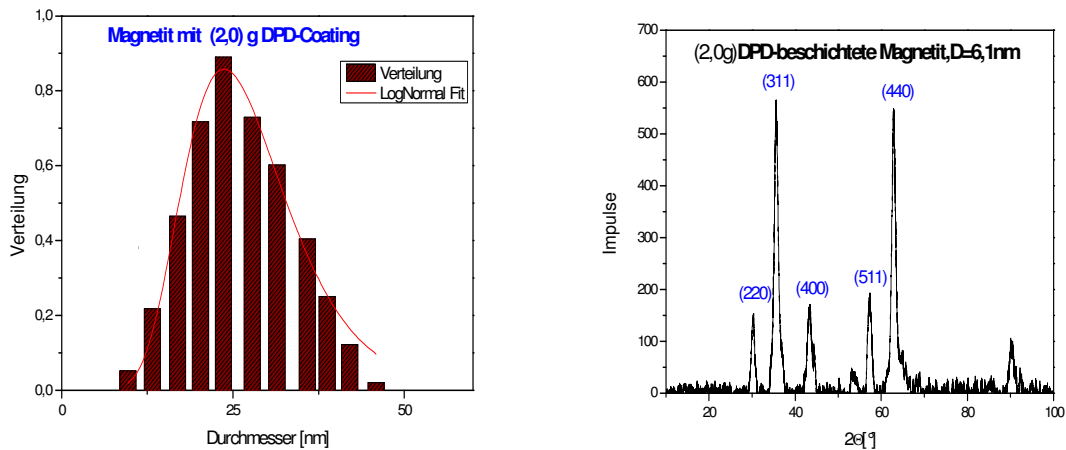


Abbildung (5.24): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 2,0 g DPD-beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 24 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 2,0 g DPD; Median des Durchmessers ca. 6,1 nm.

TEM-Aufnahmen der beschichteten Nano Magnetits mit (2,0 g) DPD weisen ebenfalls auf einen geringen Aggregationsgrad und enge Größenverteilung hin (Abbildung 5.25).

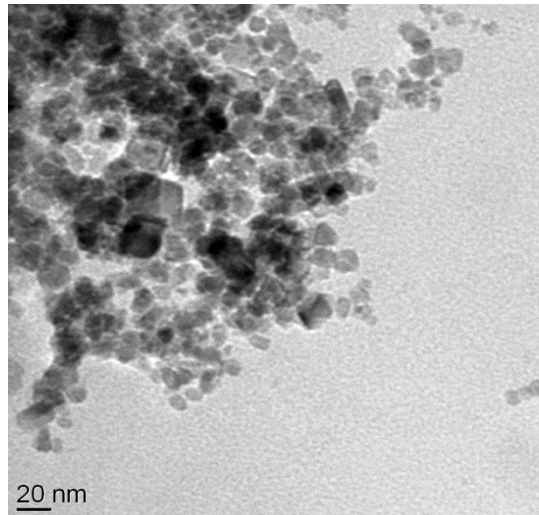


Abbildung (5.25): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 2,0 g DPD-Coating.

Probe 3,0 g DPD:

Diese Probe hat einem pH-Wert von 5,66, ein Zetapotenzial von ca. -53,7 mV und einen Feststoffgehalt von ca. 28,0 mg/mL. Dabei war der gebundene Anteil von ca. 93,1 %.

Die Bestimmung der Kristallitgröße dieser Probe erfolgt auch mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.26).

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,3221	35,541	43,1627	57,5317	62,7881
FWHM [°]	0,614	0,9722	0,8187	0,8187	0,9722
L_{vol} [nm]	14,9	9,5	11,6		
D_{vol} [nm]	19,9	12,7	15,5		
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	12,0				
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	6,9				

Tabelle (5.26): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und mit 3,0 g DPD-beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 6,9 nm.

Die Bestimmung der Kristallitgröße und der Größenverteilung des beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe von DLS- und XRD-Messungen:

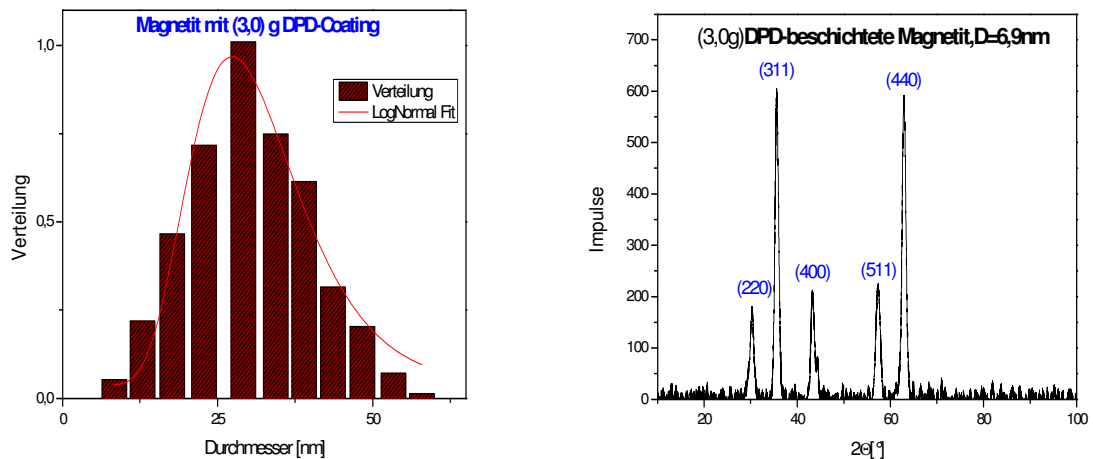


Abbildung (5.27): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 3,0 g DPD-beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 28 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 3,0 g DPD; Median des Durchmessers ca. 6,9 nm.

Abbildung 5.28 zeigt hingegen TEM-Aufnahmen von nano-Magnetit gecoatet mit 3,0 g DPD in einer höheren Auflösung; die Partikel weisen eine enge Größenverteilung und geringe Agglomeratbildung auf.

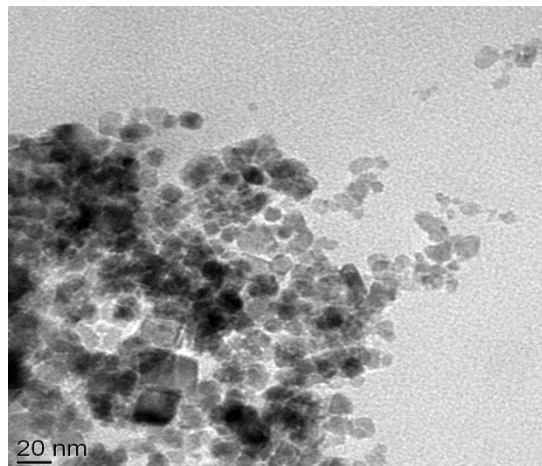


Abbildung (5.28): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 3,0 g DPD-Coating.

5.2.2 KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

In allen TEM-Bildern von mit DPD beschichtete nano-Magnetit-Proben erkennt man deutlich, dass sowohl die Ferrofluide ohne Coating als auch mit DPD-Coating agglomeriert sind. DLS-Messungen lassen vermuten, dass der hydrodynamische Durchmesser der Magnetit-Nanopartikel ohne Coating und mit DPD-Coating stark vom Agglomerationsgrad abhängt.

In XRD-Messungen erkennt man, dass der Median des Durchmessers von Nano-Magnetit ohne Coating sowie der von gecoatetem Magnetit keine große Unterschiede aufweist. Dabei ergaben alle Citrat-stabilisierten und mit DPD beschichteten Proben sowie Nano-Magnetit die gleichen signalintensiven Reflexen (220), (311), (400), (511), (440).

Die Erhöhung der Konzentration des verwendeten DPD von 0,1 g bis 3,0 g zur Beschichtung der Nano-Magnetite lässt keinem klaren Unterschied bezüglich Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung, Zusammensetzung oder Zeta-Potential erkennen, aber der Anteil an gebundenem Bisphosphonat war immer hoch (mehr als 96% bei jeder Probe).

Jeder Ansatz von DPD-beschichtetem Magnetit ergibt pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) an gebundenem DPD und Feststoffgehalt der Dispersion wie in folgender Tabelle zusammengefasst:

DPD-Proben	PH-Werte der Dispersion	Zeta-Potential (mV)	Gehalt der gebundene-DPD (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	6,39	-44,4	96,20	22,4
0,30 g	6,21	-41,3	96,80	23,6
0,50 g	6,06	-36,8	97,20	22,4
0,75 g	5,97	-31,6	97,10	22,6
1,00 g	5,98	-52,2	97,48	25,6
2,00 g	5,82	-33,8	97,20	24,0
3,00 g	5,66	-53,7	93,10	28,0

Tabelle (5.29): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) an gebundenem DPD und Feststoffgehalt von alle verwendeten DPD-Proben, zusammengefasst.

Abbildung 5.7 zeigt, dass der Anteil von gebundenem DPD mit steigender DPD-Konzentration in der Suspension zunimmt.

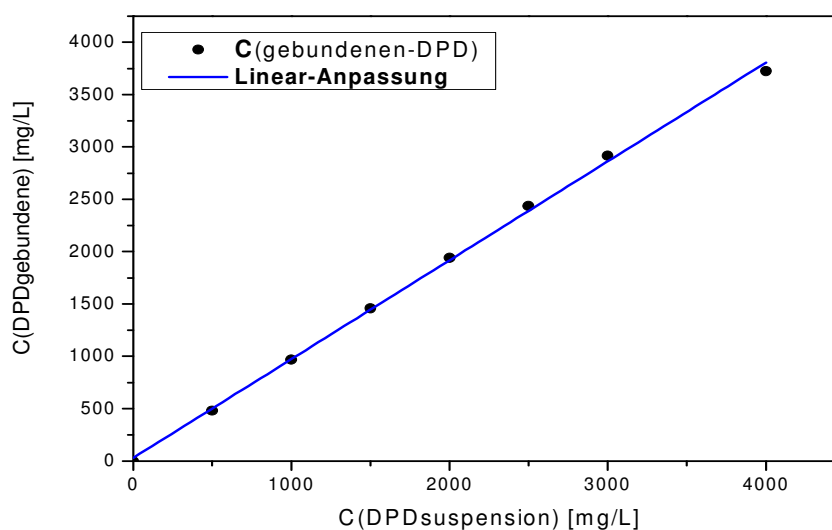


Abbildung (5.30): Adsorptionsisotherme der gebundene DPD mit Nano-Magnetit; der Gehalt von gebundenem DPD nimmt mit steigender DPD-Konzentration in der Suspension zu.

5.2.3 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON MIT HEDP BESCHICHTETEM MAGNETIT:

Probe 0,1 g HEDP:

Die Probe von 0,1 g HEDP-beschichtete Magnetit-Nanopartikel hat einen pH-Wert von 6,46, ein Zetapotenzial von ca. -34,7 mV und einen Feststoffgehalt von ca. 20,6 mg/mL. Mit Hilfe der ICP-OES wird der Gehalt des an Nano-Magnetit gebundenen HEDP bestimmt. Der gebundene Anteil war sehr hoch (ca. 94,80 %).

Die Kristallitgröße wurde mittels der Scherrer-Kalkulation unter Verwendung der signalintensivsten Reflexe des HEDP-beschichtete und -stabilisierten Nano-Magnetits bestimmt, wie in nachfolgender Tabelle aufgeführt. Die Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und mit 0,1 g MDP-beschichteten Magnetit-Nanopartikel erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Abbildung 5.31).

hkl	220	311	400	511	440	731
2 θ [°]	30,11	35,5	43,36	57,27	62,85	90,45
FWHM [°]	0,72	0,76	0,81	0,97	0,92	0,87
L _{vol} [nm]	12,7	12,2	11,7			
D _{vol} [nm]	16,9	16,3	15,6			
∅ L _{vol} [nm]	12,2					
∅ D _{vol} [nm]	7,0					

Tabelle (5.31): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und mit 0,1 g DPD-beschichteten Magnetit-Nanopartikel Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 7,0 nm.

Die Bestimmung der Kristallitgröße und der Größenverteilung des beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe von DLS- und XRD-Messungen:

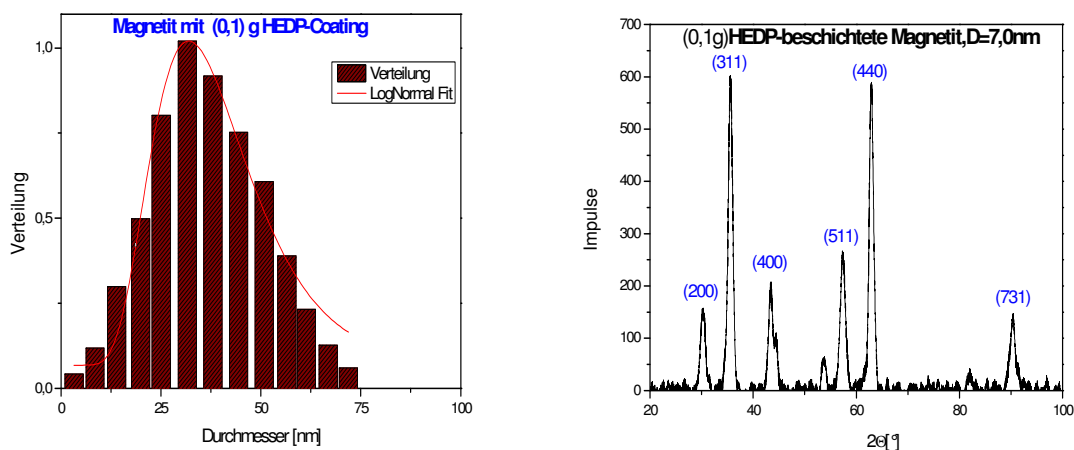


Abbildung (5.32): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,1 g HEDP - beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 31 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,1 g HEDP; Median des Durchmessers ca. 7,0 nm.

Aus diesen TEM-Aufnahmen ist ersichtlich, dass sich bei den Partikeln weder die Morphologie noch das Aggregationsverhalten nach der Beschichtung ändert.

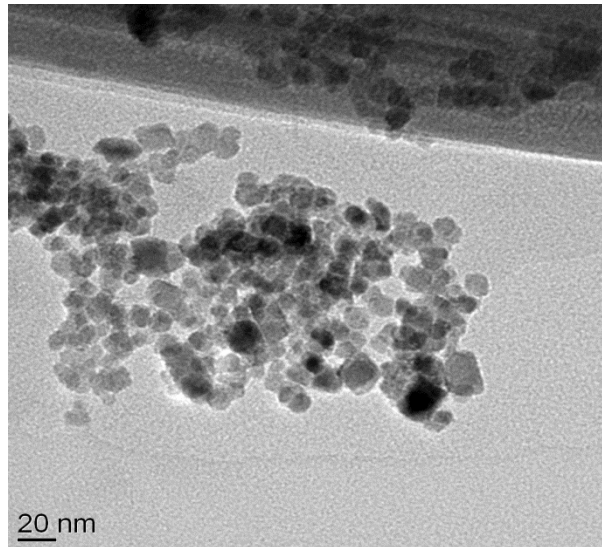


Abbildung (5.33): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,1 g HEDP-Coating.

Probe 0,3 g HEDP:

Diese Probe hat einen pH-Wert von 6,38 und einen Feststoffgehalt von 19,8 mg/mL gewonnen. Ihr Zetapotenzial war ca. -34,8 mV. Der gebundene Anteil HEDP dieser Probe war ca. 96,8 %.

Die Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und mit 0,3 g MDP beschichteten Magnetit-Nanopartikel erfolgte mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Abbildung 5.34).

hkl	220	311	400	511	440	731
2 θ [°]	30,29	35,50	43,21	57,47	62,78	90,09
FWHM [°]	0,72	0,82	0,72	0,82	0,72	0,51
L _{vol} [nm]	12,8	11,3	13,3			
D _{vol} [nm]	17,1	15,1	17,7			
∅ L _{vol} [nm]	12,5					
∅ D _{vol} [nm]	7,1					

Tabelle (5.34): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und mit 0,3 g HEDP beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 7,1 nm.

Mit Hilfe von DLS- und XRD-Messungen, siehe Abbildung 5.35, wird Kristallitgröße und Größenverteilung der Probe bestimmt.

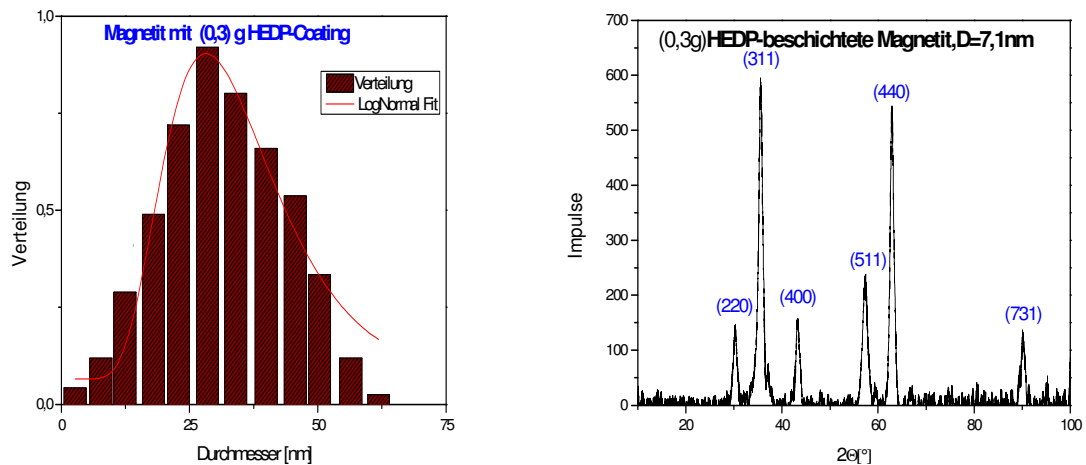


Abbildung (5.35): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,3 g HEDP - beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 29 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano-Magnetits gecoatet mit 0,3 g HEDP; Median des Durchmessers ca. 7,1 nm.

An nachfolgender TEM-Aufnahme wird deutlich, dass sich bei den Partikeln weder die Morphologie noch das Aggregationsverhalten nach der Beschichtung geändert hat.

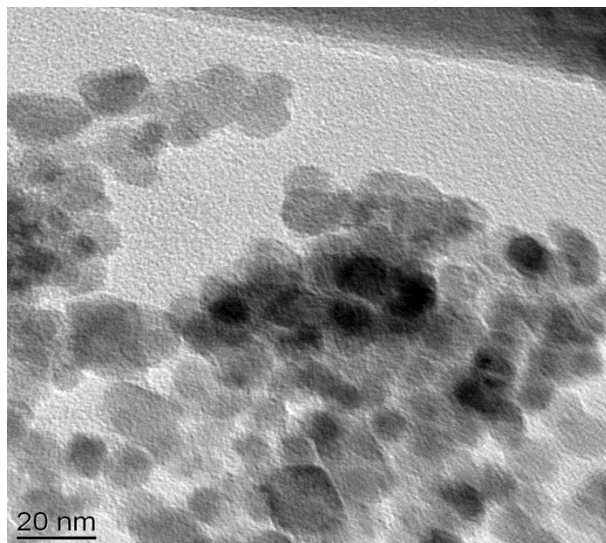


Abbildung (5.36): TEM-Aufnahme von Magnetit mit 0,3 HEDP-Coating.

Probe 0,50 g HEDP:

Die Probe hat einen pH-Wert von 6,18, ein Zetapotenzial von ca. -36,0 mV, einen Feststoffgehalt von 25,2 mg/mL und gebundene Anteil HEDP von ca. 95,73%.

Die Bestimmung der Kristallitgröße dieser Probe erfolgte auch mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.37).

hkl	220	311	400	511	440	731
2 θ [°]	30,4604	35,5168	43,2199	57,1589	62,7842	89,0232
FWHM [°]	0,614	0,8187	0,7164	0,8699	0,8699	0,4093
L _{vol} [nm]	14,9	11,3	13,3			
D _{vol} [nm]	19,9	15,1	17,7			
Ø L _{vol} [nm]	13,2					
Ø D _{vol} [nm]	7,5					

Tabelle (5.37): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe der Citrat-stabilisierten und mit 0,5 g HEDP beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 7,5 nm.

In der nachfolgenden Abbildung sind die Verteilungskurven sowie Kristallitgrößen-Bestimmung der HEDP-beschichteten-MNP aufgenommen, bestimmt mit Hilfe der DLS-Messung und mittels XRD-Messung:

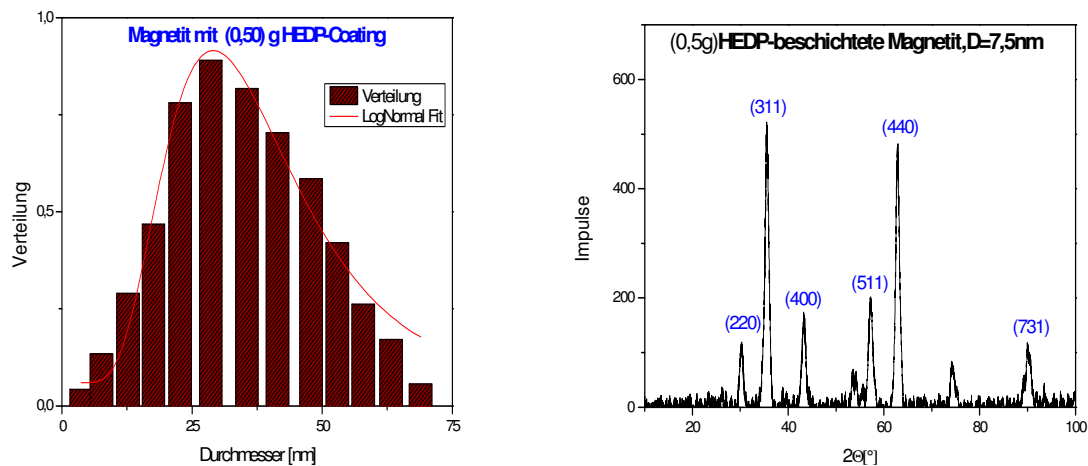


Abbildung (5.38): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,5 g HEDP - beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 29 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,5 g HEDP; Median des Durchmessers ca. 7,5 nm.

In den nachfolgenden TEM-Bildern erkennt man keine Änderung der Morphologie noch des Aggregationsverhaltens von magnetischen Nanopartikel nach der Beschichtung.

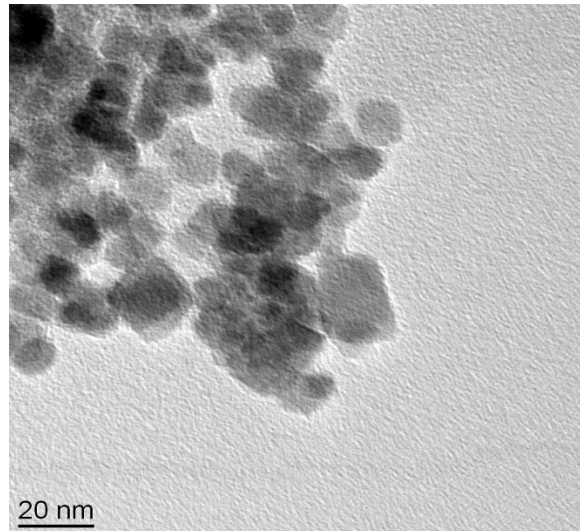


Abbildung (5.39): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,5 g HEDP-Coating

Probe 0,75 g HEDP:

Die Probe von 0,75 g HEDP-beschichtete MNP hat einen pH-Wert von 6,03, einen Feststoffgehalt von ca. 27,4 mg/mL und gebundene Anteil ca. 95,6 %. Das Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-31,3 mV).

Die entsprechende Scherrer-Kalkulation ist zusammenfassend in Tabelle 5.40 dargestellt.

hkl	220	311	400	511	440	533
2θ [°]	30,32	35,63	43,37	57,02	62,91	74,48
FWHM [°]	0,92	0,97	0,82	0,87	0,92	0,51
L_{vol} [nm]	9,9	9,5	11,6			
D_{vol} [nm]	13,2	12,7	15,5			
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	10,3					
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	5,9					

Tabelle (5.40): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und mit 0,75 g HEDP-beschichteten Magnetit-Nanopartikel Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 5,9 nm

Folgende Abbildung zeigt die Verteilungskurven sowie die Kristallitgrößen-Bestimmung der MDP-beschichteten MNP, bestimmt mit Hilfe der DLS-Messung und mittels XRD-Messung:

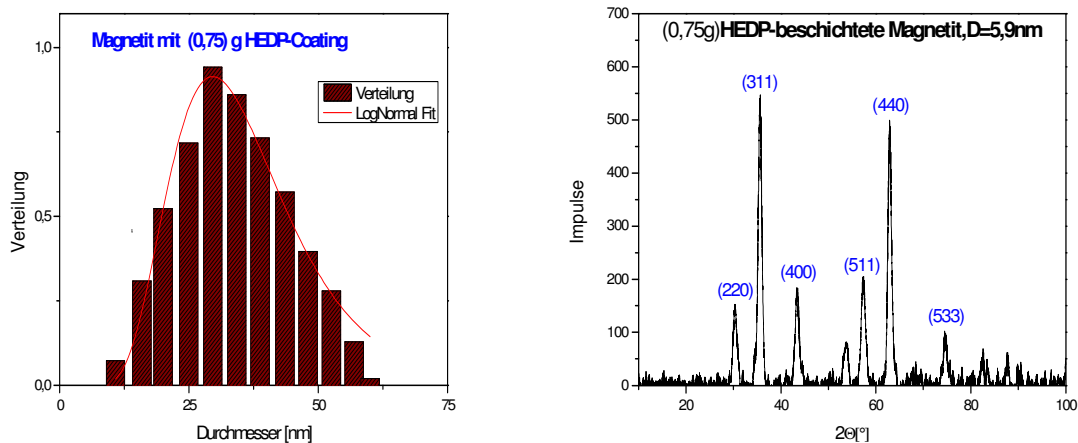


Abbildung (5.41): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,75 g HEDP - beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 27 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,75 g HEDP; Median des Durchmessers ca. 5,9 nm.

Im TEM-Bild werden für die Citrat-stabilisierten und 0,75 g HEDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel einer relativen engen Größenverteilung und geringe Agglomerat-Grad nachgewiesen:

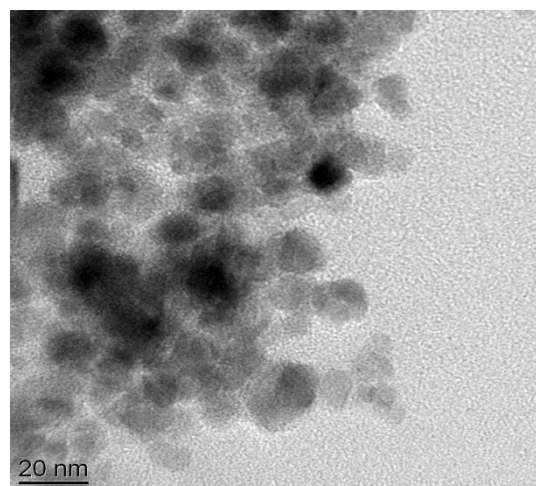


Abbildung (5.42): TEM-Aufnahme von Magnetit mit 0,75 g HEDP-Coating.

Probe 1,0 g HEDP:

Diese Probe von HEDP-beschichteten MNP hat einem pH-Wert von 5,96 und einen Feststoffgehalt von ca. 22,6 mg/mL. Das Zetapotenzial der Probe wird mittels eines Zetasizer bestimmt (-33,0 mV). Der gebundene Anteil dieser Probe war ca. 95,48 %.

Die Kristallitgröße wird mittels der Scherrer-Kakulation unter Verwendung der signalintensivsten Reflexe des HEDP-beschichteten und -stabilisierten Nano-Magnetits bestimmt, wie in folgender Tabelle aufgeführt.

hkl	220	311	400	511	440	731
2θ [°]	30,2024	35,5997	43,5271	57,013	62,8142	90,2662
FWHM [°]	0,8187	0,7164	0,7164	0,821	0,921	0,8736
L_{vol} [nm]	11,2	12,9	13,3			
D_{vol} [nm]	14,9	17,2	17,7			
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	12,5					
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	7,1					

Tabelle (5.43): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und mit 1,0 g HEDP-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 7,1 nm.

Die Bestimmung der Kristallitgröße und der Größenverteilung der Probe erfolgt mit Hilfe folgende DLS- und XRD-Messungen:

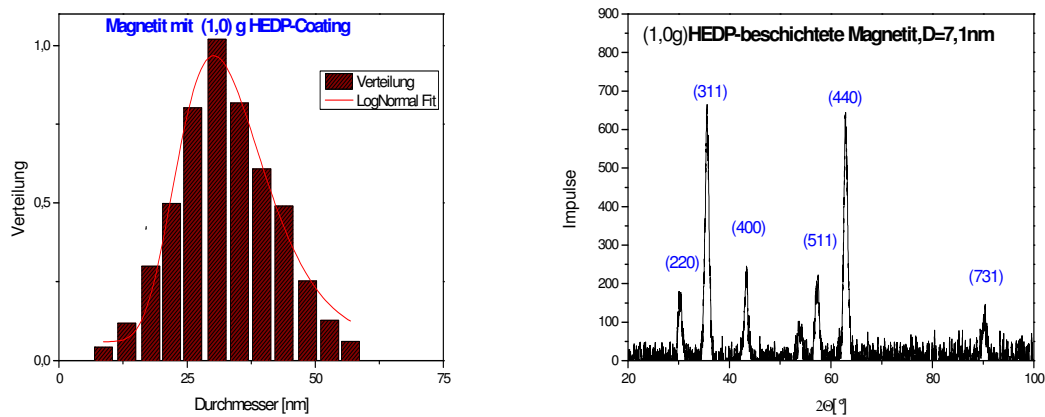


Abbildung (5.44): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 1,0 g HEDP - beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 33 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano-Magnetits gecoatet mit 1,0 g HEDP; Median des Durchmessers ca. 7,1 nm.

Im nachfolgenden TEM-Bild ist keine Änderung der Morphologie und des Aggregationsverhalten von magnetischem Nanopartikel nach Beschichtung zu erkennen.

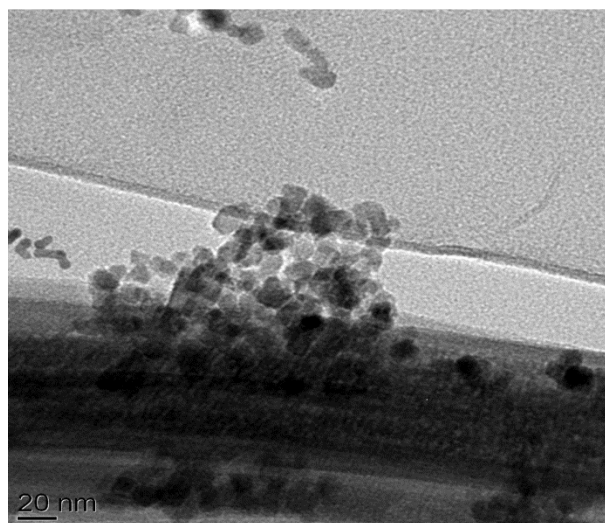


Abbildung (5.45): TEM-Aufnahme von Magnetit mit 1,0 g HEDP-Coating.

Probe 2,0 g HEDP:

Die Probe von 2,0 g HEDP-beschichtete Magnetit-Nanopartikel hat einen pH-Wert von 5,72 und einen Feststoffgehalt von ca. 23,4 mg/mL sowie gebundene Anteil HEDP von ca. 94,90 %. Das Zetapotenzial dieser Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-32,0 mV).

Die Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und mit 2,0 g HEDP-beschichteten Magnetit-Nanopartikel erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.46).

hkl	220	311	400	511	440	553
2Θ [°]	30,4967	35,5303	43,1677	57,1277	62,8099	74,1167
FWHM [°]	0,7164	0,7675	0,7675	0,5117	0,8187	0,8187
L_{vol} [nm]	12,8	12,1	12,4			
D_{vol} [nm]	17,1	16,1	16,5			
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	12,4					
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	7,1					

Tabelle (5.46): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und mit 2,0 g HEDP beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 7,1 nm.

Mit Hilfe der DLS-Messung mittels XRD-Messung werden die Verteilungskurven sowie Kristallitgröße der Probe bestimmt (Abbildung 5.47).

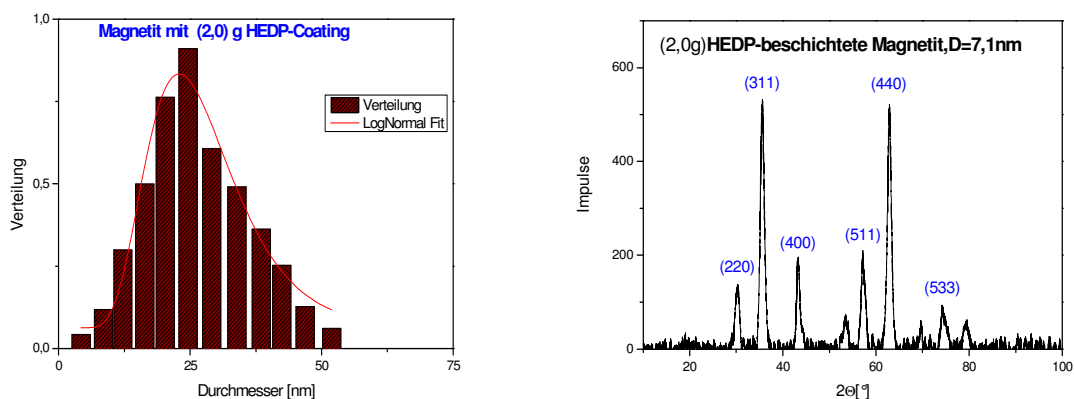


Abbildung (5.47): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und mit 2,0 g HEDP beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 23 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 2,0 g HEDP; Median des Durchmessers ca. 7,1 nm.

Das nachfolgende TEM-Bild zeigt eine schmale Größenverteilung und kugel-förmige magnetische Nanopartikel nach der Beschichtung:

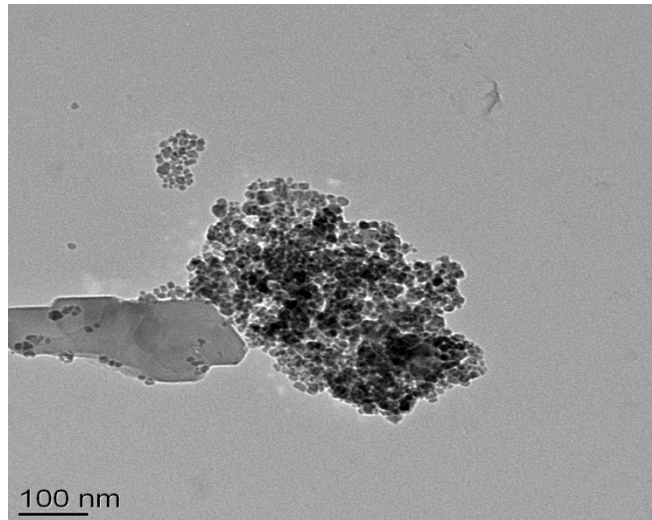


Abbildung (5.48): TEM-Aufnahme von Magnetit mit 2,0 g DPD-Coating.

Probe 3,0 g HEDP:

Die Probe von 3,0 g HEDP-beschichtete MNP hat einen pH-Wert von 5,51 und einen Feststoffgehalt von ca. 27,2 mg/mL. Ihr Zetapotenzial wird mittels Zetasizer bestimmt (-27,1 mV). Dabei war der gebundene Anteil HEDP ca. 94,65 %.

Bei Bestimmung der Kristallitgröße dieser Probe erfolgt auch mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.49).

hkl	220	311	400	511	440
2 θ [°]	30,21	35,03	43,17	57,24	62,84
FWHM [°]	0,71	0,75	0,72	0,61	0,83
L _{vol} [nm]	12,9	12,3	13,2		
D _{vol} [nm]	17,2	16,4	17,6		
Ø L _{vol} [nm]	12,8				
Ø D _{vol} [nm]	7,3				

Tabelle (5.49): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe der Citrat-stabilisierten und mit 3,0 g HEDP beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 7,3 nm.

In nachfolgender Abbildung sind die Verteilungskurven sowie die Kristallitgröße-Bestimmung der HEDP-beschichteten MNP aufgeführt, aufgenommen mit Hilfe der DLS-Messung und mittels XRD-Messung:

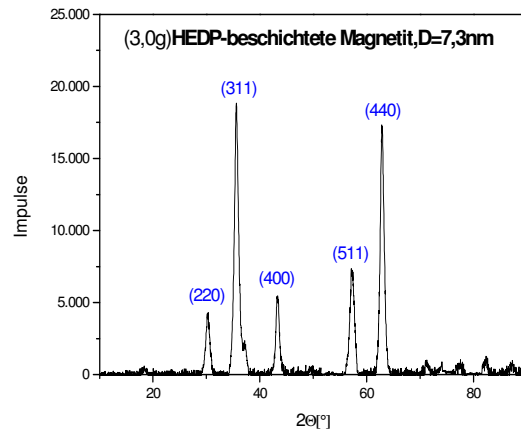
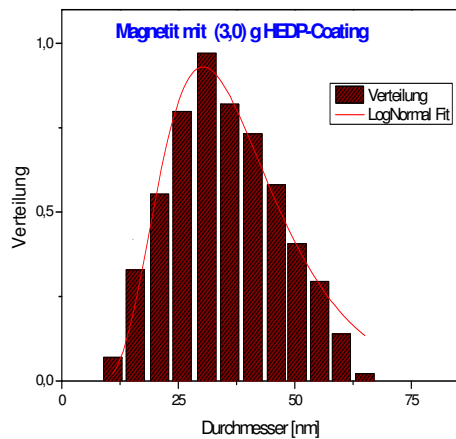


Abbildung (5.50): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 3,0 g HEDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 32 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 3,0 g HEDP; Median des Durchmessers ca. 7,3 nm.

Die TEM-Bilder (siehe Abb. 4.15) des mit 3,0 g HEDP beschichtete Magnetits zeigen anschaulich die unterschiedlichen Kristallitgrößen, die Magnetisierung nimmt mit zunehmender Beschichtung ab, bedingt durch das Zusammenwachsen der Kristallite innerhalb sphärischer Agglomerate. Dabei sind die beschichteten Teilchen sehr gut verteilt.

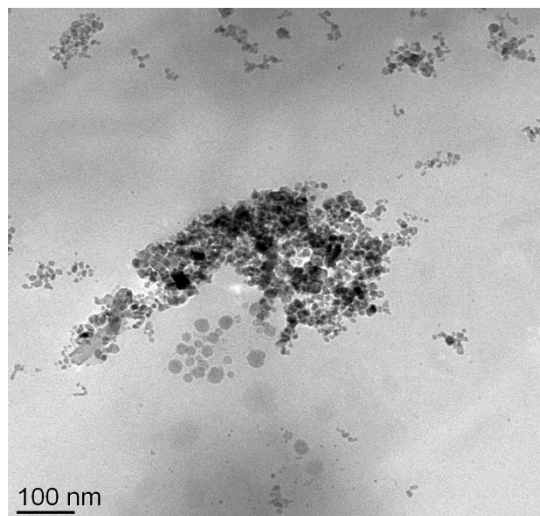


Abbildung (4.51): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 3,0 g HEDP-Coating.

5.2.4 KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Man kann für die Proben, die mit unterschiedlichem Konzentration von HEDP beschichtet sind, in den TEM-Bilder deutlich sehen, dass die beschichteten Nanopartikel agglomeriert sind, aber nicht so stark wie bei den Proben von DPD.

DLS-Messungen lassen vermuten, dass die Magnetit-Nanopartikel mit HEDP-Coating einen hydrodynamischen Durchmesser zwischen 15 und 30 nm haben und gut verteilt sind.

In XRD-Messungen erkennt man bei Auswertung der signalintensivsten Reflexen (220), (311), (400), (511), (440), dass der Median des Durchmessers von gecoatetem und von ungecoatetem Magnetit(5-8 nm) keine großen Unterschiede aufweist.

Die Erhöhung der Konzentration des verwendeten HEDP von 0,1 g bis 3,0 g zur Beschichtung der Nano-Magnetite lässt keinen klaren Unterschied bezüglich Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung, Zusammensetzung oder Zeta-Potential erkennen. Dabei wurden stets sehr hohe gebundene Anteil (in allen Proben mindestens 94%) bei ICP-OES Messungen gefunden.

Die verschiedenen Ansätze von mit HEDP beschichteten MNP ergeben pH-Werte, Zeta-Potential-Werte, Gehalt (Anteil) an der gebundenem HEDP und Feststoffgehalte in der Dispersion wie in folgender Tabelle zusammengefasst:

HEDP-Proben	PH-Werte der Dispersion	Zeta-Potential (mV)	Gehalt der gebundene-HEDP (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	6,46	-34,7	94,80	20,6
0,30 g	6,38	-34,8	96,80	19,8
0,50 g	6,18	-36,0	95,73	25,2
0,75 g	6,03	-31,3	95,60	27,4
1,00 g	5,96	-33,0	95,48	22,6
2,00 g	5,72	-32,0	94,90	23,4
3,00 g	5,51	-27,1	94,65	27,2

Tabelle(5.52): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-MDP und Konzentrationen von alle verwendete HEDP-Proben zusammengefasst.

In Abb. 5.53 sieht man, dass die Konzentration an gebundenem HEDP mit steigender HEPD-Konzentration in der Suspension zunimmt.

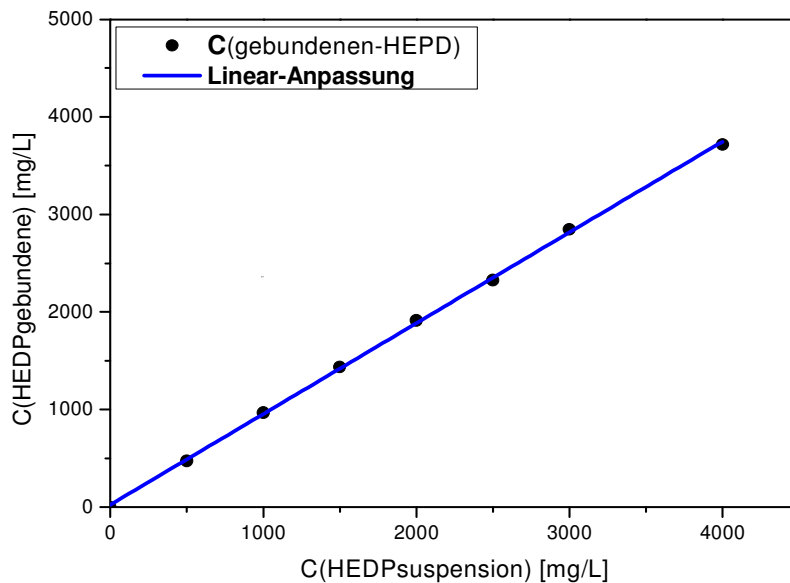


Abbildung (5.53): Adsorptionsisotherme der gebundene HEDP mit Nano-Magnetit. Der Anteil an gebundenem HEDP nimmt mit steigender HEDP-Konzentration in der Suspension zu.

5.2.5 Synthese und Charakterisierung von MNP beschichtet mit MDP

Probe 0,1 g MDP:

Die Probe von 0,1 g MDP-beschichtete MNP wird mit einem pH-Wert von 6,27 und Konzentration von ca. 23,2 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial wird mittels Zetasizer bestimmt (-48,4 mV). Der gebundene Anteil dieser Probe wird mit Hilfe der ICP-OES bestimmt. Dieser gebundene Anteil war ca. 99,6 %.

Mit Hilfe des Scherrer-Verfahrens erfolgt Kristallitdurchmessers wie in folgender Tabelle: Zur Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 0,10 g MPD-beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.54).

hkl	220	311	400	511	440	731
2θ [°]	30,4307	35,5527	43,6323	57,013	62,8433	90,1903
FWHM [°]	0,67	0,87	0,77	0,78	0,87	0,87
L_{vol} [nm]	13,7	10,7	12,3			
D_{vol} [nm]	18,3	14,3	16,4			
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	12,2					
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	7,0					

Tabelle (5.54): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und mit 0,1 MDP-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 7,0 nm.

In folgender Abbildung sind die Verteilungskurven sowie Kristallitgröße-Bestimmung der MDP-beschichteten-MNP mit Hilfe der DLS-Messung mittels XRD-Messung aufgenommen:

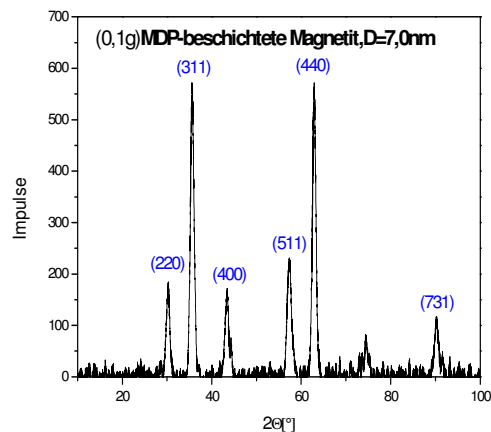
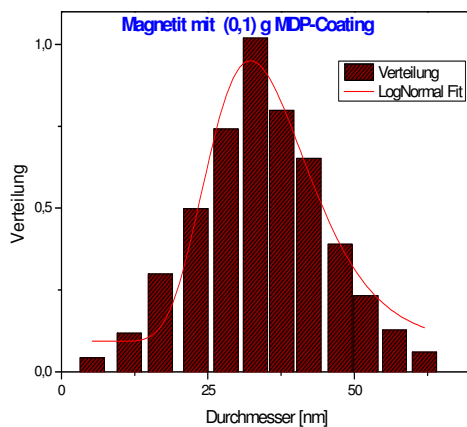


Abbildung (5.55): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,1 g MDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 32 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,1 g MDP; Median des Durchmessers ca. 7,10 nm.

Bei folgenden TEM-Bildern weist keine Änderung die Morphologie noch das Aggregationsverhalten von magnetischem Nanopartikel nach Beschichtung auf.

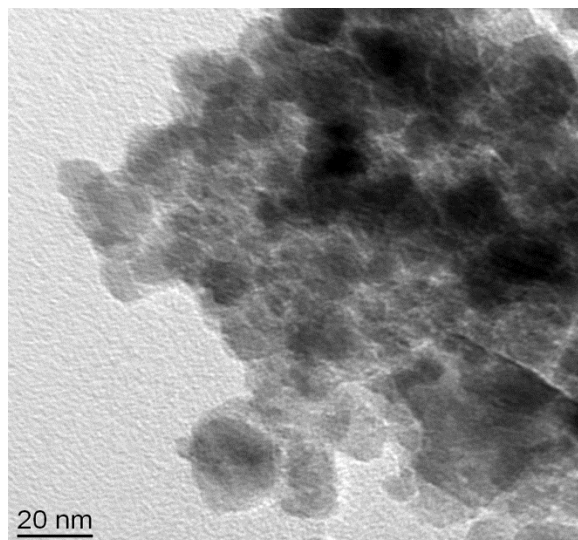


Abbildung (4.56): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,1 g MDP-Coating.

Probe 0,3 g MDP:

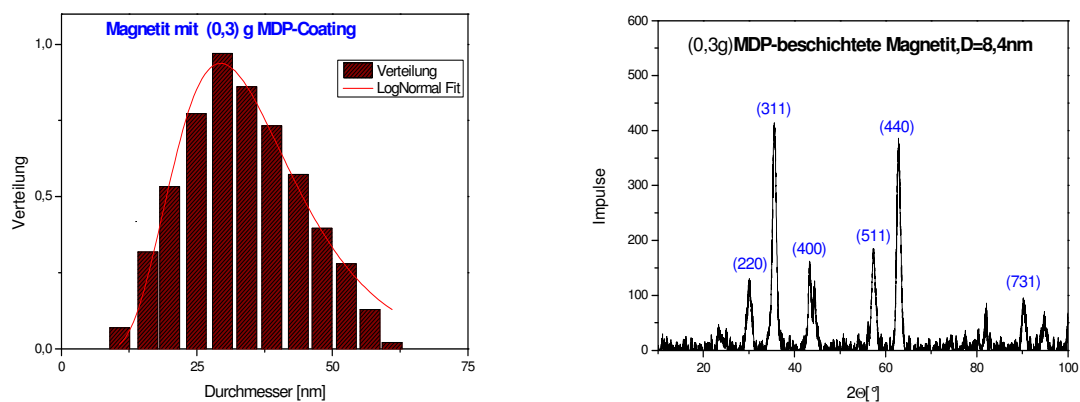
Diese Probe wird mit einem pH-Wert von 6,26 und Konzentration von ca. 25,2 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-49,5 mV). Mit Hilfe der ICP-OES wird Gewicht-Prozent der gebundene Anteil-MDP mit Nano-Magnetit bestimmt. Der gebundene Anteil war ca. 98,6 %.

Die Kristallitgröße wird mittels der Scherrer-Kakulation für die signalintensivsten Reflex des MDP-beschichtete und -stabilisierten Nano-Magnet wie in folgende Tabelle bestimmt.

hkl	220	311	400	511	440	731
2 Θ [°]	30,0506	35,5004	43,2582	57,3144	62,8676	90,1448
FWHM [°]	0,614	0,8699	0,5117	0,921	0,921	0,8736
L _{vol} [nm]	14,9	10,7	18,6			
D _{vol} [nm]	19,9	14,3	24,8			
Ø L _{vol} [nm]	14,7					
Ø D _{vol} [nm]	8,4					

Tabelle (5.57): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,3 g MDP-beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 8,4 nm.

Zur Bestimmung der Kristallitgröße und Größeverteilung wird mittels der DLS-Messung und XRD-Messung aufgenommen:



Abbildung(5.58): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,3 g MDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 30 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,3 g MDP; Median des Durchmessers ca. 8,4 nm.

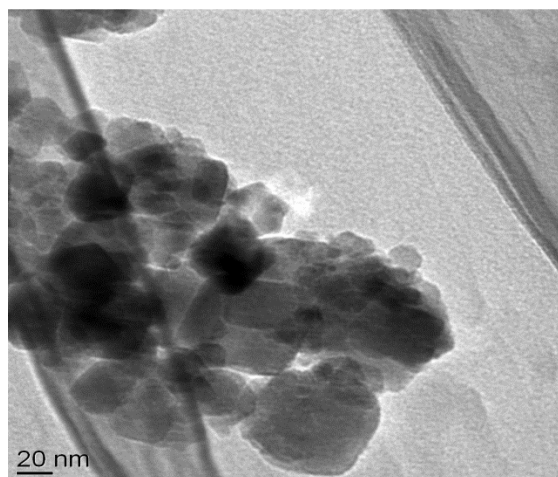


Abbildung (5.59): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,3 g MDP-Coating.

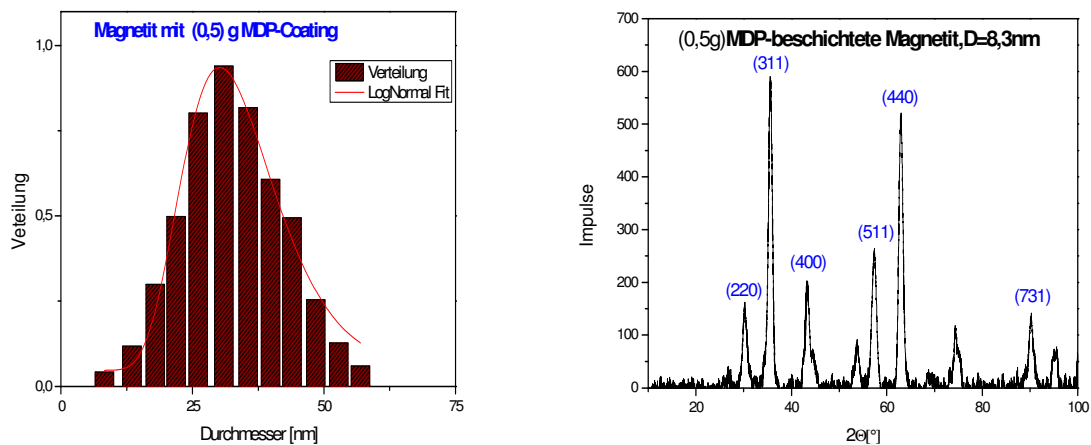
Probe 0,5 g MDP:

Die Probe von 0,5 g MDP-beschichtete MNP wird mit einem pH-Wert von 6,07 und Konzentration von ca. 25,8 mg/mL gewonnen. Das Zetapotenzial dieser Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-50,5 mV). Der gebundene Anteil dieser Probe war ca. 97,47 %. Die entsprechende Scherrer-Kalkulation ist zusammenfassend in Tabelle 5.15 dargestellt.

hkl	220	311	400	511	440	731
2θ [°]	30,1492	35,4996	43,226	57,3436	62,6359	90,2108
FWHM [°]	0,5117	0,7675	0,6864	0,936	0,3744	0,8112
L_{vol} [nm]	17,9	12,1	13,8			
D_{vol} [nm]	23,9	16,1	18,4			
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	14,6					
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	8,3					

Tabelle (5.60): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,5 g MDP-beschichteten Magnetit-Nanopartikel Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 8,3 nm.

Mit Hilfe der DLS-Messung mittels XRD-Messung werden die Verteilungskurven sowie die Kristallitgröße der Probe bestimmt:



Abbildung(5.61): (links)Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,5 g MDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 31 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,5 g MDP; Median des Durchmessers ca. 8,3 nm.

Aus diesen TEM-Aufnahmen ist ersichtlich, dass der Partikel sich weder die Morphologie noch das Aggregationsverhalten nach Beschichtung ändert.

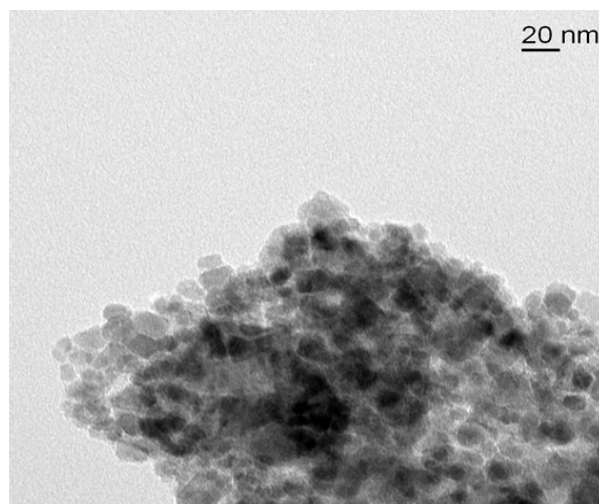


Abbildung (5.62): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,5 MDP-Coating.

Probe 0,75 g MDP:

Die Probe von 0,1 g MDP-beschichtete MNP wird mit einem pH-Wert von 5,99 und Konzentration von ca. 26,8 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial wird mittels Zetasizer bestimmt (-39,1 mV). Ihr gebundene Anteil war ca. 98,65 %.

Zur Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 0,75 g MDP-beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.63).

hkl	220	311	400	511	440	731
2 θ [°]	30,1843	35,634	42,8839	53,6791	62,9699	90,3035
FWHM [°]	0,614	0,921	0,9722	0,921	0,921	0,7164
L _{vol} [nm]	14,9	10,1	9,8			
D _{vol} [nm]	19,9	13,5	13,1			
Ø L _{vol} [nm]	11,6					
Ø D _{vol} [nm]	6,6					

Tabelle (5.63): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,75 g MDP-beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 6,6 nm.

In folgenden Messungen (DLS und XRD) wird die der Kristallitgröße und Größenverteilung des beschichteten Nano-Magnetits bestimmt:

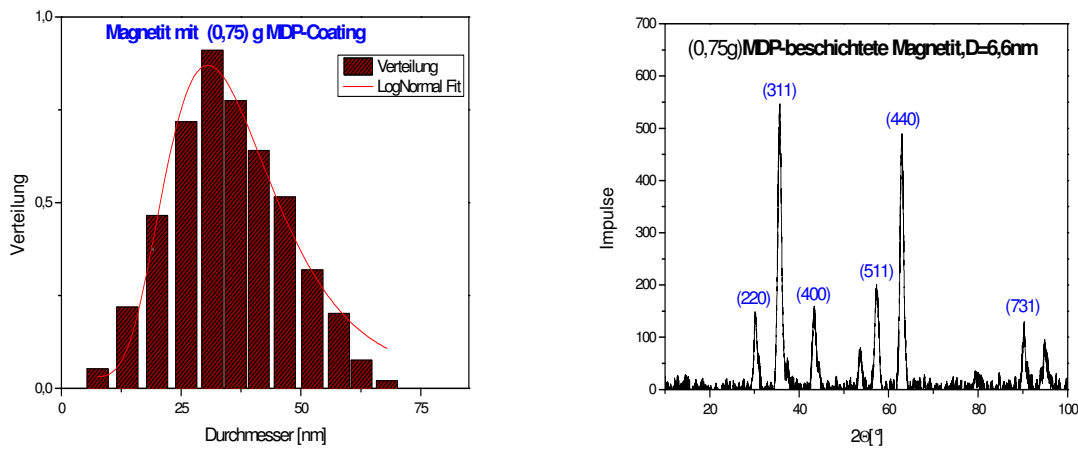


Abbildung (5.64): (links)Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,75 g MDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 29 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,75 g MDP; Median des Durchmessers ca. 6,6 nm.

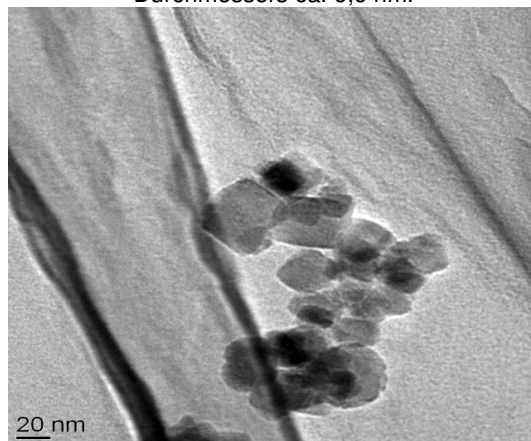


Abbildung (5.65): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,75 g MDP-Coating.

Probe 1,0 g MDP:

Diese Probe wird mit einem pH-Wert von 5,92 und Konzentration von ca. 27,2 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-27,6 mV). Der gebundene Anteil war ca. 98,28 %.

Die Kristallitgröße wird mittels der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflex des MDP-beschichtete und -stabilisierten Nano-Magnet wie in folgende Tabelle bestimmt.

hkl	220	311	400	511	440	731
2 θ [°]	30,3286	35,6937	43,1553	57,013	62,7538	89,703
FWHM [°]	0,72	0,87	0,92	0,87	0,97	0,71
L _{vol} [nm]	12,7	10,7	10,3			
D _{vol} [nm]	16,9	14,3	13,7			
Ø L _{vol} [nm]	11,2					
Ø D _{vol} [nm]	6,4					

Tabelle (5.66): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 1,0 g MDP-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 6,4 nm.

In folgender Abbildung sind die Verteilungskurven sowie Kristallitgröße-Bestimmung der MDP-beschichteten-MNP mit Hilfe der DLS-Messung mittels XRD-Messung aufgenommen:

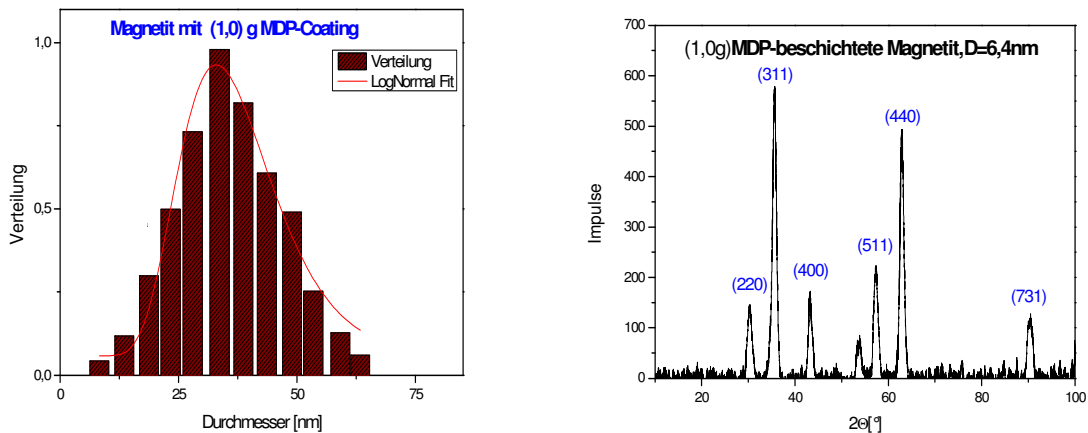


Abbildung (5.67): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 1,0 g MDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 34 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 1,0 g MDP; Median des Durchmessers ca. 6,4 nm.

Nachfolgende TEM-Bilder zeigen die enge Größenverteilung von magnetischen Nanopartikel nach der Beschichtung:

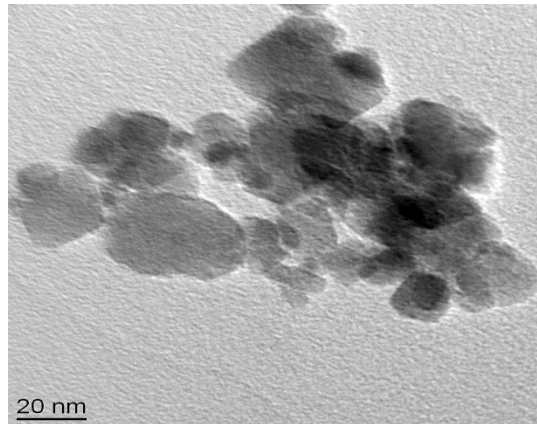


Abbildung (5.68): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 1,0 g DPD-Coating.

Probe 2,0 g MDP:

Die Probe von 2,0 g MDP-beschichtete MNP wird mit einem pH-Wert von 5,74 und Konzentration von ca. 29,6 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-31,5 mV). Der gebundene Anteil dieser Probe war ca. 98,27 %.

Die Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 2,0 g MPD-beschichteten Nano-Magnetits wird mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe bestimmt (Abbildung 5.69).

hkl	220	311	400	511	440	731
2θ [°]	30,2991	35,6824	43,037	57,2456	62,7401	90,2737
FWHM [°]	0,921	0,921	0,8699	0,8187	0,9722	0,7488
L_{vol} [nm]	9,9	10,1	10,9			
D_{vol} [nm]	13,2	13,5	14,5			
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	10,3					
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	5,9					

Tabelle (5.69): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 2,0 g MDP-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 5,9 nm.

In Abbildung 5.70 sind die Verteilungskurven der MDP-beschichteten-MNP mit Hilfe der DLS-Messung sowie Kristallitgröße-Bestimmung mittels XRD-Messung aufgetragen.

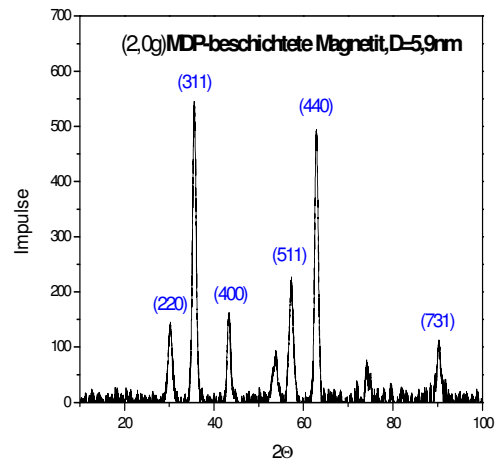
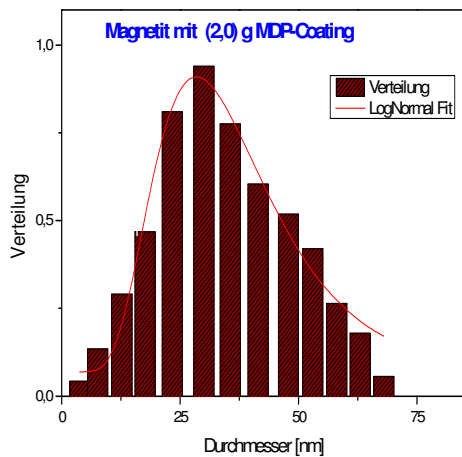


Abbildung (5.70): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 2,0 g MDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 27 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 2,0 g MDP; Median des Durchmessers ca. 5,9 nm.

Nachfolgende TEM-Bilder zeigen schöne Größenverteilung mit kugel-förmige von MDP-beschichteten MNP nach Beschichtung:

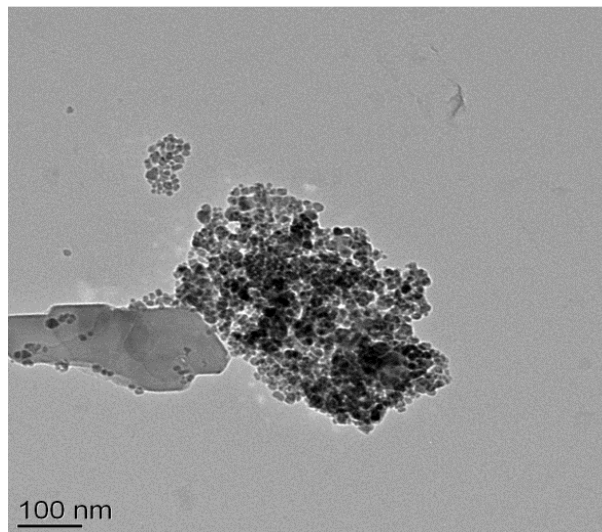


Abbildung (5.71): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 2,0 g MDP-Coating.

Probe 3,0 g MDP:

Diese hergestellte Probe wird mit einem pH-Wert von 5,36 und Konzentration von ca. 27,8 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial dieser Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-46,1 mV). Ihr gebundene Anteil war ca. 98,3 %.

Zur Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 3,0 g MDP-beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Abbildung 5.72).

hkl	220	311	400	511	440	731
2θ [°]	30,2897	35,56	43,4412	57,2817	63,0019	90,1461
FWHM [°]	0,614	0,921	0,8187	0,7164	0,9722	0,7164
L_{vol} [nm]	14,9	10,1	11,6			
D_{vol} [nm]	19,9	13,5	15,5			
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	12,2					
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	7,0					

Tabelle (5.72): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 3,0 g MDP-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 7,0 nm.

Zur Bestimmung der Kristallitgröße und Größenverteilung wird mittels der DLS-Messung und XRD-Messung aufgenommen:

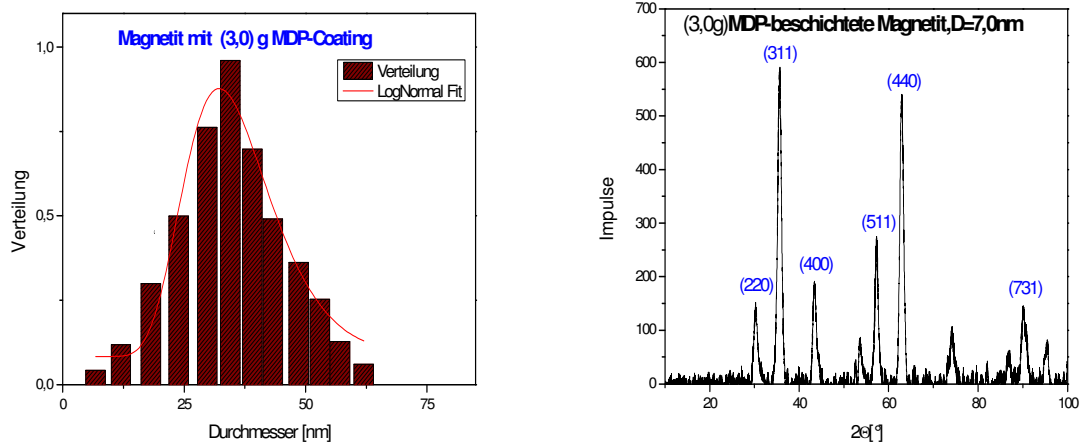


Abbildung (5.73): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 3,0 g MDP -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 32 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 3,0 g MDP; Median des Durchmessers ca. 7,0 nm.

Bei folgenden TEM-Bildern weist keine Änderung die Morphologie noch das Aggregationsverhalten von magnetischem Nanopartikel nach Beschichtung auf.

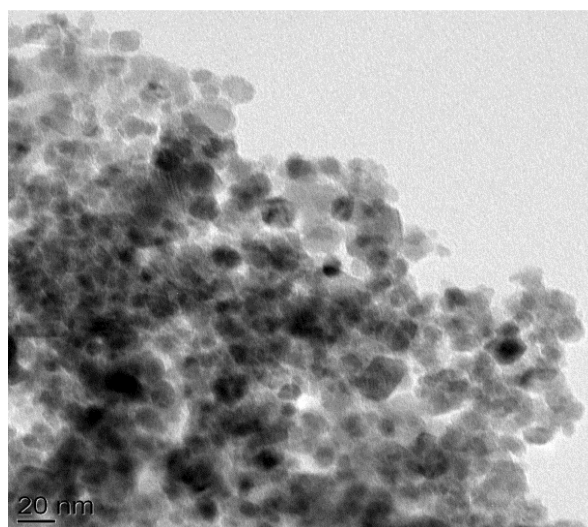


Abbildung (5.74): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 3,0 g MDP-Coating.

5.2.6 KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

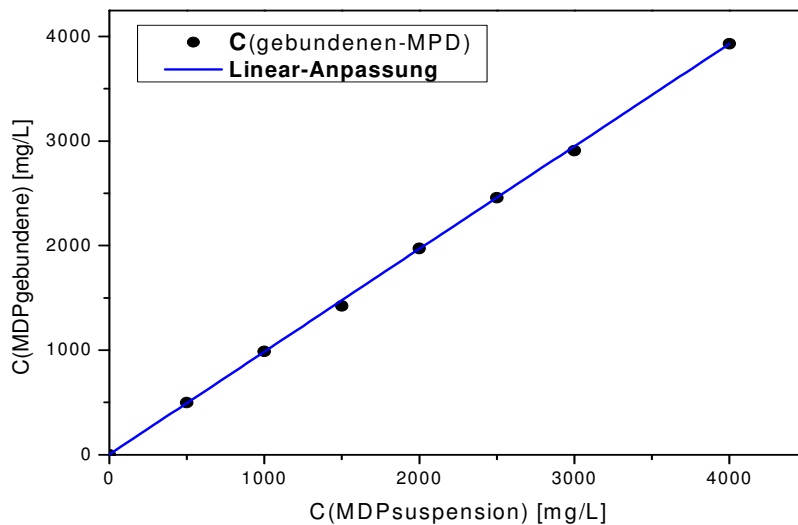
Man kann bei Bestimmung der beschichtete Nanomagnetit mit allen Proben von MDP mit TEM-Aufnahme sowie DLS-Messungen sehen, dass die beschichtete magnetische Nanoteilchen im Vergleich zueinander keinen klaren Unterschied bezüglich Partikelgröße, Partikel-Größenverteilung haben und Agglomerieren ist. Dabei erkennt man in XRD-Messungen, dass der Median des Durchmessers und signalintensivsten Reflexen (220), (311), (400), (511), (440) von alle Proben der gecoatetem Magnetit mit MDP kein großer Unterschied. Auf andere Seite ist bei Bestimmung der gebundene MDP mittels ICP-OES deutlich zu sehen, dass der Bindungsgehalt der beschichtete Nano-magnetit sehr hoch ca. 98 % ist.

Folgender Tabelle sind pH-Werte, Gehalt (Anteil) der gebundene-MDP und Konzentrationen und ermittelte Zeta-Potentiale zusammengefasst:

MDP-Proben	PH-Werte der Dispersion	Zeta-Potential (mV)	Gehalt der gebundene-MDP (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	6,27	-48,4	99,60	23,2
0,30 g	6,26	-49,5	98,60	25,2
0,50 g	6,07	-50,5	97,47	25,8
0,75 g	5,99	-39,1	98,65	26,8
1,00 g	5,92	-27,6	98,28	27,2
2,00 g	5,74	-31,5	98,27	29,6
3,00 g	5,36	-46,1	98,3	27,8

Tabelle (5.75): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-MDP und Konzentrationen von alle verwendeten MDP-Proben zusammengefasst.

Der gebundene Anteil MDP nimmt mit steigender verwendeter MPD-Konzentration in der Suspension zu wie in folgender Abbildung gezeigt:



Abbildung(5.76): Adsorptionsisotherme der gebundene MDP mit Nano-Magnetit, Der Anteil an gebundenem MDP nimmt mit steigender MDP-Konzentration in der Suspension zu.

5.2.7 CHARAKTERISIERUNG VON MIT ALENDRONSÄURE BESCHICHTETEM MAGNETIT.

Probe 0,1 g AL:

Die Probe von 0,1 g Alendronsäure-beschichtete MNP wird mit einem pH-Wert von 6,68 und Konzentration von ca. 20,8 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-21,8 mV). Mit Hilfe der ICP-OES wird der gebundene Anteil AL mit Nano-Magnetit bestimmt. Diese gebundene Anteil war ca. 95,20 %.

Mit Hilfe des Scherrer-Verfahrens erfolgt Kristallitdurchmessers wie in folgender Tabelle: Zur Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 0,10 g AL-beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.77).

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,2708	35,638	43,3253	57,1066	62,8779
FWHM [°]	0,8187	0,8187	0,921	0,7164	1,1232
L_{vol} [nm]	11,2	11,3	10,3		
D_{vol} [nm]	14,9	15,1	13,7		
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	10,9				
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	6,2				

Tabelle (5.77): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,1 g AL-beschichteten Magnetit-Nanopartikel, Median des Durchmessers 6,2 nm.

Die Bestimmung der Kristallitgröße und Größenverteilung wird mittels der DLS-Messung und XRD-Messung aufgenommen:

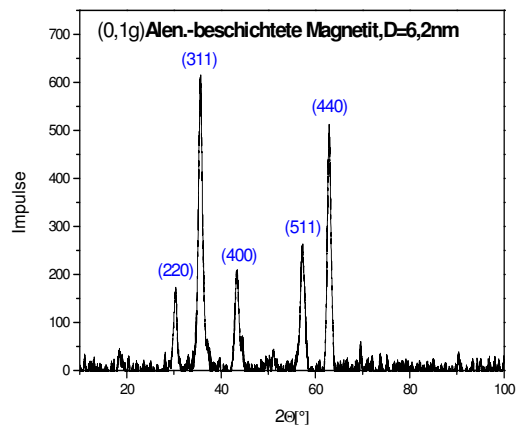
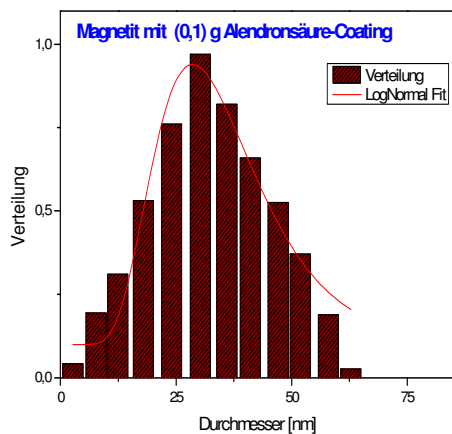


Abbildung (5.78): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,1 g AL -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 30 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,1 g AL; Median des Durchmessers ca. 6,2 nm.

Zur Charakterisierung der gecoatet mit 0,1 g AL Nano Magnetits mit TEM-Aufnahme sind der geringe Agglomeratsgrad und die enge Größenverteilung deutlich zu sehen (Abbildung 5.79).

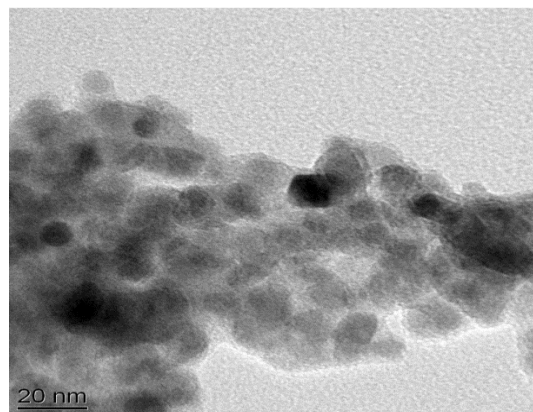


Abbildung (5.79): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,1 g AL-Coating.

Probe 0,3 g AL:

Diese Probe wird mit einem pH-Wert von 6,37 und Konzentration von ca. 24,4 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-25,0 mV). Der gebundene Anteil dieser Probe war ca. 95,30 %. Die entsprechende Scherrer-Kalkulation ist zusammenfassend in Tabelle 5.15 dargestellt.

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,39	35,56	43,28	57,15	62,75
FWHM [°]	0,92	0,92	0,82	0,92	1,19
L _{vol} [nm]	9,9	10,1	11,6		
D _{vol} [nm]	13,2	13,5	15,5		
∅ L _{vol} [nm]	10,5				
∅ D _{vol} [nm]	6,0				

Tabelle (5.80): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,3 g AL-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 6,0 nm.

Mit Hilfe der DLS-Messung und XRD-Messung werden die Verteilungskurven sowie die Kristallitgröße der Probe bestimmt:

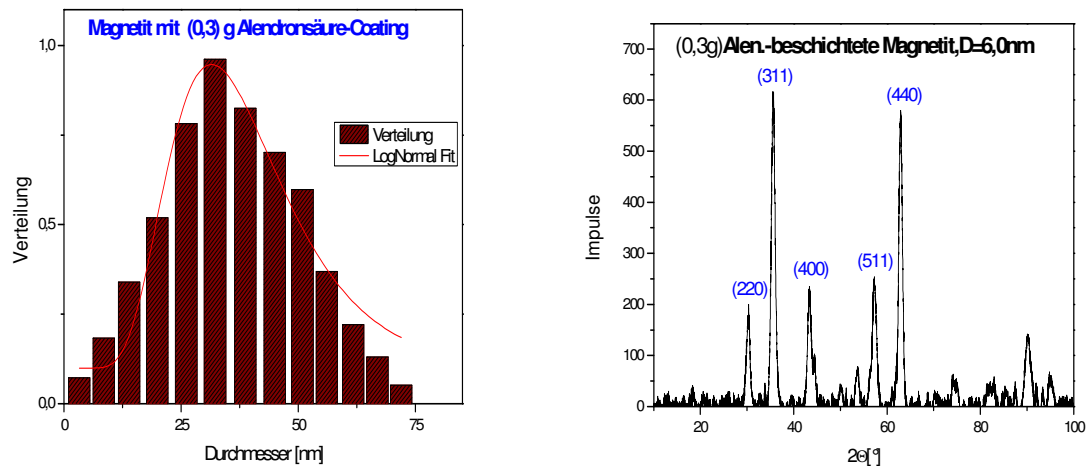


Abbildung (5.81): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,3 g AL -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 34 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,3 g AL; Median des Durchmessers ca. 6,0 nm.

Bei folgendem TEM-Bild erkennt man, dass die Partikel gering agglomeriert und eng verteilt sind:

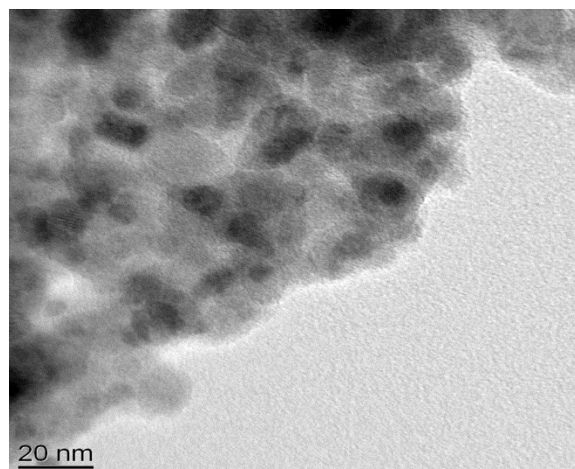


Abbildung (5.82): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,3 g AL-Coating.

Probe 0,5 g AL:

Die hergestellte Probe wird mit einem pH-Wert von 6,33 und Konzentration von ca. 19,6 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial dieser Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-27,7 mV). Ihr gebundene Anteil war ca. 98,73 %.

Die Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 0,5 g AL-beschichteten Nano-Magnetits wird mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe bestimmt. (Abbildung 5.83).

hkl	220	311	400	511	440
2 θ [°]	30,16	35,53	43,18	57,15	62,73
FWHM [°]	0,82	0,82	0,61	0,72	0,72
L _{vol} [nm]	11,2	11,3	15,5		
D _{vol} [nm]	14,9	15,1	20,7		
∅ L _{vol} [nm]	12,7				
∅ D _{vol} [nm]	7,2				

Tabelle (5.83): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,5 g AL-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 7,2 nm.

In Abbildung 5.84 sind die Verteilungskurven sowie Kristallitgröße-Bestimmung der AL-beschichteten-MNP mit Hilfe der DLS-Messung mittels XRD-Messung aufgetragen.

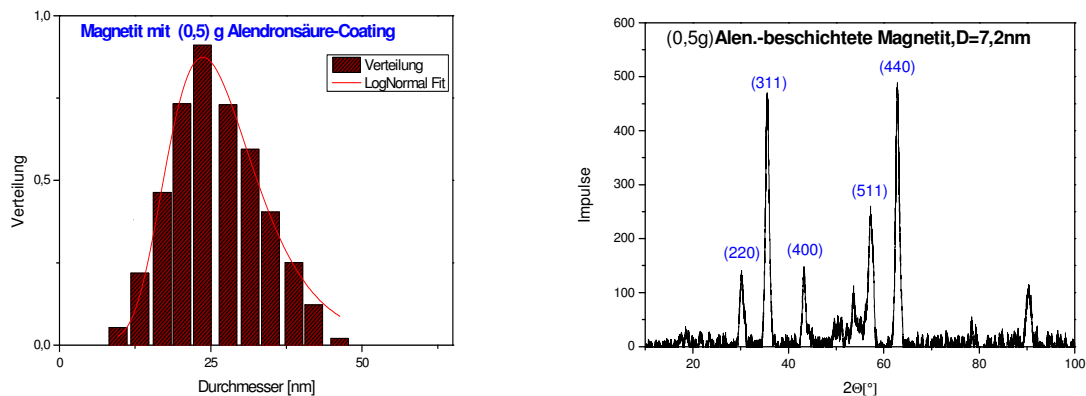


Abbildung (5.84): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,5 g AL-beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 23 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,5 g AL; Median des Durchmessers ca. 7,2 nm.

Zum Erkennen der Agglomerat-Grad und Größenverteilung wird TEM-Bild aufgenommen (Abbildung 5.85).

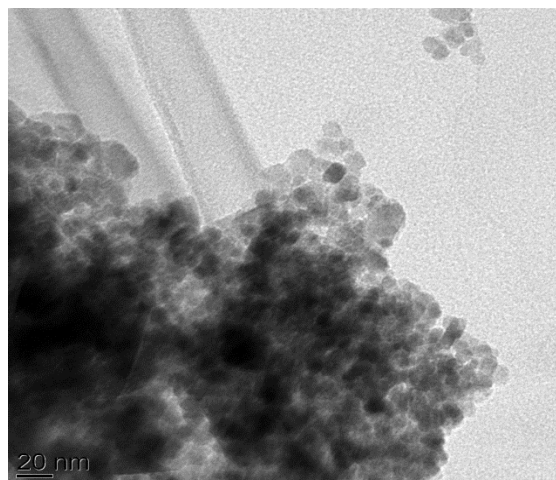


Abbildung (5.85): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,5 g AL-Coating.

Probe 0,75 g AL:

Die Probe von 0,75 g AL-beschichtete MNP wird mit einem pH-Wert von 6,22 und Konzentration von ca. 22,2 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-31,4 mV). Der gebundene Anteil war ca. 94,85%.

Zur Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 0,75 g AL-beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (Tabelle 5.84).

hkl	220	311	400	511	440
2 θ [°]	30,3368	35,63	43,4209	57,052	62,8736
FWHM [°]	0,7164	0,8187	0,8699	0,921	0,8187
L _{vol} [nm]	12,8	11,3	10,9		
D _{vol} [nm]	17,1	15,1	14,5		
Ø L _{vol} [nm]	11,7				
Ø D _{vol} [nm]	6,7				

Tabelle (5.86): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,75 g AL-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 6,7 nm.

In folgende Messungen (DLS und XRD) wird die der Kristallitgröße und Größenverteilung des beschichteten Nano-Magnetits bestimmt:

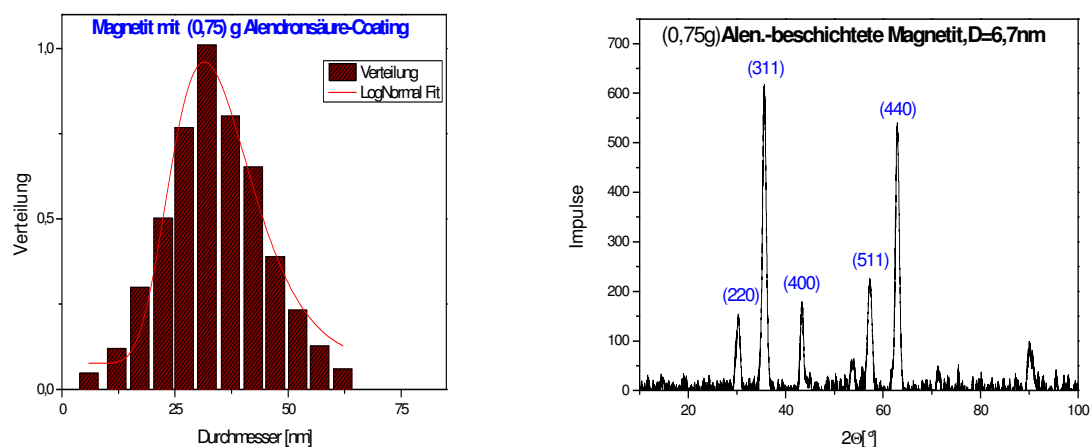


Abbildung (5.87): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 0,75 g AL -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 33 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,75 g AL; Median des Durchmessers ca. 6,7 nm.

Im nachfolgenden TEM-Bild wird Nano-Magnetits gecoatet mit 0,75 g AL deutlich zu sehen:

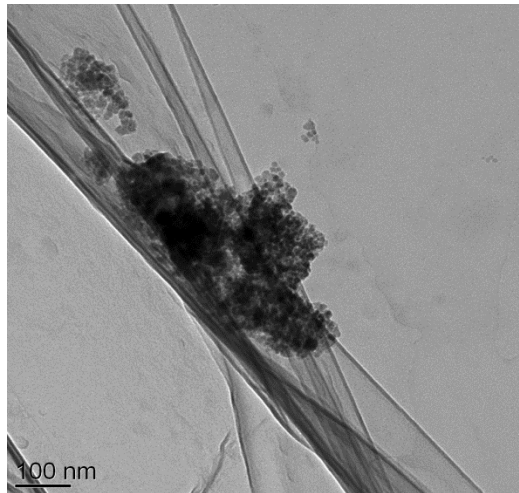


Abbildung (5.88): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,75 g AL-Coating.

Probe 1,0 g AL:

Diese Probe wird mit einem pH-Wert von 6,09 und Konzentration 27,1 mg/mL gewonnen. Ihr Zetapotenzial wird mittels Zetasizer bestimmt (-32,2 mV). Ihr gebundene Anteil war ca. 95,28 %.

Zur Bestimmung der Kristallitgröße der Citrat-stabilisierten und 1,0 g AL-beschichteten Nano-Magnetits erfolgt mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (siehe Tabelle 5.89).

hkl	220	311	400	511	440
2 θ [°]	30,2298	35,5337	43,3578	57,3975	62,7819
FWHM [°]	0,8187	0,8187	0,921	0,9722	1,1232
L _{vol} [nm]	11,2	11,3	10,3		
D _{vol} [nm]	14,9	15,1	13,7		
∅ L _{vol} [nm]	10,9				
∅ D _{vol} [nm]	6,2				

Tabelle (5.89): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 1,0 g AL-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 6,2 nm.

In folgender Abbildung sind die Verteilungskurven sowie die Kristallitgröße-Bestimmung der AL-beschichteten-MNP mit Hilfe der DLS-Messung mittels XRD-Messung zu sehen:

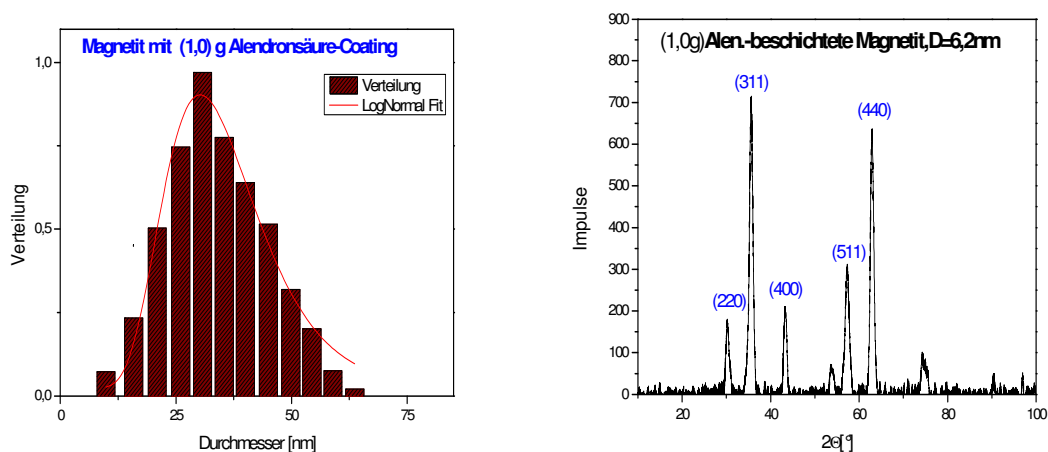


Abbildung (5.90): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 1,0 g AL -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 29 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano-Magnetits gecoatet mit 1,0 g AL; Median des Durchmessers ca. 6,2 nm.

Bei dieser Probe wird die TEM-Bilder enge Größenverteilung und geringe Agglomeratsgrad aufgewiesen (siehe Abb. 5.91).

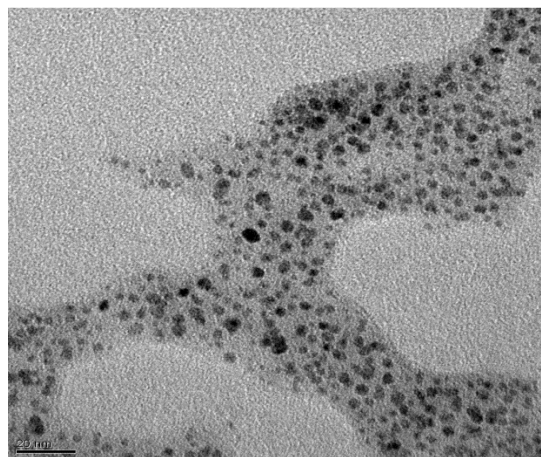


Abbildung (5.91): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 1,0 Alendronsäure-Coating.

Probe 2,0 g AL:

Die Probe von 2,0 g AL-beschichtete MNP wird mit einem pH-Wert von 5,95 und Konzentration von ca. 26,4 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial der Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-35,9 mV). Der gebundene Anteil dieser Probe war ca. 95,7 %.

Die Bestimmung der Kristallitgröße dieser Probe erfolgt auch mit Hilfe der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe (siehe Tabelle 5.92).

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,1822	35,5331	43,2709	53,7773	62,8111
FWHM [°]	0,8187	0,7675	0,8187	0,8187	1,1856
L_{vol} [nm]	11,2	12,1	11,6		
D_{vol} [nm]	14,9	16,1	15,5		
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	11,6				
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	6,6				

Tabelle (5.92): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 0,1 g AL-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 6,6 nm.

Mit Hilfe DLS- und XRD-Messung erkennt man der Kristallitgröße und Größenverteilung des beschichteten Nano-Magnetits:

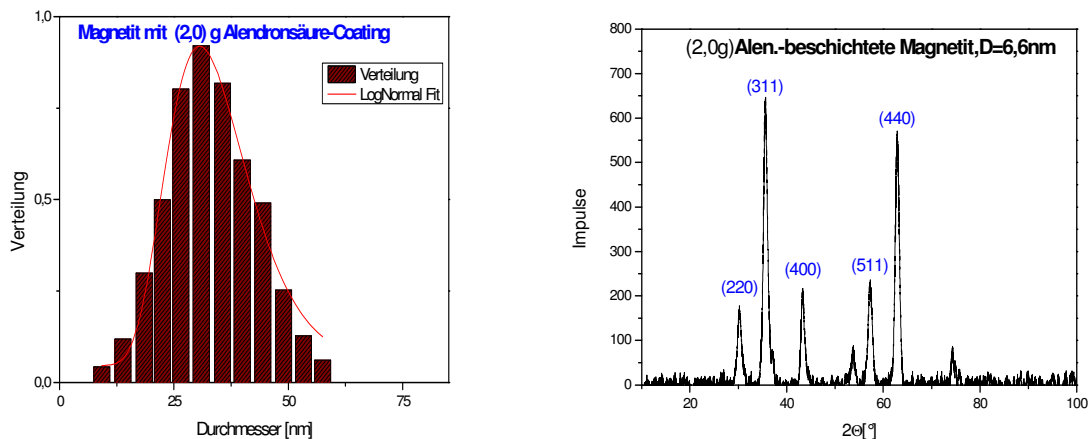


Abbildung (5.93): (links) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 2,0 g AL -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 32 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 2,0 g AL; Median des Durchmessers ca. 6,6 nm.

Zur Charakterisierung der Morphologie werden TEM-Aufnahmen angefertigt. Dabei zeigt Abbildung 7.8 TEM-Aufnahmen der mit 2,0 g AL-beschichteten Partikel. Diese liegen kristallin vor und zeigen eine enge Größenverteilung.

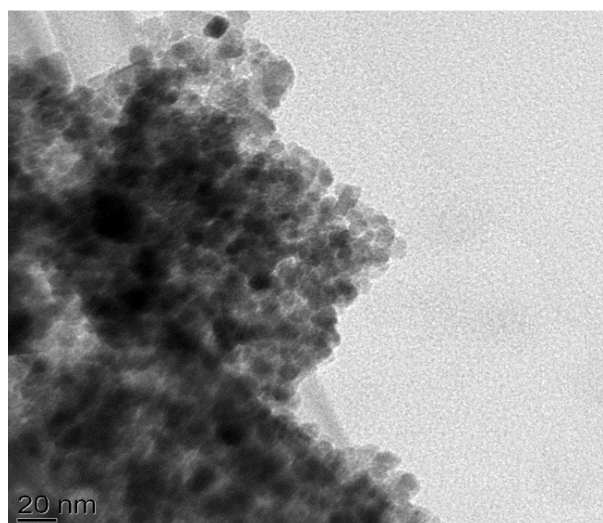


Abbildung (5.94): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 2,0 AL-Coating.

Probe 3,0 g AL:

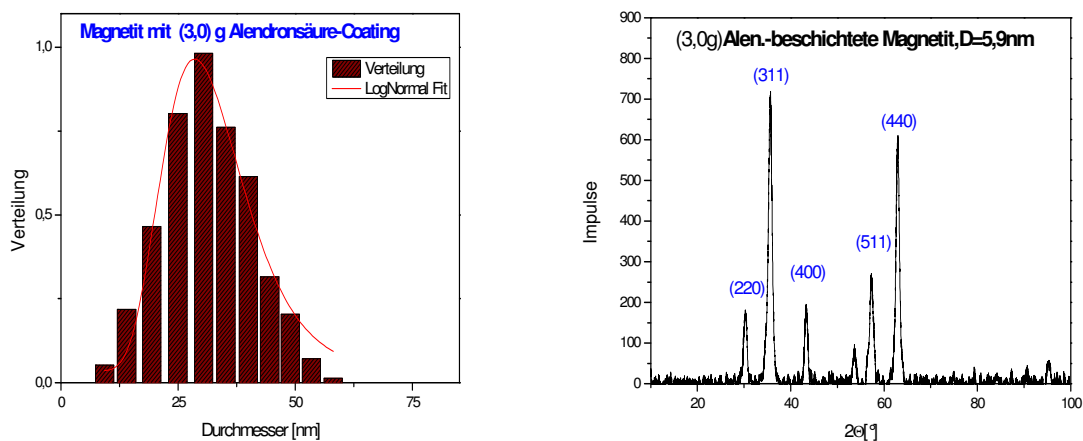
Diese hergestellte Probe wird mit einem pH-Wert von 5,58 und Konzentration 25,3 mg/mL gewonnen. Zetapotenzial dieser Probe wird mittels Zetasizer bestimmt (-24,3 mV). Der gebundene Anteil war ca. 95,60 %.

Die entsprechende Scherrer-Kalkulation ist zusammenfassend in Tabelle 5.95 dargestellt.

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,6791	35,6388	43,3214	57,2637	62,8813
FWHM [°]	0,9722	0,8699	0,8699	0,7164	0,7675
L_{vol} [nm]	9,4	10,7	10,9		
D_{vol} [nm]	12,5	14,3	14,5		
$\emptyset L_{vol}$ [nm]	10,3				
$\emptyset D_{vol}$ [nm]	5,9				

Tabelle (5.95): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des Citrat-stabilisierten und 3,0 g AL-beschichteten Nano-Magnetits, Median des Durchmessers 5,9 nm.

In folgende Messungen (DLS und XRD) wird die der Kristallitgröße und Größenverteilung des beschichteten Nano-Magnetits bestimmt:



Abbildung(5.96): (links)Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten und 3,0 g AL -beschichteten Magnetit-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 28 nm. (rechts) Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 3,0 g AL; Median des Durchmessers ca. 5,9 nm.

In folgende TEM-Aufnahme ist deutlich zu erkennen, dass beim Partikel sich weder die Morphologie noch das Aggregationsverhalten nach der Beschichtung ändert.

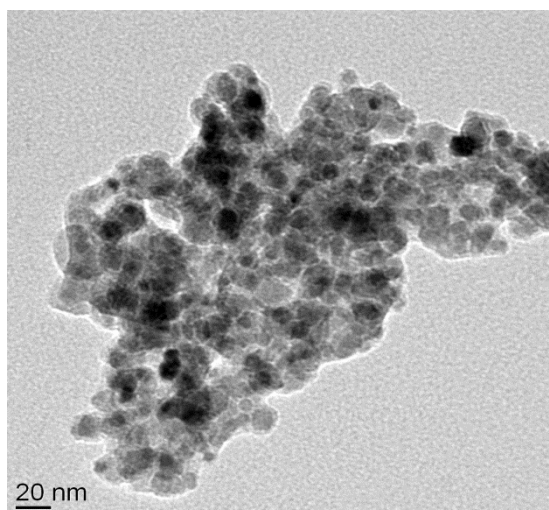


Abbildung (5.97): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 3,0 g AL-Coating.

5.2.8 KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Bei Bestimmung der beschichtete Nanomagnetit mit alle Proben von AL mit TEM-Aufnahme sowie DLS-Messungen lassen vermuten, dass der Magnetit-Nanopartikel mit AL-Coating keinen klaren Unterschied bezüglich Partikelgröße, Partikel-größenverteilung haben und stark agglomeriert ist. Dabei erkennt man in XRD-Messungen, dass der Median des Durchmessers von ca. 6 nm und signalintensivsten Reflexen (220), (311), (400), (511), (440) sind.

Bei Bestimmung des Bindungsgehalts mittels ICP-OES sind die gebundenen Anteile der Nano-magnetit mit alle Probe von AL sehr hoch ca. mehr als 95 % (siehe Tabelle 5.98).

Jeder Ansatz von AL-beschichtetem Magnetit ergibt pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-AL und Konzentration von Dispersion wie in folgende Tabelle zusammengefasst:

AL- -Proben	PH-Werte der Dispersion	Zeta- Potential (mV)	Gehalt der gebundene- AL. (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	6,68	-21,8	95,20	20,8
0,30 g	6,37	-25,0	95,30	24,4
0,50 g	6,33	-27,7	98,73	19,6
0,75 g	6,22	-31,4	94,85	22,2
1,00 g	6,09	-32,2	95,28	27,1
2,00 g	5,95	-35,9	95,67	26,4
3,00 g	5,58	-24,3	95,60	25,3

Tabelle(5.98): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-AL und Konzentrationen von alle verwendete AL-Proben zusammengefasst.

Wie bei dem letzten drei beschichteten Proben mit DPD, HEDP und MDP gezeigt, nimmt der gebundene Anteil von AL mit steigender verwendeter AL-Konzentration in der Suspension zu. (siehe Abb. 5.99).

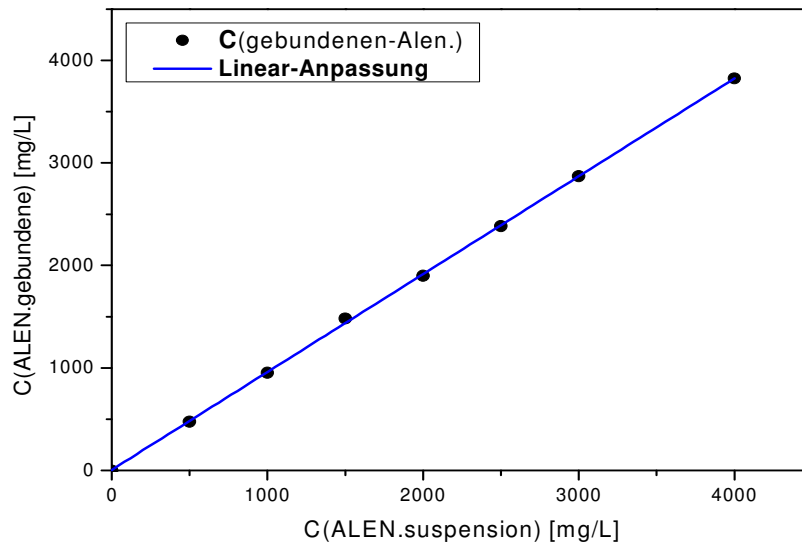


Abbildung (5.99): Adsorptionsisotherme der gebundene AL mit Nano-Magnetit, Die Anteil an gebundenem AL nimmt mit steigender AL -Konzentration in der Suspension zu.

5.3. SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON MIT BISPHOSPHONAT BESCHICHTETEM UND STABILISIERTEM MAGNETIT.

Zur Herstellung Nano-Magnetit, die mit BP stabilisiert und beschichtet, wird folgende in Fünf separaten Becher durchgeführt:

- 10,10g (0,25mol) NaOH werden in 200 mL dest. Wasser unter starkem Rühren gegeben und auf 90 °C erwärmt.
- 10,81 (0,04 mol) FeCl₃.6H₂O werden in 40 mL dest. Wasser auf 70 °C erwärmt.
- In einen anderen Kolben werden 3,98g FeCl₂.4 H₂O (0,02 mol) in 8 mL dest. Wasser und 2 mL konzentrierte HCl gelöst auf 70 °C erwärmt.
- Die Salzlösungen werden vereint und zu der basischen Lösung, die zuvor auf 90 °C erwärmt wurde.
- Die Dispersion wird 1 Stunde bei 90 °C gerührt und nach Abkühlen auf RT magnetisch sedimentiert.
- Nach mehrmaligem Waschen von alle fünf hergestellte Dispersionen mit destillierten Wasser werden 0,1; 0,3; 0,5; 0,75 und 1,0 g(1,71 mmol) Bisph., die jeweils in 100 mL destillierten Wasser gelöst wurde, gegeben und erneut 1 Stunde bei 70 °C gerührt.
- Über Nacht bei RT nachgerührt.

Auf Grund der thermischen Beständigkeit erfolgt die Oberflächenmodifizierung der MNP mit Bisphosphonatn unmittelbar nach dem Fällungsprozess, d. h. ohne vorherige Stabilisierung mit Citrat-Ionen wie in Kapitel 5.2 untersucht.

Zur Bestimmung der gebundenen BP mit Nano-Magnetit wird mittels Zentrifugation (4500 rpm, 30 min.) dann der Zentrifugat vom Überstand (ungebundene HEDP mit NP) abgetrennt.

Danach wird dieser Überstand wieder einmal zentrifugiert und neue Überstand auch abgetrennt. Schließlich wird abgetrennte Überstand durch Spritzenfilter (200 nm) filtriert dann wird ungebundene HEDP am ICP-OES bestimmt (in Abbildung 5.6 schematisch dargestellt). Die Kristallitgröße von beschichtete und stabilisierte Nano-Magnetit wird durch die XRD-Reflexe in XRD-Messungen bestimmt.

Zur Analysierung die erfolgreiche Beschichtung der Nano-Magnetit mit dem HEDP wird mit Hilfe der FTIR-Spektroskopie genommen.

Zur Bestimmung des Hydrodynamischen Durchmessers der Proben wird mittels der Auswertung von dynamischer Lichtstreuung. Dabei wird pH-Werte der alle Bisphosphonat-Proben mittels pH-Meter und Zeta-Potential mit Hilfe der Zetasizer bestimmt.

5.3.1 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON MIT DPD BESCHICHTETEM UND STABILISIERTEM MAGNETIT.

Das alle gewonnene DPD-stabilisierten und -beschichtete Magnetit-Nanopartikel ist gut stabilisiert und negativ geladen mit einem Zetapotential-Wert zwischen -39 mV und -54 mV, einem pH-Wert zwischen 5,0 und 6,0 sowie mit Konzentration der Dispersion im Bereich 19-21 mg/mL liegt. Dabei liegt der Anteil der gebundene DPD zwischen ca. 78 und 83 % (Tabelle 5.100).

Die folgende Ansätze ergibt einen DPD-stabilisierten und -beschichteten Magnetit mit unterschiedlichen pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-DPD und Konzentrationen von DPD-Proben wie in folgende Tabelle zusammengefasst:

DPD-Proben	pH-Werte der Dispersion	Zeta-Potential (mV)	Gehalt der gebundene-DPD (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	5,96	-43,6	82,20	19,84
0,30 g	5,37	-48,2	82,80	20,67
0,50 g	5,25	-39,6	79,26	20,81
0,75 g	5,23	-47,5	79,45	20,74
1,00 g	5,01	-54,1	78,76	20,92

Tabelle (5.100): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-DPD und Konzentrationen von alle DPD-Proben zusammengefasst.

Zum Vergleich der Adsorptionsisotherme der gebundene DPD mit Nano-Magnetit im beide Fällen (Citrat-stabilisierte und DPD-beschichtete Nano-Magnetit zu DPD -stabilisierte und -beschichtete Nano-Magnetit) kann man deutlich sehen, dass Anteil von gebundenem DPD nimmt mit steigender verwendeter DPD-Konzentration in der Suspension zu. (siehe Abb. 5.101).

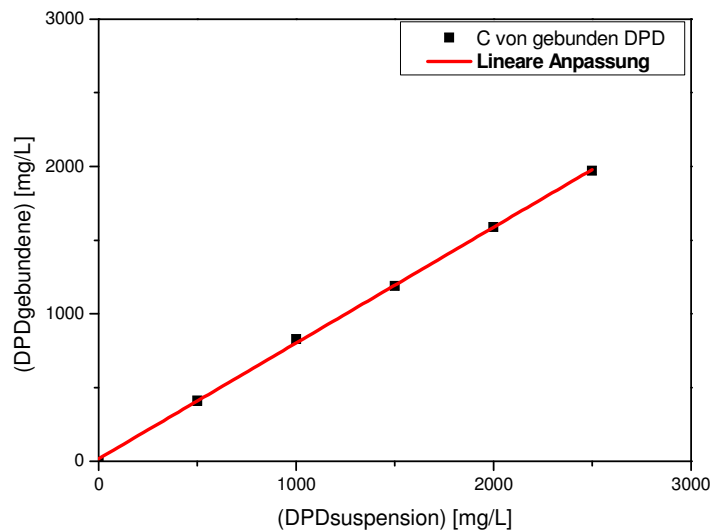


Abbildung (5.101): Adsorptionsisotherme der gebundene DPD mit Nano-Magnetit. Der Anteil von gebundenem DPD nimmt mit steigender DPD-Konzentration in der Suspension zu.

Es wird nur eine Probe 0,5 g von DPD-gebundene und –stabilisierte Nano-Magnetit mit TEM XRD, DLS und FTIR bestimmt.

Zur Größenbestimmung des beschichteten Nano-Magnetits mit BP werden Röntgendiffraktometrie (XRD) und dynamische Lichtstreuung (DLS) genutzt.

In den nachfolgenden TEM-Bildern (Abbildung 5.102) sind beschichteten und stabilisierten Nano-Magnet mit 0,5 g DPD im Vergleich mit einer Nano-Magnet-Probe deutlich zu sehen:

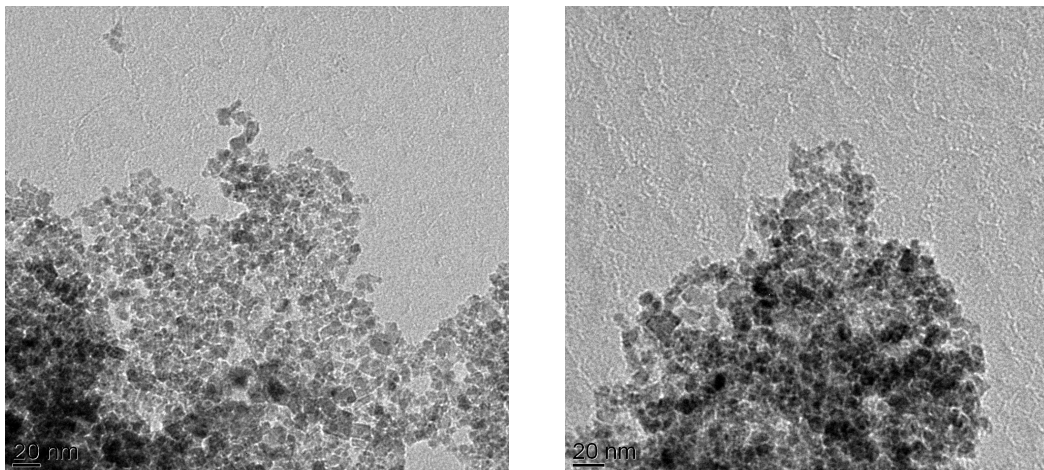


Abbildung (5.102): TEM-Aufnahme- Magnetit ohne Coating (links) und mit 0,5 g DPD-Coating (rechts). Die 0,5 g DPD-beschichtete und -stabilisierte Nano-Magnetite erscheinen im Bild dunkler als die Fe_3O_4 -Hülle.

Zur Bestimmung des hydrodynamischen Radius der Teilchen von 0,5 g DPD-beschichtete und -stabilisierte Nano-Magnetite und reine Nano-Magnetit erfolgte mittels Dynamischer Lichtstreuung (siehe Abb. 5.103):

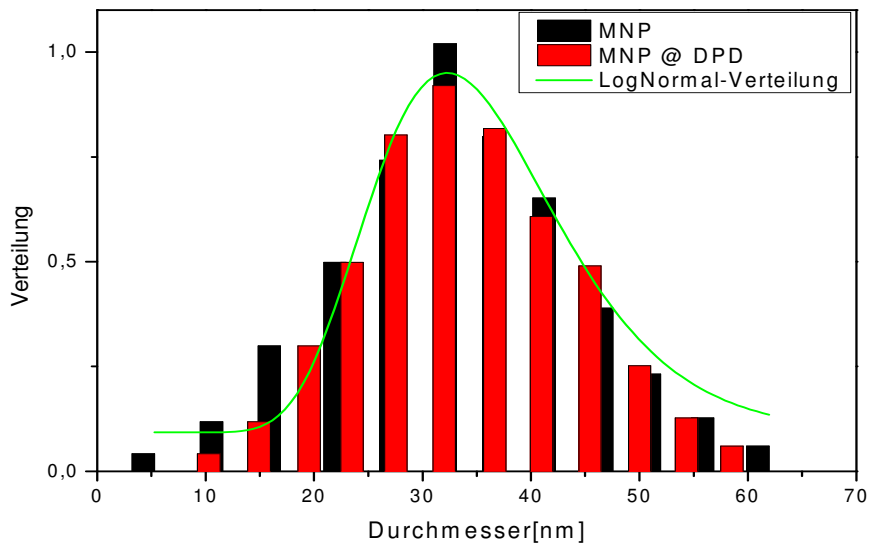


Abbildung (5.103): Hydrodynamischer Durchmesser der magnetit-Nanopartikel ohne Coating (schwarz) und mit 0,5 g DPD-Coating (rot).

Die Kristallitgröße wird mittels der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflex des 0,5 g DPD-beschichtete und -stabilisierten Nano-Magnet wie in folgende Tabelle bestimmt.

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,26	35,64	43,19	57,18	63,78
FWHM [°]	0,54	0,61	0,36	0,51	0,69
L_{vol} [nm]	16,9	15,2	26,5		
D_{vol} [nm]	22,5	20,3	35,3		
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	19,5				
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	11,2				

Tabelle (5.104): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des 0,5 g DPD-beschichtete und -stabilisierten Magnetit-Nanopartikel Nano-Magnetits.

Abbildung 5.105 präsentiert hingegen die charakteristischen Reflexe von Nano-Magnetit, welches mit DPD-beschichtet und -stabilisiert wird. Anhand der aufgenommenen Diffraktogramme wird deutlich, dass die Reflexe der beschichteten Partikel vollständig mit denen der Datenbank übereinstimmen und kristallin vorliegen. Das Vorhandensein von Fremdphasen kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Die volumengemittelte Kristallitgröße dieser Nanopartikel beläuft sich auf 11,2 nm.

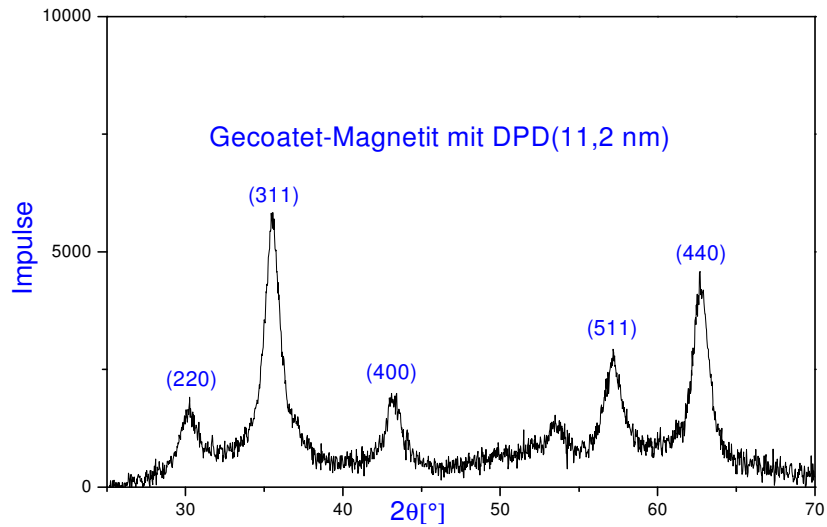


Abbildung (5.105): Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,5 g DPD; Median des Durchmessers 11,2 nm.

In Abbildung (5.106) kann man mit genauerem Vergleich alle fünf Proben deutlich sehen, dass die Stabilität von beschichtetem Nano-Magnetit mit steigendem gebundene-DPD erhöht wurde.

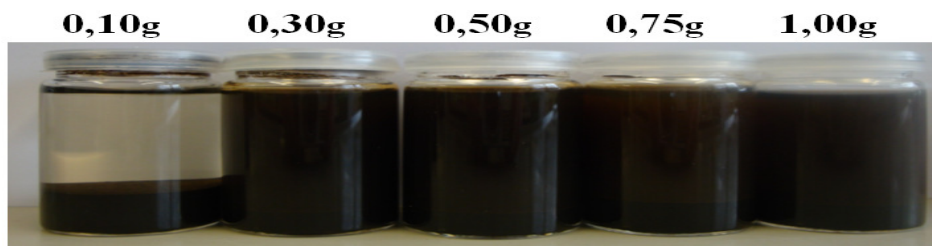


Abbildung (5.106): Bild von alle beschichtete Nano-Magnetit mit DPD nach einer Woche. Es ist deutlich klar, dass die Probe 0,1 g nicht mehr stabil nach einer Woche aber die andere Proben sind stabil.

Bei den FTIR-Messungen (siehe Abb. 5.107) erkennt man, dass das 0,5 g DPD-stabilisierte und –beschichtete Magnetit die IR-Banden des reinen DPD aufweist, d.h. dass die Magnetite mit DPD beschichtet sowie stabilisiert sind.

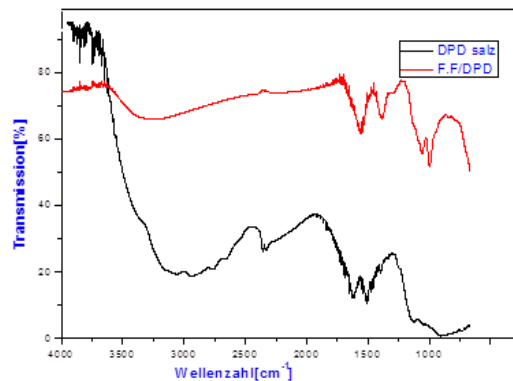


Abbildung (5.107): IR-Spektren von gecoatetem Ferrofluid im Vergleich zu DPD-Salz.

5.3.2. SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON MIT HEDP BESCHICHTETEM UND STABILISIERTEM MAGNETIT.

Das alle gewonnene HEDP-stabilisierten und -beschichtete Magnetit-Nanopartikel sind Außen der Proben 0,1 g und 0,3 g gut stabilisiert (Abbildung 5.113) und negativ geladen mit einem Zetapotential-Wert zwischen -27 mV und -35 mV, einem pH-Wert zwischen 4,96 und 5,92 sowie mit Konzentration der Dispersion im Bereich 18-20 mg/mL liegt. Dabei liegt der Anteil der gebundene DPD zwischen ca. 72 und 76 % (siehe Tabelle 5.108).

In folgender Tabelle sind alle Ansätze von HEDP-stabilisierten und -beschichteten Magnetit mit unterschiedlichen pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-HEDP und Konzentrationen von HEDP-Proben zusammengefasst:

HEDP-Proben	PH-Werte der Dispersion	Zeta-Potential (mV)	Gehalt der gebundene-HEDP (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	5,92	-34,3	72,60	18,59
0,30 g	5,86	-28,7	73,10	19,12
0,50 g	5,77	-30,6	76,13	19,34
0,75 g	5,32	-27,0	73,15	20,16
1,00 g	4,96	-34,8	74,96	20,02

Tabelle (5.108): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-DPD und Konzentrationen von alle verwendete DPD-Proben zusammengefasst.

In Abbildung (5.109) zeigt, dass Gehalt von gebundenem DPD nimmt mit steigender verwendeter DPD-Konzentration in der Suspension zu.

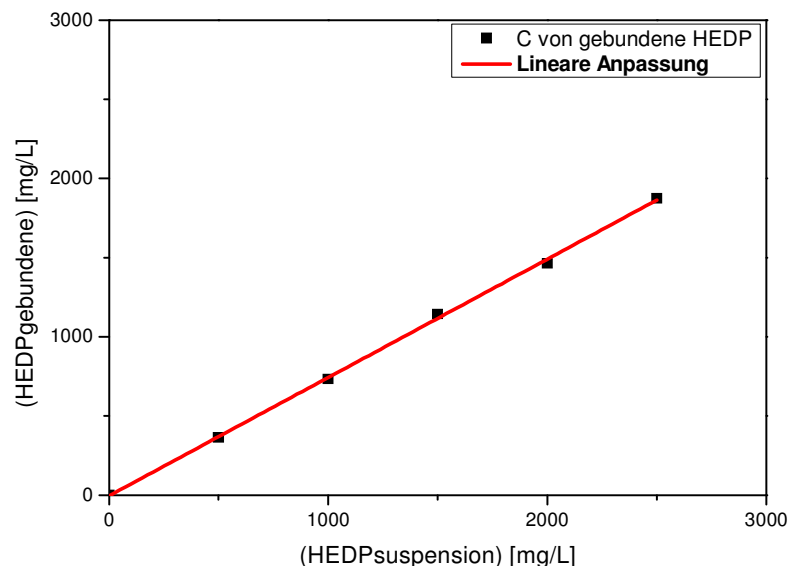


Abbildung (4.109): Adsorptionsisotherme der gebundene HEDP mit Nano-Magnetit, Die Anteile an gebundenem HEDP nimmt mit steigender HEDP-Konzentration in der Suspension zu.

Es wird nur eine Probe von 0,5 g HEDP-gebundene und –stabilisierte Nano-Magnetit mit TEM XRD, DLS und FTIR bestimmt.

Bei folgender TEM-Aufnahme dieser Probe ist ersichtlich, dass sich weder die Morphologie noch das Aggregationsverhalten der Partikel durch die Beschichtung ändert:

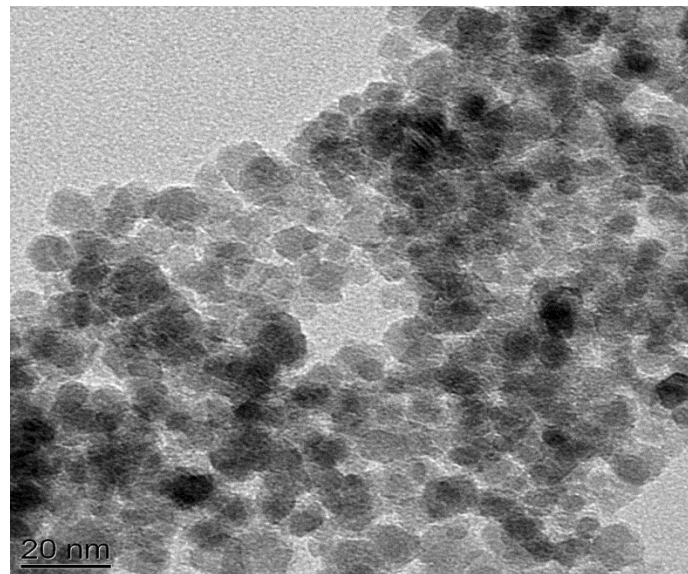


Abbildung (5.110): TEM-Aufnahme von Magnetit mit Probe 0,5 g HEDP stabilisiert und beschichtet.

Mittels Dynamischer Lichtstreuung wurde der hydrodynamische Radius der 0,5 g HEDP-gebundene und -stabilisierte Magnetit-Nanoteilchen bestimmt (siehe Abb. 5.111):

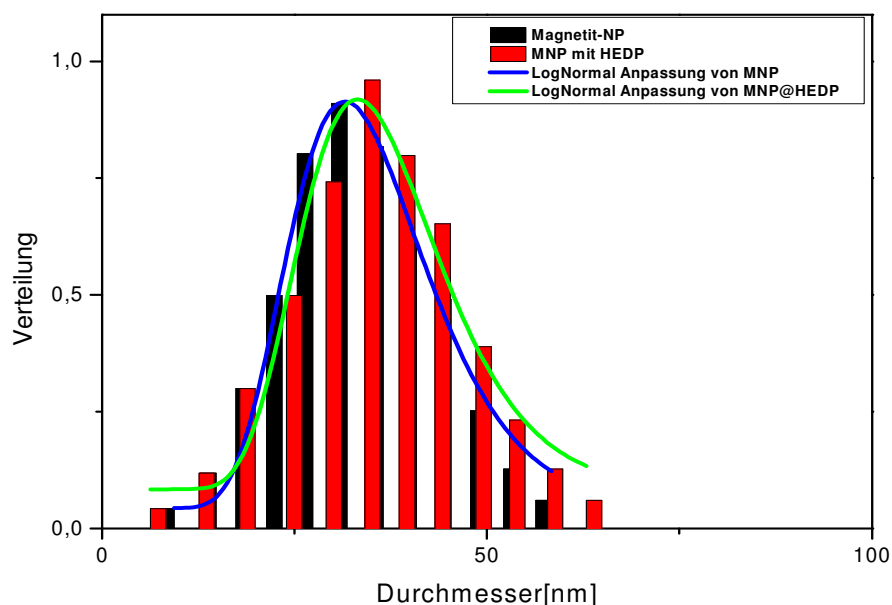


Abbildung (5.111): Hydrodynamischer Durchmesser der magnetit-Nanopartikel ohne Coating (schwarz) und mit 0,5 g HEDP-Coating (rot).

Wie aus den DLS-Ergebnissen (siehe Abb. 5.111) hervorgeht, nimmt der hydrodynamische Durchmesser nach 0,5 g HEDP-Coating zu. Die entsprechende Scherrer-Kalkulation der 0,5 g HEDP-gebundene und -stabilisierte Magnetit ist zusammenfassend in Tabelle 5.112 dargestellt.

hkl	220	311	400	511	440
2θ [°]	30,2	35,6359	43,1867	57,1738	62,7728
FWHM [°]	0,37	0,93	0,41	0,38	0,72
L_{vol} [nm]	24,7	10,0	23,2		
D_{vol} [nm]	32,9	13,3	30,9		
$\varnothing L_{vol}$ [nm]	19,3				
$\varnothing D_{vol}$ [nm]	11,0				

Tabelle (5.112): Tabellarische Zusammenfassung der Scherrer-Kalkulation für die signalintensivsten Reflexe des 0,5 g HEPD-beschichtete und -stabilisierten Magnetit-Nanopartikel Nano-Magnetits.

Mit Hilfe der XRD-Messung wird die Kristallitgröße der Probe 0,5 g HEPD bestimmt:

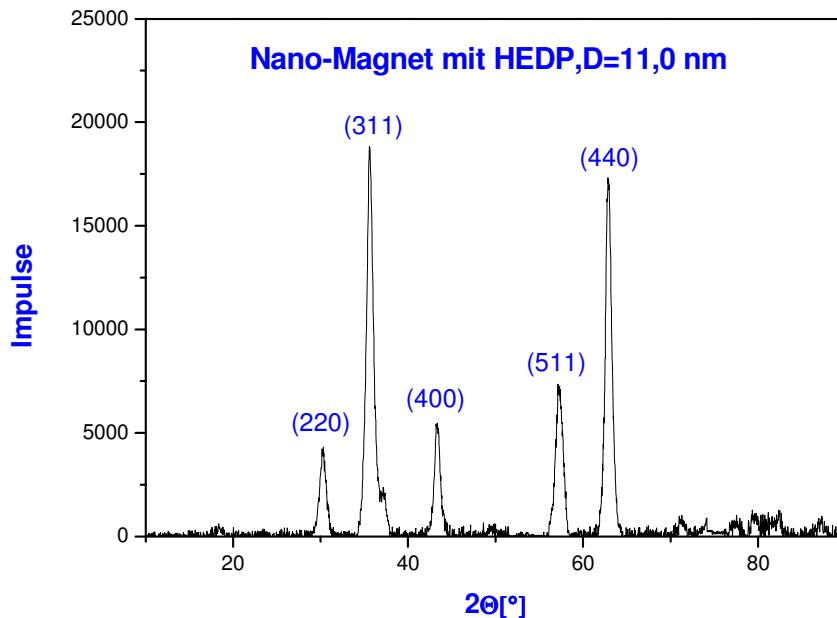


Abbildung (5.113): Röntgendiffraktogramm des Nano Magnetits gecoatet mit 0,5 g HEDP; Median des Durchmessers 11 nm.

In folgender Abbildung kann man erkennen, dass die Stabilität von beschichtetem Nano-Magnetit mit steigendem gebundene-HEDP erhöht wurde:



Abbildung (5.114): Bild von allen beschichteten Nano-Magnetit mit HEDP nach einer Woche. Es ist deutlich klar, dass die Stabilität mit steigende HEDP-Gehalt erhöht.

Mit Hilfe den FTIR-Messungen (Abbildung 5.115) lässt sich erkennen, dass das 0,5 g HEDP -stabilisierte und -beschichtete Magnetit die IR-Banden des reinen HEDP aufweist, d.h. dass die Magnetit mit HEDP beschichtet sind.

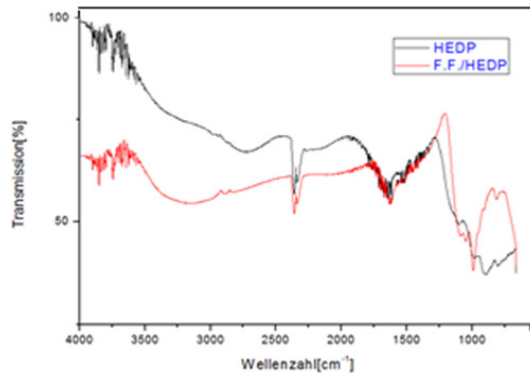


Abbildung (5.115): IR-Spektren von gecoatetem Ferrofluid mit 0,5 g HEDP im Vergleich zu HEDP-Salz.

5.3.3 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON BESCHICHTETEM UND STABILISIERTEM MAGNETIT MIT MDP.

Die stabilisierten und beschichteten -Magnetit mit MDP sind gut stabilisiert (Abbildung 5.116) und negativ geladen mit einem Zetapotential-Wert zwischen -33 mV und -44 mV, einem pH-Wert zwischen 4,91 und 5,41. Dabei legen die Konzentrationen der Dispersion im Bereich 18-21 mg/mL sowie der Anteil der gebundene DPD zwischen ca. 77 und 82 % (siehe Tabelle 5.115).

In folgende Bild von MDP-beschichtet MNP erkennt man, dass die Proben nach einer Woche stabilisiert sind:

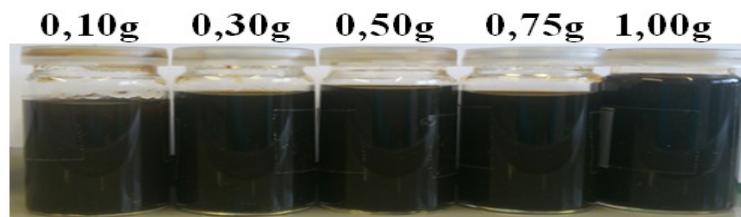


Abbildung (5.116): Bild von alle beschichtete Nano-Magnetit mit MDP nach einer Woche. Es ist deutlich klar, dass die alle Proben von MDP mit steigende MDP-Gehalt (Anteil) stabil sind.

Die folgende Ansätze ergibt einen MDP-stabilisierten und -beschichteten Magnetit mit unterschiedlichen pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-MDP und Konzentrationen von MDP-Proben wie in folgende Tabelle zusammengefasst:

MDP-Proben	PH-Werte der Dispersion	Zeta-Potential (mV)	Gehalt der gebundene-MDP (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	5,41	-44,1	81,91	18,96
0,30 g	5,29	-42,3	81,12	19,75
0,50 g	5,13	-39,5	80,90	19,87
0,75 g	5,01	-33,6	79,10	20,01
1,00 g	4,91	-37,4	77,40	20,62

Tabelle (5.117): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-MDP und Konzentrationen von alle verwendete MDP-Proben zusammengefasst.

In folgende Abbildung kann man deutlich sehen, dass Gehalt von gebundenem MDP nimmt mit steigender verwendeter MDP-Konzentration in der Suspension zu.

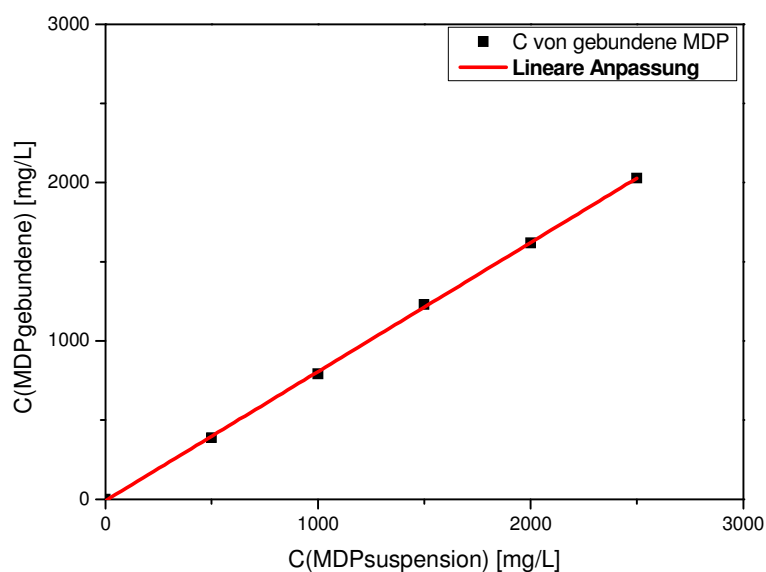


Abbildung (5.118): Adsorptionsisotherme der gebundene MDP mit Nano-Magnetit, Die Konzentration an gebundenem MDP nimmt mit steigender MDP-Konzentration in der Suspension zu.

Abbildung 5.119 zeigt ein FT-IR-Spektrum von 0,5 g MDP -stabilisierte und -beschichtete Magnetit.

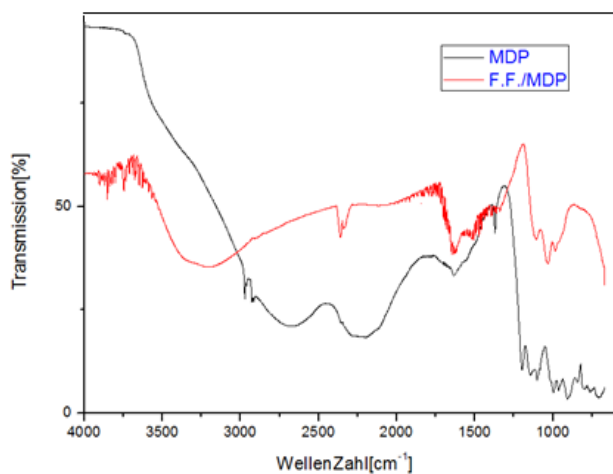


Abbildung (5.119): IR-Spektren von gecoatetem Ferrofluid mit 0,5 g MDP im Vergleich zu MDP-Salz.

In Abbildung (5.120) ist die Verteilung des hydrodynamischen Durchmessers der Nano-Magnet sowie 0,5 g MDP-stabilisierte und -beschichtete Nano-Magnet mittels Dynamischer Lichtstreuung aufgezeigt:

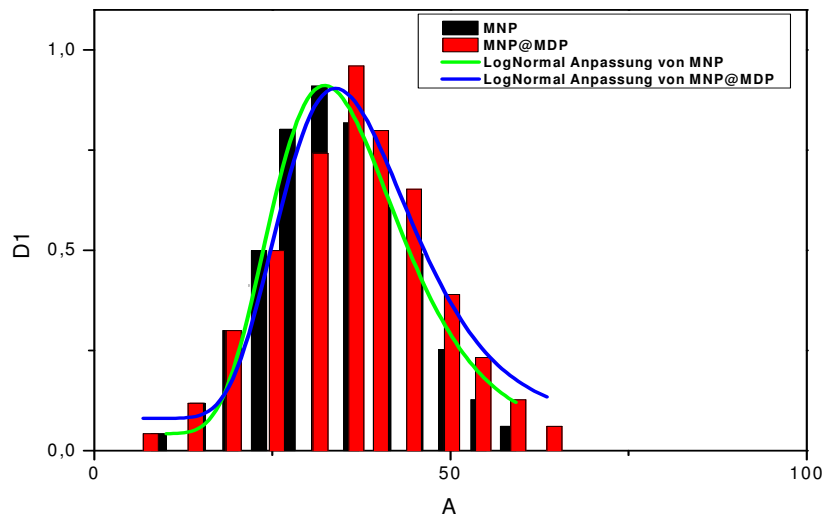


Abbildung (5.120): Hydrodynamischer Durchmesser der magnetit-Nanopartikel ohne Coating (rot) und mit 0,5 g MDP-Coating (schwarz).

Zur Charakterisierung der Morphologie werden TEM-Aufnahmen angefertigt. Diese Aufnahmen zeigt die Probe 0,5 g MDP-stabilisierte und -beschichteten Nano-Magnetit mit enger Partikel-Verteilung.

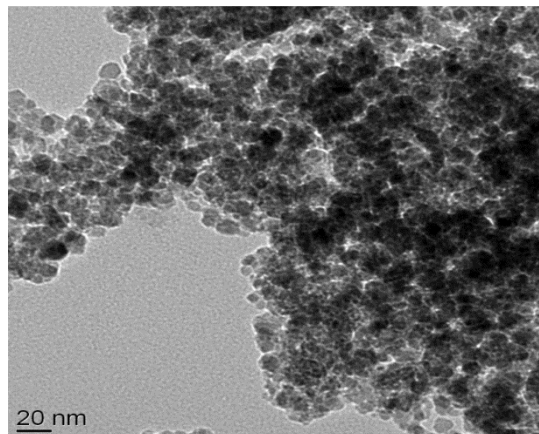


Abbildung (5.121): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,5 g MDP-Coating.

5.3.4 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON MIT ALENDRONSÄURE BESCHICHTETEM UND STABILISIERTEM MAGNETIT.

Die folgende Ansätze ergeben einen AL-stabilisierten und -beschichteten Magnetit mit unterschiedlichen pH-Werte (von 5,16 bis 6,19), Zeta-Potential (von -29,1 mV bis -33,4 mV), Gehalt(Anteil) der gebundene- AL (von 60,20 bis 63,20) und Konzentrationen von AL - Proben (von 18,63 bis 20,47) wie in folgende Tabelle zusammengefasst:

Alendronsäure-Proben	PH-Werte der Dispersion	Zeta-Potential (mV)	Gehalt der gebundene-Alen. (%)	Konzentration der Dispersion (mg.mL ⁻¹)
0,10 g	6,19	-31,2	60,20	18,63
0,30 g	5,93	-29,1	61,40	19,13
0,50 g	5,78	-31,1	63,20	20,21
0,75 g	5,42	-32,2	61,80	20,47
1,00 g	5,16	-33,4	62,08	20,36

Abbildung (5.122): pH-Werte, Zeta-Potential, Gehalt (Anteil) der gebundene-AL und Konzentrationen von alle verwendete AL-Proben zusammengefasst.

In Abb. 5.123 sieht man, dass die Konzentration an gebundenem AL mit steigender AL-Konzentration in der Suspension zunimmt.

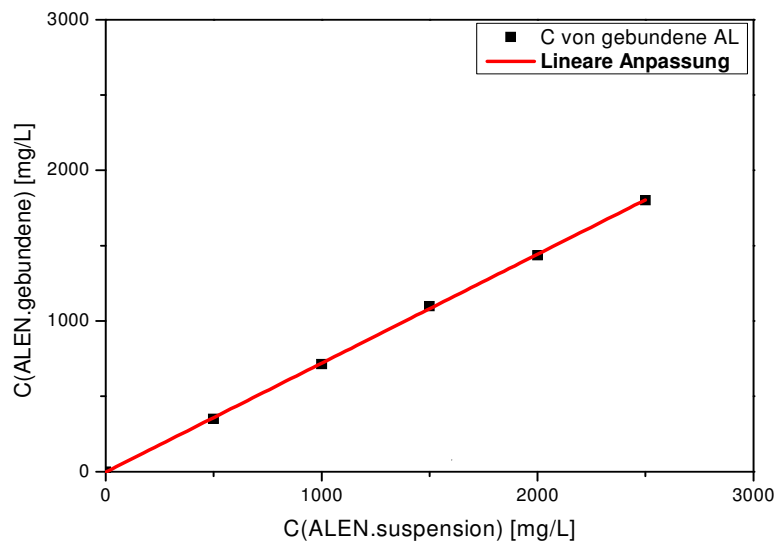


Abbildung (5.123): Adsorptionsisotherme der gebundene AL mit Nano-Magnetit, Die Konzentration an gebundenem AL nimmt mit steigender AL-Konzentration in der Suspension zu.

In Abbildung 5.124 sind TEM-Aufnahmen von AL-stabilisierte und -beschichteten Nano-Magnetit angefertigt. Diese Aufnahmen zeigen auch wie bei anderem BP -stabilisierte und -beschichteten Nano-Magnetit mit enger Partikel-Verteilung.

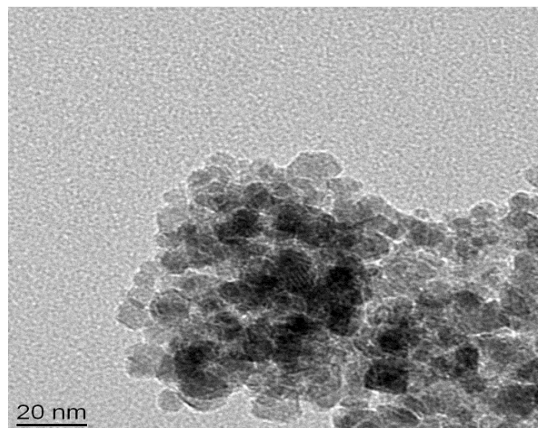


Abbildung (5.124): TEM-Aufnahme- Magnetit mit 0,5 g AL-Coating.

Bei Darstellung der Größenverteilungskurve von 0,5 g AL-stabilisierte und -beschichteten Nano-Magnetit (Abbildung 5.125) wird hydrodynamischen Durchmesser von AL-stabilisierte und -beschichteten Nano-Magnetit ($D_{Hydro} = 34.5 \text{ nm}$) ist größer als hydrodynamischen Durchmesser von Nano-Magnetit ($D_{Hydro} = 32.1 \text{ nm}$).

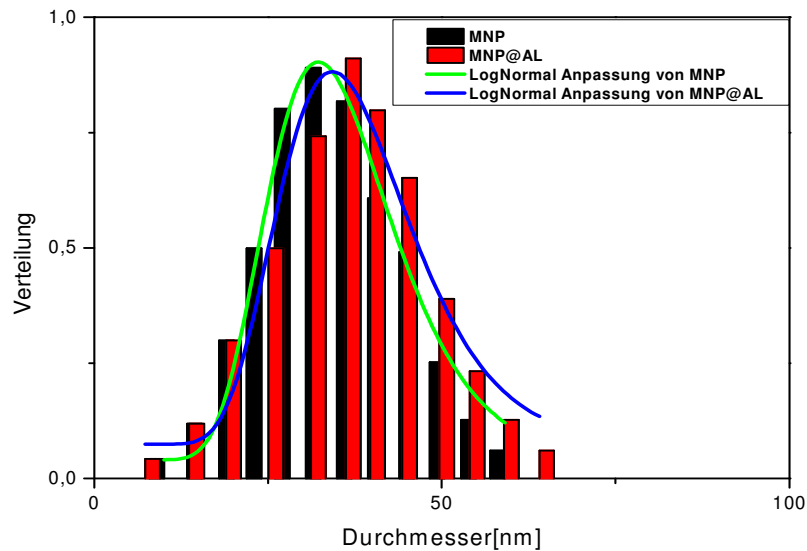


Abbildung (5.125): Hydrodynamischer Durchmesser der magnetit-Nanopartikel ohne Coating (schwarz) und mit AL-Coating (rot).

Es geht aus den IR-Messungen (siehe Abb. 5.126) hervor, dass das 0,5 g AL-stabilisierte und -beschichtete Magnetit die IR-Banden des reinen AL aufweist, d.h. dass die Magnetite mit AL beschichtet sind.

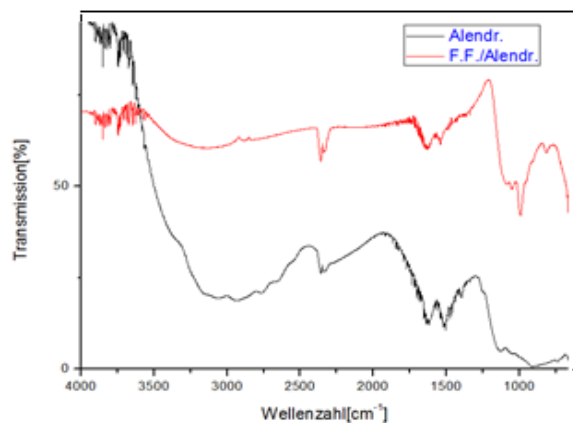


Abbildung (5.126): Darstellung eines FT-IR-Spektrums von 0,5 g AL-beschichtetem Magnetit.

5.4 Mechanismen der Verbindungsbildung aus Bisphosphonat und Magnetit in einem wässrigen Medium.

Im Vergleich der Strukturformeln von MDP und DPD (Abb. 5.6) sieht man deutlich, dass die die beiden MDP ein Phosphat-Gruppe und DPD Phosphat-Gruppen sowie Carboxyl-Gruppe enthält.

In folgender Tabelle wird der Gehalt(Anteil) der gebundene -MDP, -DPD, -HEDP und-AL mit passenden verwendeten Proben zusammengefasst:

Proben	Gehalt der gebundene-MDP (%)	Gehalt der gebundene-DPD (%)	Gehalt der gebundene-HEDP (%)	Gehalt der gebundene-AL (%)
0,10 g	81,91	82,20	72,60	60,20
0,30 g	81,12	82,80	73,10	61,40
0,50 g	80,90	79,26	76,13	63,20
0,75 g	79,10	79,45	73,15	61,80
1,00 g	77,40	78,76	74,96	62,08

Tabelle (5.127):Vergleich der Gehalt von gebundenen -MDP , -DPD, -HEDP und -AL mit Nano-Magnetit.Es ist klar,dass die Gehalt von beide MDP und DPD Bisphosphonat-Arten mit passenden verwendeten Proben fast gleich sind.Im gesegast sind die Bindungsgehalt der HEDP und AL weniger.

Aufgrund der ähnlichen Bindungsfähigkeit der MDP und DPD mit MNP lässt vermuten, dass die funktionelle Gruppe an die der MNP-Oberfläche im Falle der MDP sowie der DPD Phosphat-Gruppen und bei Alendronsäure die primäre Amino-Gruppe gebunden werden kann. (siehe Abb. 5.128)

Daher kann man hoch wahrscheinlichste Mechanismus der Bindung von verwendete BP mit Nano-Magnetit in folgende Abbildung schematisch dargestellt:

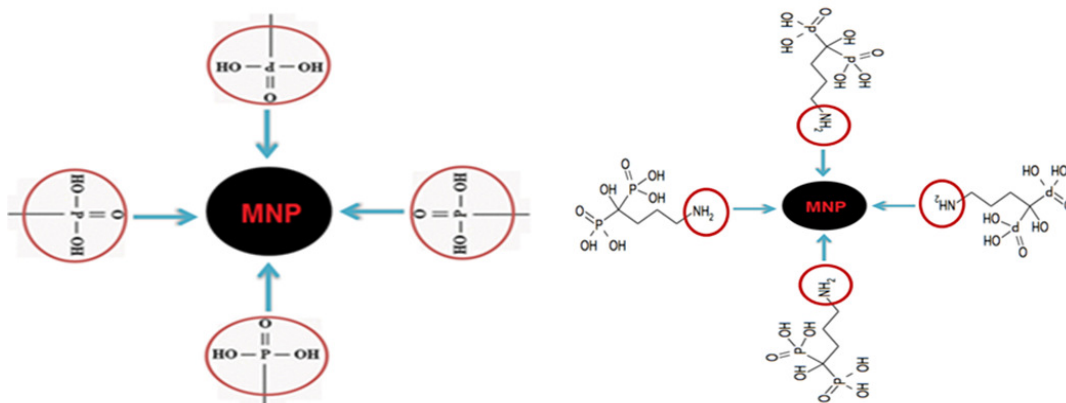


Tabelle (5.128): Geschätzte Mechanismus der Bindung von Phosphat-Gruppe der DPD,HEDP, MDP (links) und AL (rechts) mit magnetische Nanopartikel ist schematisch dargestellt

5.5 Abschließende ZUSAMMENFASSUNG :

Das Ziel der Arbeit ist die Biofunktionalisierung magnetischer Nanopartikel. Dabei wurden zuerst stabilisierte Ferrofluide synthetisiert und dann diese Ferrofluide mit BP (hier DPD, HEDP, MDP und AL) beschichtet. Auf Grund der Bindungsfähigkeit des BP an Apatite, wird der gecoatete Magnetit mit BP als Kontrastmittel in bildgebende Verfahren zum Einsatz in der medizinischen Diagnostik verwendet.

Zur Beschichtung des Nano-Magnetit mit verwendete BP wurden hauptsächlich zwei Methoden angewandt: Stabilisierung mit Natriumcitrat dann Beschichtung mit BP und direkte Stabilisierung mit BP statt Natriumcitrat.

Bei erster Methode wurde Protonierung der Partikeloberfläche der Ferrofluid mit Nitrat-Ionen erfolgt. Diese Partikeloberfläche wurde mit Hilfe der Verwendung von Citrat-Ionen bei pH-Wert von 7 stabilisiert.

Alle dargestellten Citrat-stabilisierte BP-beschichtete Magnetite in Kapitel 5 können mit Hilfe beschriebenen Synthesen hergestellt werden. Nach der erfolgten Synthese der Beschichtung werden Bindungsgehalt von verwendetem BP an Nano-Magnetit wie in Abbildung 5.7 bestimmt.

Nach erfolgreicher Beschichtung der Fe_3O_4 -MNP mit dem verwendete BP (DPD, HEDP, MDP und AL) kann man erkennen, dass die beschichteten Nano-Magnetite über einen Zeitraum von 3 Monaten stabil und angebonden sind. Dabei wurde dieser Anbindung von aller Probe der beschichtete Nano-magnetit mit DPD, MDP, HEDP und AL mit sehr hohem Bindungsgehalt (zwischen 93- 99 %) erfolgt. Tabellen 5.29, 5.52, 5.75 und 5.98. Darüber hinaus zum Überprüfen, ob die BP an die MNP-Oberfläche adsorbiert, wird durch FT-IR-Spektroskopie vorgenommen. Alle dazugehörige Spektrum von beschichteten Partikeln ist in FTIR-Abbildungen Kapital 5 veranschaulicht.

Die erfolgreiche Anbindung des verwendeten BP an Citrat-stabilisierte Nano-Magnetite wird mittels Phosphat-Gruppe von BP mit magnetischem Nanoteilchen realisiert Abb.5.126. Die Morphologie der mit BP beschichteten Partikel wird anhand von TEM-Aufnahmen charakterisiert (alle TEM-Bilder in Kapital 5). Dabei zeigen TEM-Aufnahmen deutlich, dass die Nano-Magnetite der mit verwendeten BP beschichtet wurden. Zusätzlich zeigte eine enge Größenverteilung aber leicht zur Agglomeration.

Man kann mittels Adsorptionsisotherme der gebundene BP mit Nano-Magnetit erkennen, dass die Konzentration an gebundenem BP mit steigender BP -Konzentration in der Suspension zugenommen ist. Im Vergleich der Zeta-Potential der Citrat-stabilisierte BP -beschichtete Magnetite zu einander erkennt man deutlich, dass die keinen großen Unterschied haben. (Abb. 5.30, 5.53, 5.76 und 5.99). Daher soll die Ausbeute an gebundenen Liganden bei Funktionalisierung von magnetischen Nanopartikeln mit BP durch eine Erhöhung der eingesetzten Menge an Bioliganden verbessert werden.

Bei XRD-Messungen der charakteristischen Reflexe von MNP, welches mit verwendetem BP beschichtet oder nicht beschichtet wird. Anhand der aufgenommenen Diffraktogramme wurde deutlich, dass die Reflexe den beschichteten sowie unbeschichtete Nano-Partikel vollständig mit denen der Datenbank übereinstimmen und kristallin vorliegen.

Bei zweiter Methode wurde Stabilisierung und Beschichtung der MNP mit Bisphosphonat untersucht. Diese funktionalisierte magnetische Nanopartikeln (Im Fall DPD 0,3; 0,50; 0,75 und 1,0 und bei HEDP nur Proben 0,50; 0,75 und 1,0) war über 3 Monaten stabil.

Auf Grund der thermischen Beständigkeit erfolgt die Oberflächenmodifizierung der MNP mit Bisphosphonatn unmittelbar nach dem Fällungsprozess, d. h. ohne vorherige Stabilisierung mit Citrat-Ionen. Die erfolgreiche Stabilisierung sowie Beschichtung der MNP mit verwendeten BP wird bei allen Proben realisiert. Dabei zu analysieren, wird FT-IR-Spektroskopie zu Hilfe genommen. Unter Einbeziehen der dargestellten FT-IR-Spektren kann die erfolgreiche Anbindung des BPs an Nano-Magnetit postuliert werden. Beide Spektren der funktionalisierten Partikel weisen die signifikanten Absorptionsbande der entsprechenden Bindungen auf. Zusätzlich erkennt man mittels TEM-Bilder der BP-

beschichteten MNP deutlich, dass sowohl die Ferrofluide ohne Coating als auch mit DPD Coating agglomeriert sind. (s. Ab. FT-IR-Spektren und TEM-Aufnahmen in Kapitel 5) Aufgrund Verwendung DPD, HEDP, MDP und AL zur Stabilisierung anstatt Eisen-Nitrat und Eisen(II)-Chlorid in zweite Teil der Fällungsmethode wird die Bindungsgehalt der BP-stabilisierten und -beschichteten Nano-Magnet sowie Konzentration der Dispersion (ca. 18-20 mg/mL) im Vergleich zu Citrat-stabilisierten BP-beschichteten Nano-Magnet (ca. 20-30 mg/mL) weniger gewonnen.

Ein Vergleich der Zeta-Potential und pH-Werten von Citrat-stabilisierten BP-beschichteten MNP zu BP-stabilisierten und -beschichteten MNP lässt erkennen, dass die beiden Proben keinen klaren Unterschied haben. Dabei erkennt man in XRD-Messungen von allen Proben der beiden Beschichtungsmethoden, dass der Median des Durchmessers alle Proben von ca. 6-12 nm und ihre signalintensivsten Reflexen (220), (311), (400), (511), (440) sind. So zeigt zum Beispiel die Charakterisierung der Partikel mittels DLS, dass der hydrodynamische Durchmesser von DPD-, DPD-, MDP- und HEDP-beschichteten Partikeln von beiden Methoden nach der Funktionalisierung mit MNP ca. eins bis 6 nm angestiegen ist. Eine mögliche Ursache kann in der unterschiedlich Agglomerationsgrad liegen, die einen Einfluss auf die Größe der beschichteten-MNP hat. Hingegen weisen die alle BP-beschichteten Partikeldispersionen einen pH-Wert von ca. 5-6 auf, der für medizinische Anwendungen erforderlich sind.

Abschließend lässt sich sagen, dass Citrat-stabilisierten BP-beschichteten MNP sowie BP-stabilisierten und -beschichteten MNP ein großes Potential als Kontrastmittel in bildgebende Verfahren zum Einsatz in der medizinischen Diagnostik aufweisen. Jedoch müssen noch Versuche zur Optimierung der funktionalisierten Partikel durchgeführt werden, um die Bindungsgehalt der Bisphosphonat mit MNP sowie die Monodispersität der magnetischen Nanopartikel zu verbessern.

6. Goldkolloide

6.1.Synthese der Goldkolloide

Zur Herstellung der Gold-Kolloide wurden Tannin und/oder Natrium-Citrat angewandt. Bei dieser Bottom-up-Methode wird folgendes benötigt:

- Metallsalz
- Reduktionsmittel
- Dispersionsmittel
- Stabilisator

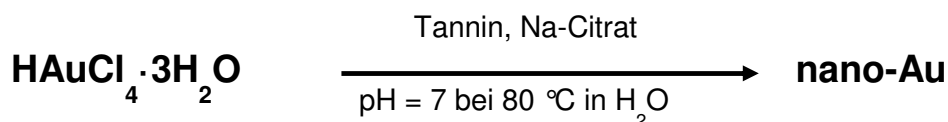
6.1.1. Au-Kolloide mit Tannin und Natrium-Citrat im wässrigen Medium

Zur Herstellung von Goldnanoteilchen wurde eine Methode von Turkevich vorgeschlagen. Hierbei werden die Nanoteilchen mit Natriumcitrat stabilisiert.

Diese Synthesemethode verwendet ein Gemisch aus Tannin und Citrat als Reduktionsmittel und Stabilisator in wässriger Lösung. Die Größe der Teilchen hängt von dem Verhältnis von Tannin zu Citrat ab. In den meisten Fällen entstehen große Teilchen (zwischen 5 und 50 nm) verschiedener Morphologie und mit einer breiten Größenverteilung.

Bei Verwendung eines schnellen Reduktionsmittels, wie Tannin, ergibt eine große Anzahl von Keimen, deren Bildung fast die gesamte eingesetzte Au^{3+} Menge bzw. Ag^+ Menge bei Herstellung von Silberkolloiden verbraucht, so dass nur wenig Material für das weitere Wachstum übrig bleibt.

Zur Herstellung unterschiedlicher Morphologien von Gold-Kolloiden wurde wie folgt vorgegangen:



Da das Kolloid mit einem geringen Anteil an Feststoff sehr verdünnt war, konnten alle Proben mit Röntgenmethoden nicht untersucht werden. Das nach anschließendem Trocknen erhaltene Pulver war für eine Messung nicht ausreichend.

6.1.1.1. Herstellung der verschiedenen Größen und Form von Au-Kolloide

Au-NP- Probe 1: Au-Kolloide mit Durchmesser von ca. 5 nm

Chemikalien:

- HAuCl_4 –Lösung [5g $\text{H}(\text{AuCl}_4) \cdot 3\text{H}_2\text{O} / 100\text{g H}_2\text{O}$]
- Tannin (0,25%)
- Natrium-Citrat(0,20%)

Vorgehensweise:

Es wurden 0,65 mL Natrium-Citrat-Lösung und 0,65 mL Tannin-Lösung in 50 mL Millipore-Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zum Sieden erhitzt, dann wurden zwei Tröpfchen (0,10 mL) HAuCl_4 -Lösung zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (5 Minuten). Es bildete sich eine stabilisierte rote kolloidale Dispersion mit pH-Wert von 4,3 (siehe Abb. 6.1).

Mit Hilfe der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) wurde die Größe (ca. 5 nm) der Teilchen untersucht:

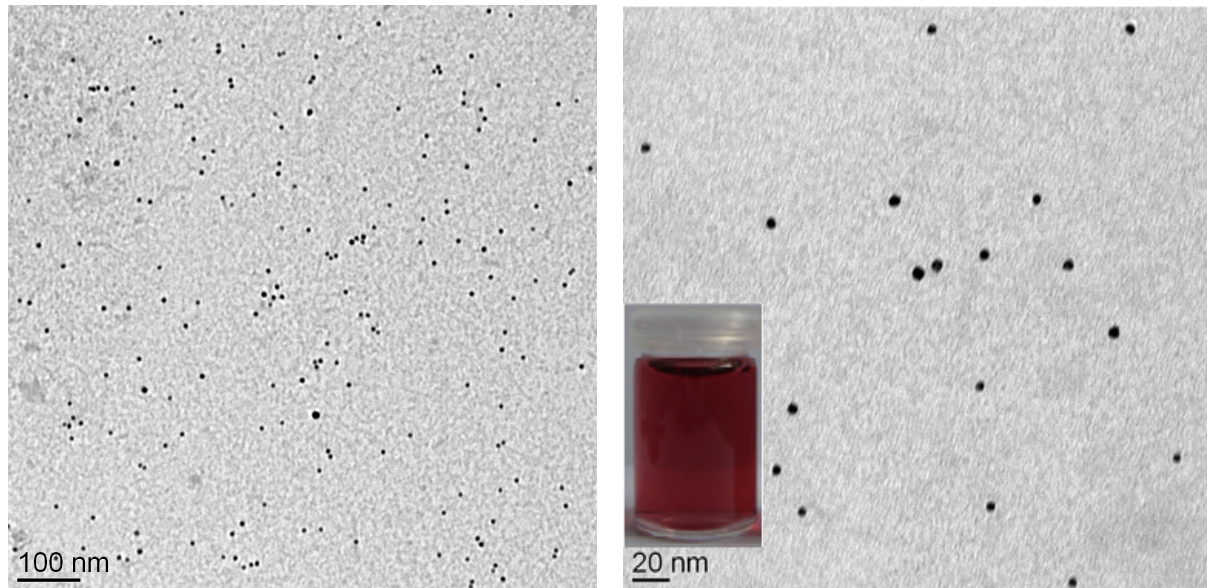


Abbildung (6.1):TEM-Aufnahme von hergestellten Gold-Nanopartikeln.

In der Abbildung 6.2 zeigt UV/Vis-Spektrum (links) und das Ergebnis einer DLS-Messung (rechts) von Natriumcitrat-stabilisierten Gold-Kolloiden:

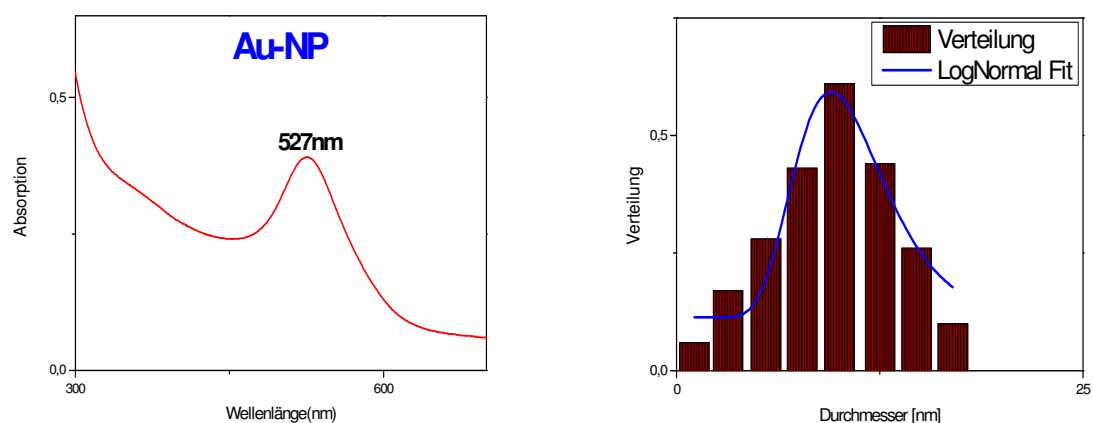


Abbildung (6.2): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten Au-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 8 nm. (links) UV/VIS-Spektren von hergestellten Citrat-stabilisierten Au-Nanopartikel, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 527 nm.

Au-NP- Probe 2: Au-Kolloide mit Durchmesser von 25 -40 nm

Bei Probe 2 werden Au-NP mit anderer Größe und Form mit (0,65 mL) Natrium-Citrat- sowie (0,65 mL)Tannin-Lösung und 0,20 mL HAuCl₄-Lösung von hergestellt.

Verwendete Chemikalien:

1. Lösung: HAuCl₄-Lösung[5g H(AuCl₄)·3H₂O/100g H₂O]
2. Lösung: Tannin (0,25%)
3. Lösung: Natrium-Citrat(0,20%)

Vorgehensweise:

Es wurden 0,65 mL Natrium-Citrat-Lösung und 0,65 mL Tannin-Lösung in 50 mL Millipore-Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zum Sieden erhitzt, dann wurden 0,2 mL HAuCl₄ -Lösung zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (5 Minuten). Es bildete sich eine rote kolloidale Dispersion aus Teilchen mit einem Durchmesser von 25-40 nm, aber verschiedenen Formen.

Im TEM-Bild der Probe sind die hergestellten Gold-Nanopartikel mit einer sehr guten Größenverteilung und unterschiedlicher Form und Größe (eckig und sphärisch) deutlich zu sehen (siehe Abb. 6.3).

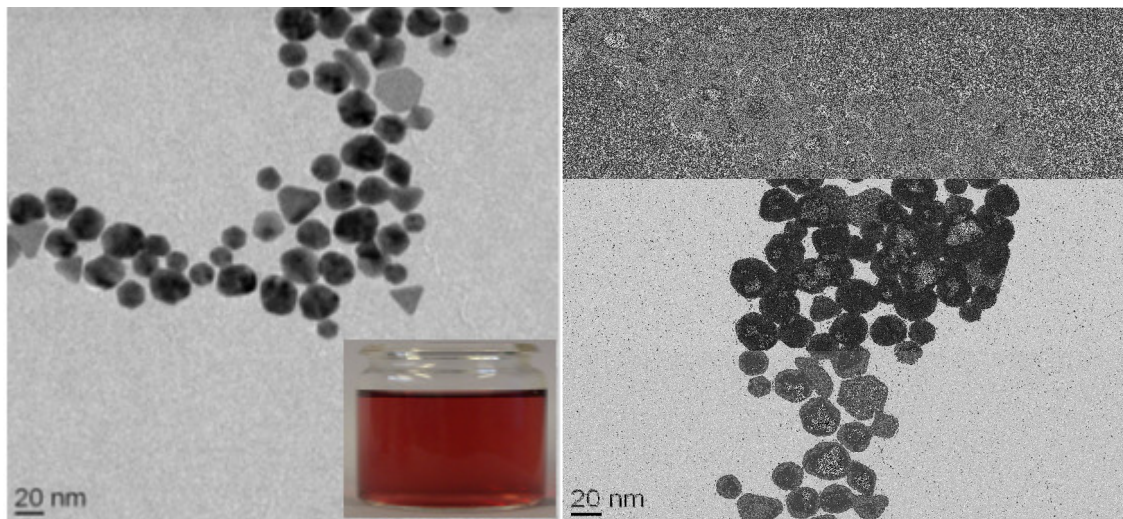


Abbildung (6.3): TEM-Bilder von hergestellten Gold-Nanopartikeln mit einer sehr guten Größenverteilung und unterschiedliche Form und Größe; die Größe ca. 25-40 nm. Die Dispersion-Farbe (linke Bild): weinrot.

Im Spektralbereich des UV/Vis bei ca. 526 nm erfolgt eine Absorption, die für die Plasmonenresonanz von Natriumcitrat-stabilisierten Gold-Nanopartikel charakteristisch ist, siehe Abbildung 6.4 (links). Die zugehörige Größenverteilung der Teilchen, mittels DLS-Messung bestimmt, ist in der folgenden Abbildung 6.4 (rechts) gezeigt:

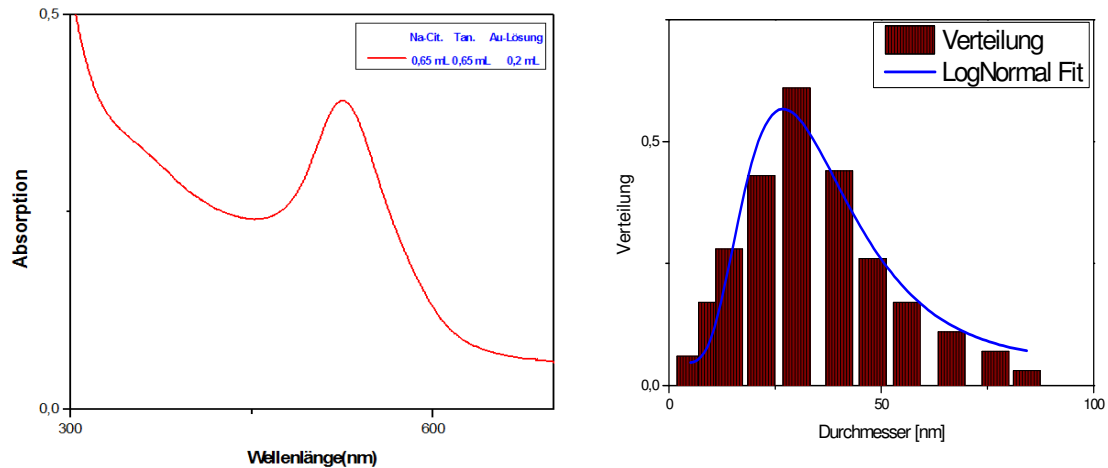


Abbildung (6.4): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierten Au-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 31,2 nm. (links) UV/VIS-Spektren, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 526,2 nm.

Als Reduktionsmittel wurde Tannin bei den Synthesen von Proben 1 und 2 verwendet. Je nach Reduktionsmittel und Synthesebedingungen können verschiedene Teilchengrößen und Formen hergestellt werden.

Man kann im Vergleich beider Proben 1 und 2 deutlich sehen, dass die Gold-Nanopartikel mit steigender Gold-Konzentration größer, aber die Partikelgrößenverteilung enger wurden.

6.1.1.2. Herstellung Au-Kolloide ohne Na-Citrat : Probe 3

Diese Synthesemethode wurde von mir mit Tannin als Reduktionsmittel ohne Stabilisator verwendet, um Gold-Nanopartikel mit unterschiedlicher Morphologie und Größe herzustellen.

Chemikalien:

- HAuCl_4 -Lösung [5g $\text{H}(\text{AuCl}_4) \cdot 3\text{H}_2\text{O}/100\text{g H}_2\text{O}$]
- Tannin (0,25%)

Vorgehensweise:

Es wurden 0,65 mL Tannin-Lösung in 50 mL Millipore-Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zum Sieden erhitzt, dann wurden zwei Tröpfchen (0,10 mL) HAuCl_4 -Lösung zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (5 Minuten). Es bildete sich eine stabilisierte rote kolloidale Dispersion mit einem pH-Wert von 4,3 (siehe Abb. 6.5).

Aus folgenden TEM-Aufnahmen ist ersichtlich, dass die Nanopartikel mit enger Größenverteilung und sehr geringem Agglomerationsgrad mit sphärischer Form gewachsen sind.

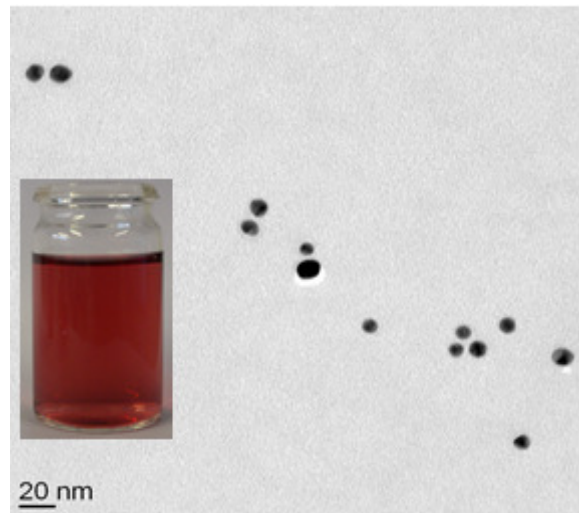
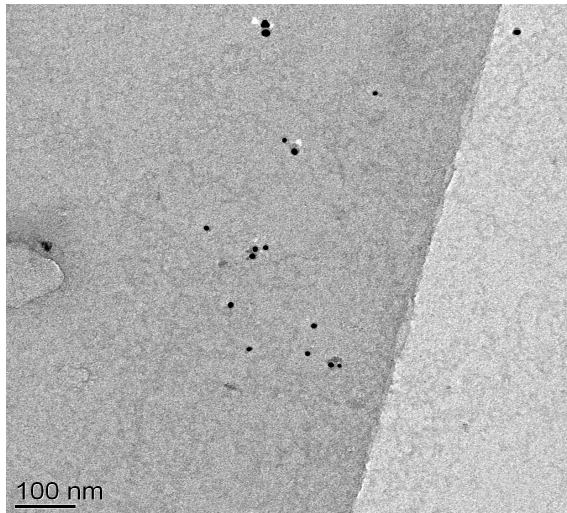


Abbildung (6.5): TEM-Aufnahme von der sphärische Teilchen von hergestellten Gold-Nanopartikeln; die Größe ca. 8-15 nm. Die Dispersion-Farbe (rechtes Bild): weinrot.

Die folgende Abbildung zeigt das UV/Vis-Spektrum (links) und das Ergebnis der DLS-Messung (rechts) von entstandenen Goldkolloiden:

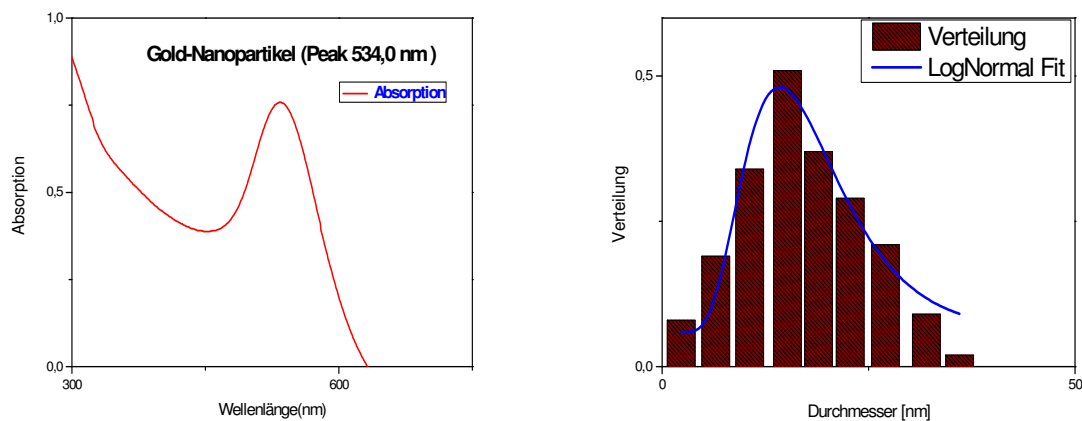


Abbildung (6.6): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Au-Nanopartikel ohne Stabilisator mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 11 nm. (links) UV/VIS-Spektren, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 534 nm.

Man bemerkt: bei Verwendung von Tannin und Natrium-Citrat (Probe Au-Kolloide 1) im Vergleich zur Verwendung nur von Tannin (Probe Au-Kolloide 3), dass die gewachsene Nanopartikeln der Probe 1 eine größere Anzahl von Keimen als die Probe 3 enthält. Dabei sind in beiden Fällen die entstandenen Nanopartikel kugelförmig, und alle Dispersionen hängen stark von dem verwendeten Tannin ab.

6.2. Beschichtung der Au-Kolloide mit Kurkumin:

Es wird eine 1M-Kurkumin-Lösung aus 0,01 g Kurkumin in 10 mL Ethanol frisch vorbereitet, um die Goldkolloide zu beschichten.

Probe 4:

In diesem Versuch wird das hergestellte Gold-Kolloid von Probe 1 mit frischem Kurkumin beschichtet und die beschichtete Probe wird mit Hilfe der TEM-Aufnahme, UV/Vis und DLS-Messung charakterisiert.

Vorgehensweise:

Es wird 2 mL frische Kurkumin-Lösung zu 25 mL Golddispersion von Versuch 1 zugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Farbe bleibt weinrot, aber die Lösungsdichte erhöht sich.

Im Vergleich zu dem Citrat-stabilisierte Goldteilchen von Probe 1 sind diese mit Kurkumin gut beschichtet und nicht mehr gleichmäßig und kugelförmig, sondern haben verschiedene Formen und Größen, z.B. Kugel-, hexagonale und dreieckige Form mit Durchmessern zwischen 15-35 nm. Das gewonnene mit Kurkumin beschichtete Goldkolloid ist negativ geladen mit einem Zeta-Potential-Wert von ca. -34,8 mV und für mehr als einen Monat stabilisiert.

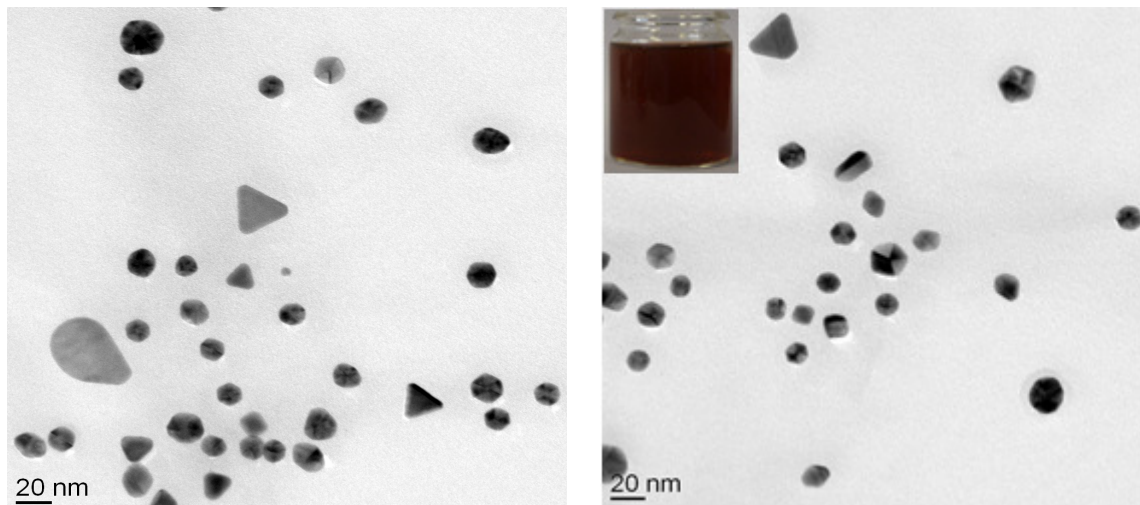


Abbildung (6.7): TEM-Bilder von unterschiedlichen Form und Größe von hergestellten Gold-Nanopartikeln; die Größe ca. 15-35 nm. Die Farbe von Kurkumin-beschichtetem AU-NP wie in das rechte Bild ist ein bräunliches rotes Kolloid.

Die folgende Abbildung zeigt das UV/Vis-Spektrum (links) und das Ergebnis einer DLS-Messung (rechts) von Kurkumin-beschichteten Gold-Kolloiden:

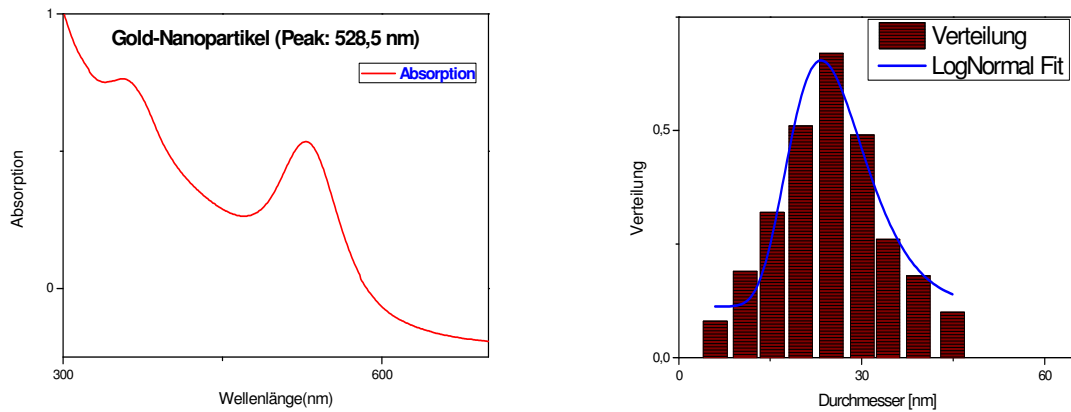


Abbildung (6.8): (rechts)Hydrodynamischer Durchmesser von mit Kurkumin beschichteten Au-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 22,4 nm. (links) UV/VIS-Spektren, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 528,5 nm.

Im Spektralbereich der UV/Vis-Messung bei ca. 427 nm erfolgt eine Absorption, die für die Absorption von reinem Kurkumin charakteristisch ist.

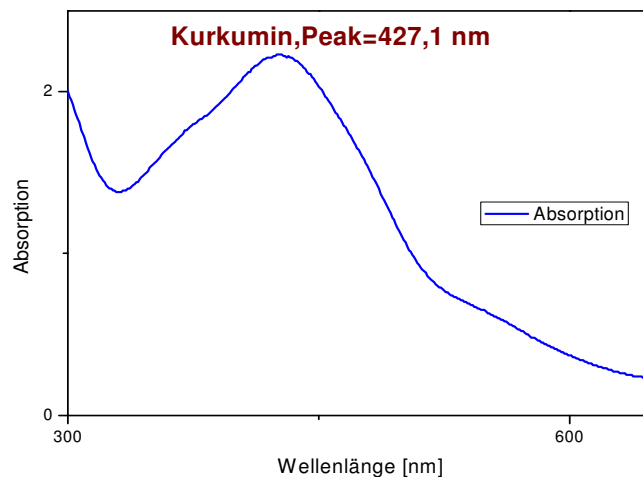


Abbildung (6.9):UV-Vis Spektrum von reinem Kurkumin, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 427,1 nm.

Probe 5:

Bei diesem Versuch wird Au-NP von Probe (2) mit frischem Kurkumin beschichtet und die beschichtete Probe mit Hilfe der TEM-Aufnahme, UV/Vis und DLS-Messung charakterisiert.

Vorgehensweise:

Es wird 2 mL frische Kurkumin-Lösung zu 25 mL Golddispersion von Versuch (2) zugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Farbe bleibt weinrot, aber die Lösungsdichte erhöht sich.

Das gewonnene mit Kurkumin beschichtete Goldkolloid ist negativ geladen mit einem Zeta-Potential-Wert von ca. -31,2 mV und für mehr als einen Monat stabilisiert. Die gewachsenen Kolloidteilchen wuchsen als Kugeln, Hexagone, Dreiecke und als Stäbchen mit Größen zwischen ca. 14 bis 25 nm, wie in Abbildung (6.9) gezeigt ist.

Aus der folgenden TEM-Aufnahme wird deutlich, dass die mit Kurkumin beschichteten Goldnanopartikel sehr gut verteilt sind und mit unterschiedlicher Form und Größe entstanden sind.

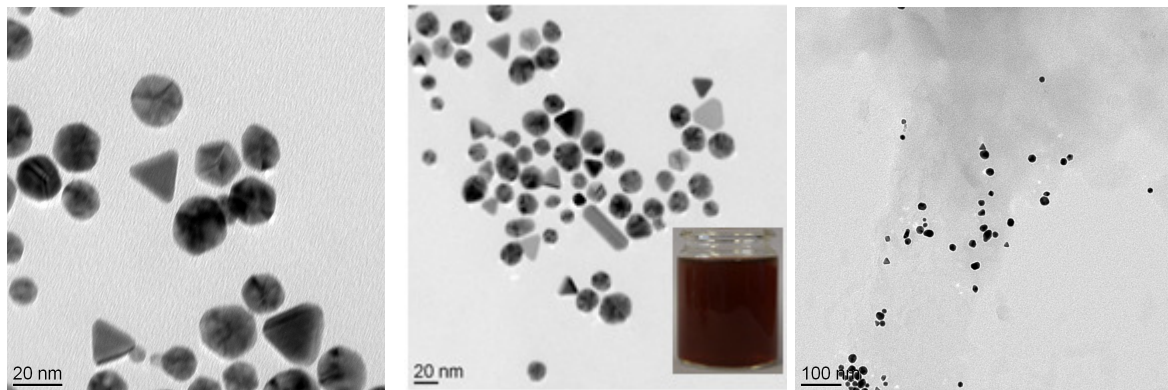


Abbildung (6.10): TEM-Bilder von hergestellten Gold-Nanopartikeln mit verschiedenen Größen und Formen; die Größe ca. 14-20 nm. Die Farbe von Kurkumin-beschichtetem Au-NP: bräunlich-rotes (mittleres Bild)

Abbildung 6.11 zeigt das UV/Vis-Spektrum (links) und das Ergebnis einer DLS-Messung (rechts) von Kurkumin-beschichteten Gold-Kolloiden:

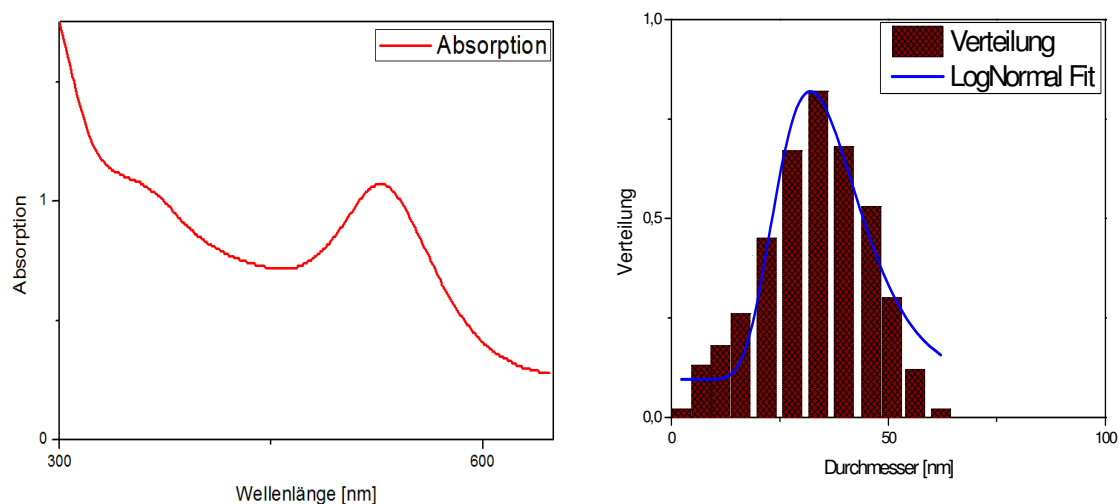


Abbildung (6.11): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Kurkumin-beschichtete Au-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 35,1 nm. (links) UV/VIS-Spektren, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 527,0 nm.

Abschließend erkennt man, dass die Morphologie und die Größe der beschichteten Teilchen von dem Verhältnis von Kurkumin stark zu Gold-Konzentration abhängen. In allen Fällen sind große Teilchen verschiedener Morphologie und mit einer breiten Größenverteilung sowie mehr stabilisierte beschichtete Au-NP im Vergleich zu Proben 1 und 2 entstanden.

6.3. Stabilisierung und Beschichtung der Au-Kolloide mit Kurkumin:

Mit dieser Synthesemethode wurden Gold-Nanopartikel mit unterschiedlicher Morphologie und Größe hergestellt unter Verwendung von Tannin und Kurkumin.

Probe 6:

Vorgehensweise:

Es wurden 0,65 mL frische Tannin-Lösung und 0,65 mL frische Kurkumin-Lösung in 50 mL millipore-Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zum Sieden erhitzt, dann wurden vier Tröpfchen (0,20 mL) HAuCl_4 -Lösung zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (5 Minuten). Es bildete sich eine rote kolloidale Dispersion mit einem pH-Wert von 4,1 und einem Zeta-Potential-Wert von ca. -28,7 mV.

Im Vergleich zu den hergestellten Silberteilchen mit Tannin und Natriumcitrat sind diese auch kugelförmig und mit guter Größenverteilung gewachsen Abbildung (5.11).

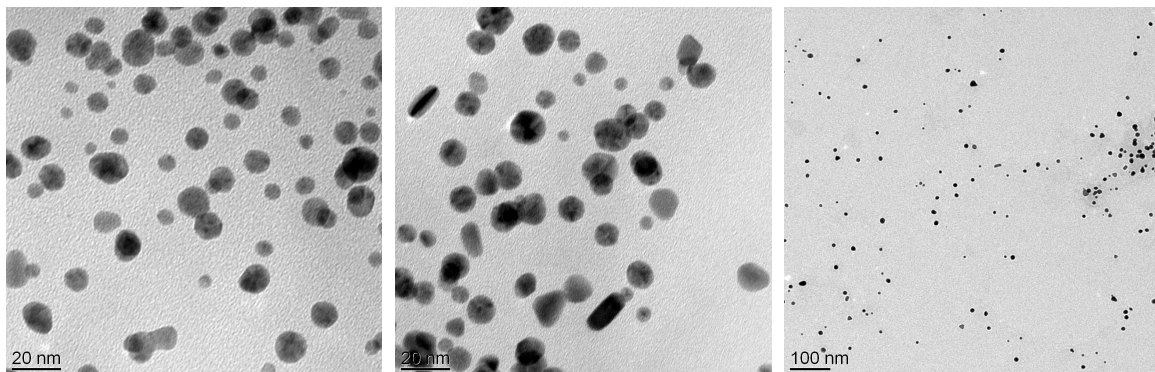


Abbildung (6.12): TEM-Bilder von der sphärische Teilchen von hergestellten beschichteten Gold-Nanopartikeln mit Kurkumin; die Größe ca. 12-18 nm.

Abbildung 6.13 zeigt das UV/Vis-Spektrum(links) und das Ergebnis einer DLS-Messung (rechts) der entstandenen stabilisierten Gold-Kolloide:

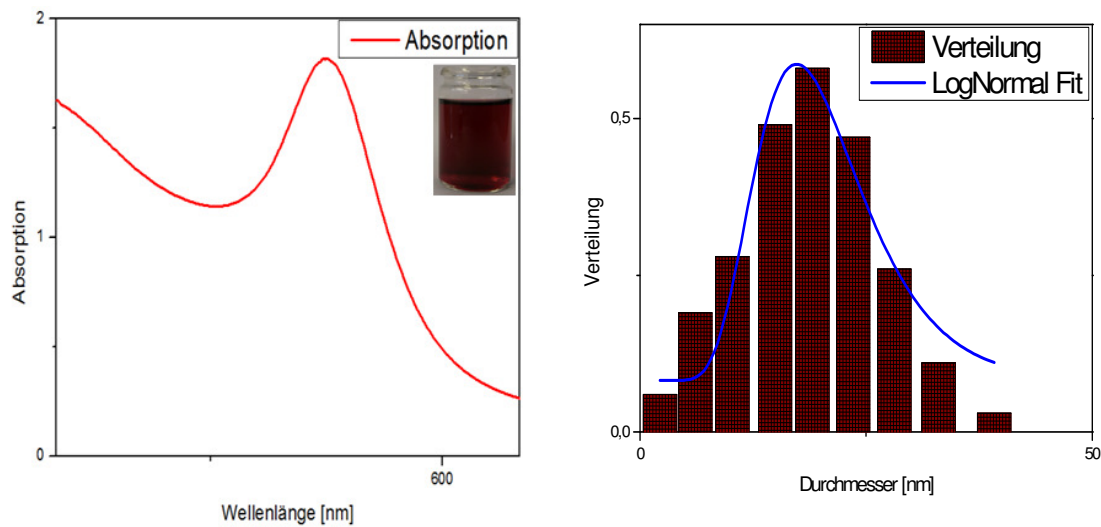


Abbildung (6.13): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Kurkumin-stabilisierte Au-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 15,7 nm. Die rote Dispersion besteht aus Au-NP mit Kurkumin und Tannin. (links) UV/VIS-Spektren, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 525,0 nm.

Probe 7:

In folgendem Versuch wird weniger Tannin-Lösung als bei Probe (6) verwendet.

Vorgehensweise:

Es wurden 0,30 mL frische Tannin-Lösung und 0,65 mL frische Kurkumin-Lösung in 50 mL Millipore-Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zum Sieden erhitzt, dann wurden vier Tröpfchen (0,20 mL) HAuCl₄-Lösung zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (5 Minuten). Es bildete sich eine bräunlich-rote kolloidale Dispersion.

Das entstandene beschichtete Goldkolloid, die für mehr als einen Monate stabil ist, hat einen pH-Wert von ca. 4,5 und einen Zeta-Potential-Wert von ca. -30,8 mV.

Aus den TEM-Aufnahmen ist ersichtlich, dass die synthetisierten Au-NP schön gleichmäßig, sphärisch und sehr gute verteilt sind.

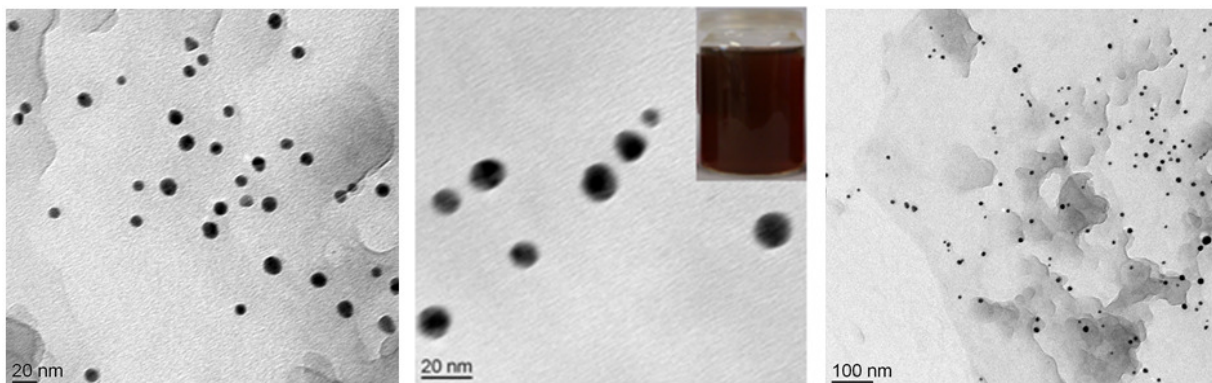


Abbildung (6.14): TEM-Aufnahme der stabilisierten Goldkolloiden. In mittlerem TEM-Bild ist auch die bräunlich-rot hergestellte kolloidale Dispersion zu sehen; die Größe der Partikel ca. 12-18 nm.

Die folgende Abbildung zeigt das UV/Vis-Spektrum und das Ergebnis der DLS-Messung von den entstandenen stabilisierten Gold-Kolloiden:

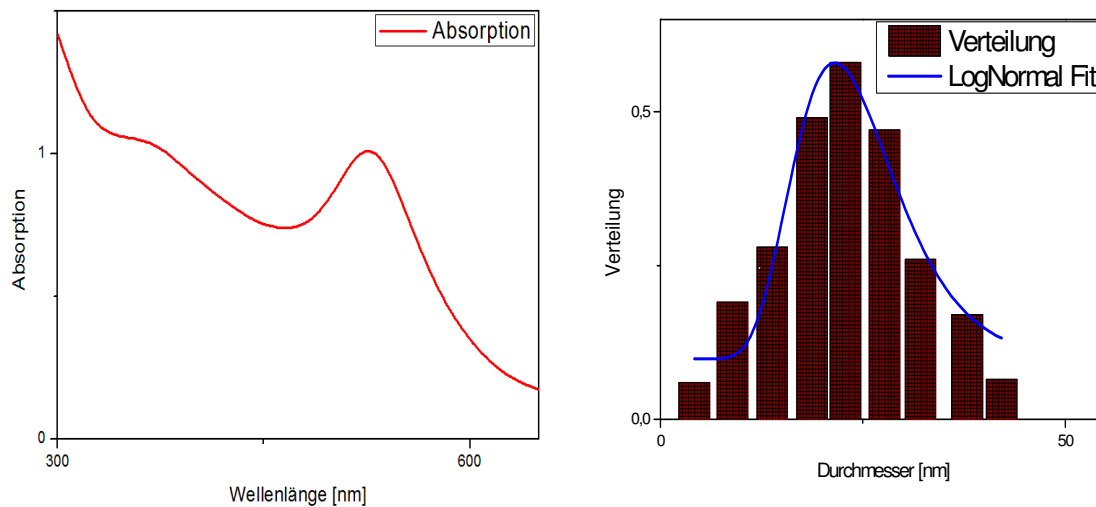


Abbildung (6.15): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser von hergestellte Au-Nanopartikel mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischer Durchmesser ca. 21,3 nm. (links) UV/VIS-Spektren, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 525,0 nm.

Abschließend lässt sich vermuten, dass mittels Verwendung von Tannin und Kurkumin Au-NP mit unterschiedlicher Morphologie und Größe hergestellt werden konnten. Dabei waren beide hergestellten Proben gleichmäßig und stabil mit einer breiten Größenverteilung.

6.4. Stabilität der Au-NP bei Verwendung der Tannin

Gold-Nanopartikeln konnten durch Reduktion von Tetrachlorgoldsäure mit Tannin in wässriger Lösung ohne Verwendung eines Stabilisators wie bei Probe 3 hergestellt werden.

Chemikalien:

- HAuCl_4 -Lösung [5g $\text{H}(\text{AuCl}_4) \cdot 3\text{H}_2\text{O}/100\text{g H}_2\text{O}$]
- Tannin (0,25%)

Vorgehensweise:

Es wurden 0,50 mL Tannin-Lösung in 50 mL Millipore-Wasser drei Mal in separaten Bechergläsern gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zum Sieden erhitzt, dann wurden zum ersten Becherglas (0,10 mL), zum zweiten Becherglas (0,20 mL) und zum letzten Becherglas (0,30 mL) an HAuCl_4 -Lösung zugegeben. Danach ließ man die Lösungen in alle drei Bechergläsern langsam bei RT abkühlen (5 Minuten). Es bildeten sich stabilisierte kolloidale Dispersion: im ersten Becherglas eine hellrote Suspension mit einem pH-Wert von ca. 4,4, im zweiten Becherglas eine dunkelrote Suspension mit einem pH-Wert von ca. 4,5 sowie im dritten Becherglas eine stabilisierte graue kolloidale Dispersion mit pH-Wert von ca. 4,7.

Das Ergebnis der Synthese hängt stark von den verwendeten Gold-Tannin-Verhältnissen ab. Die reduktive Wirkung von Tannin in Gold-Lösung führt zu unterschiedlichen Farben (Abbildung 6.16), je nach Tannin-Menge.

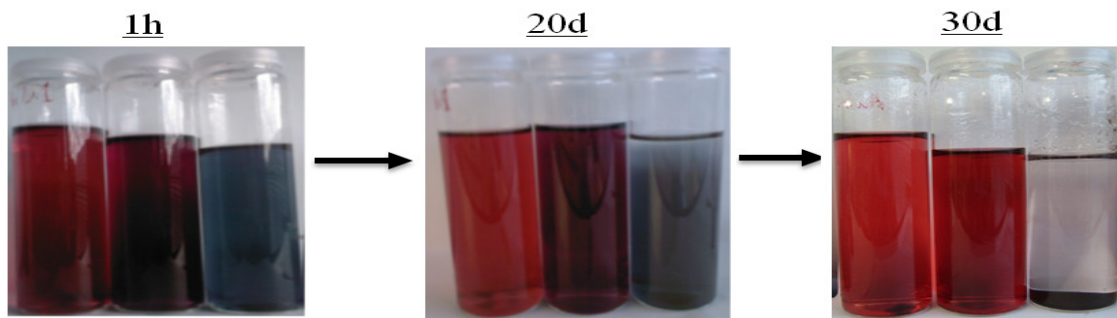


Abbildung (6.16): Abhängigkeit der Farbe von der Teilchengröße und der Veränderung der Farbe von der Zeit (von links nach rechts: 0,30mL; 0,20mL; 0,10mL von Gold-Lösung).

Abbildung 6.17 zeigt das UV/Vis-Spektrum von stabilisierten Gold-Kolloiden mit verschiedenen Gold-Tannin-Verhältnissen.

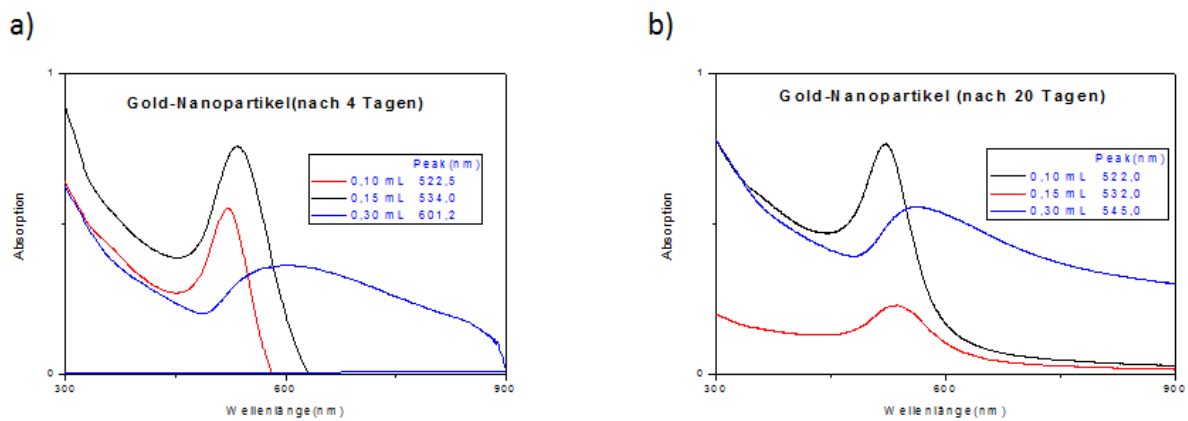


Abbildung (6.17): UV/Vis-Spektrum von stabilisierten Gold-Kolloiden mit verschiedenen Gold-Tannin-Verhältnissen, **a)** nach 4 Tage **b)** nach 20 Tage [0,30 mL; 0,20 mL; 0,10mL von Gold-Lösung].

Im nachfolgenden TEM-Bild sind die Teilchen für eine Probe (0,10 mL Au-Lösung) von Au-NP:

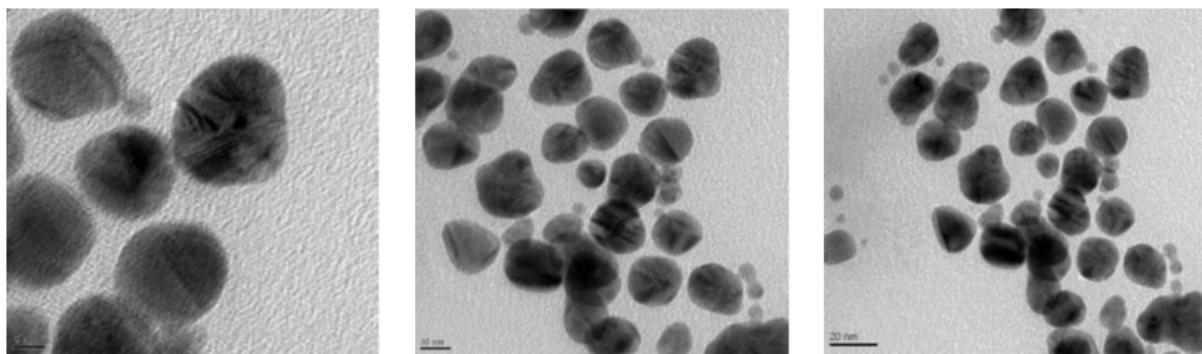


Abbildung (6.18): TEM-Bilder von sphärische Gold-Nanopartikeln mit unterschiedlicher Größe (Probe 0,10 mL von Gold-Lösung); die Größe beträgt 15-20 nm.

Bei Probe hergestellt mit 0,15 mL Au-Lösung besteht aus gleichmäßigen sphärischen Teilchen, wie TEM-Bilder zeigen (Abbildung 6.19).

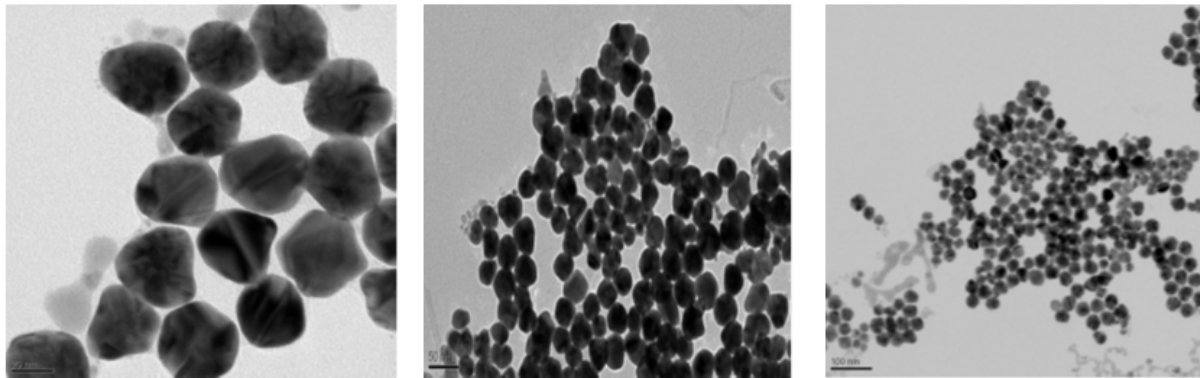


Abbildung (6.19):TEM-Bild der verschiedenen Morphologie von stabilisierten Gold-Kolloide (Probe 0,20 mL von Gold-Lösung), die Größe beträgt 35-40 nm.

Aufgrund sehr großer Teilchen und Agglomeration in der Probe hergestellt mit 30 mL Goldlösung war diese Probe instabil, siehe Abbildung (6.20)

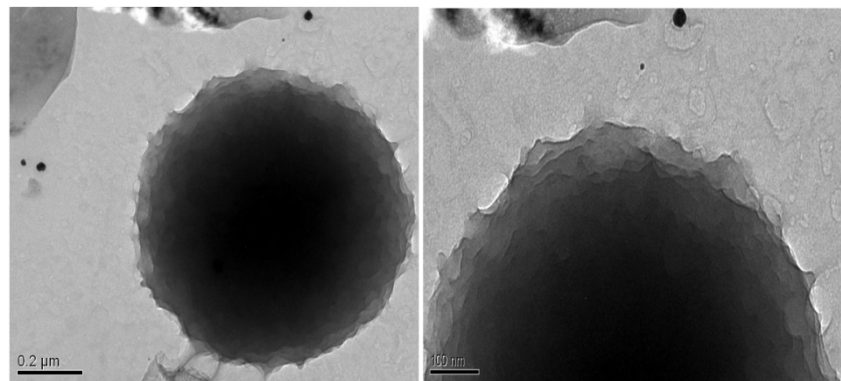


Abbildung (6.20): TEM-Bild der Probe 0,30 mL von Gold-Lösung, die Größe war ca. 750 nm.

Die Teilchengröße der Nanopartikel hängt von der Menge der verwendeten Gold-Lösung ab (bei konstanter Reduktormenge): je mehr Gold-Lösung, desto größer werden die Nanoteilchen; die Größe der Nanoteilchen der Probe hergestellt mit 0,20 mL Gold-Lösung ist zwei Mal größer als die Größe der Nanoteilchen der Probe hergestellt mit 0,10 mL Goldlösung, siehe Abbildung 6.18 und 6.19.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse (Eduktverhältnis, Farbe, Form, Größe und Stabilisierung mit Tannin) zusammengefasst:

Probe	Verhältnis(R= Tannin: H[AuCl ₄])	Farbe	Form	Größe [nm]	Stabilität
1.	5,0	Dunkel rot	späherisch	15-20	stabil
2.	2,50	Helle rot	späherisch + würfel	35-40	stabil
3.	1,67	grau	späherisch	750-800	instabil

Tabelle (6.21): Zusammenfassung der Ergebnisse Verhältnis zwischen Tannin-Menge und Gold-Lösung, der Farbe, der Form, der Größe und der Stabilisierung von hergestellten Au-NP .

Die Au-NP von Probe 3, die ohne Verwendung eines Stabilisators mit sehr großen Teilchen hergestellt wurden, weisen nur eine geringe Dicke der diffusen Doppelschicht und somit eine reduzierte elektrostatische Abstoßung auf. Das führt zu Destabilisierung, zur Aggregation und zum Ausfallen der Teilchen.

6.5 Abschließende ZUSAMMENFASSUNG

Gold-Nanopartikel haben ungewöhnliche chemische und physikalische Eigenschaften, anders als bulk-Gold, bedingt durch den „quantum size“-Effekt und durch die enorme spezifische Größe der Oberfläche. Das macht sie attraktiv für medizinische Anwendungen. Aus diesem Grund wurde der unterschiedlichen Größe und Formen von Au-NP in diesem Teil Herstellung zur Realisierung solcher Drug-Delivery System untersucht.

Darüber hinaus wurde Kurkumin allgemein als sicher für die Behandlung von Krebs und vielen anderen Krankheiten eingesetzt. Aber auf Grund seiner schlechten Bioverfügbarkeit wurden verschiedene Ansätze erprobt, um die Bioverfügbarkeit von Kurkumin zu verbessern. Deswegen wird in der vorliegenden Arbeit die Beschichtung von Gold-Nanopartikeln mit Kurkumin sowie dessen Verwendung als Reduktionsmittel und Stabilisator zur Herstellung der Gold-Kolloide untersucht.

Im Rahmen des Versuchs „Au-Kolloide mit Tannin und Natrium-Citrat in wässriges Medium“ wurde Tannin als Reduktionsmittel und Natrium-Citrat als Stabilisator verwendet.

Zur Herstellung der Au-Kolloide von Probe 1 mit einem Durchmesser von ca. 5 nm wurden gleiche Volumina von Tannin- und Citrat-Lösung verwendet. In diesem Kolloid wurden sehr schön gleichmäßige Nanoteilchen (kugelförmig) mit einer breiten Größenverteilung nachgewiesen. (siehe Abb. 6.1). Eine doppelte Au-Lösung von Probe 1 aber mit gleichen Volumen von Tannin- und Citrat-Lösung ergab die Au-NP Probe 2 (Partikelgröße zwischen 25nm und 40 nm). In dieser Synthese wurden Au-NP, die bei ca. 526,2 nm eine Absorption haben, mit einer sehr guten Größenverteilung und unterschiedlicher Form und Größe (eckig und sphärisch) produziert. (siehe Abb. 6.3 und 6.4) . Man kann im Vergleich beider Proben 1 und 2 deutlich sehen, dass die Gold-Nanopartikel mit steigender Menge an Gold-Lösung unterschiedliche Morphologien und Größen mit enger Partikelgrößenverteilung aufweisen. Dabei waren die beiden Kolloide nach einem Monat immer noch rot, aber die Farbe war nicht mehr so intensiv wie am Anfang direkt nach der Herstellung. Aus dem Ergebnis ist deutlich, dass die Morphologie und die Größe der Teilchen von dem Verhältnis von Tannin und Citrat zu Gold-Lösung abhängen.

Au-Kolloide (Probe 3) wurden ohne Verwendung eines Stabilisators mit einem UV/Vis Spektrum-Peak bei ca. 534 nm hergestellt. Die erfolgreich entstandenen Nanoteilchen dieser Kolloide waren kugelförmig und gleichmäßig (D ist ca. 8 nm-16 nm) mit sehr breiten Größenverteilung sowie weniger Keimbildung im Vergleich zu den Proben 1 und 2. In diesem Fall war das entstandene Kolloid wegen Agglomerierens nur ca. 14 Tage stabil. Das Ergebnis der Synthese hängt stark von dem verwendeten Tannin ab. Denn die reduktive Wirkung von Tannin in Gold-Lösung ist verantwortlich für die entstehenden Farben. (siehe Abb. 6.5).

Zur Realisierung der Beschichtung von Au-Kolloiden mit Kurkumin wurden Citrat-stabilisierte Goldteilchen von Probe 1 sowie Probe 2 verwendet. Die Ergebnisse zeigen klar, dass beide Au-NP mit Kurkumin (Proben 4 und 5) sehr gut beschichtet sind und nicht mehr gleichmäßig kugelförmig sind wie im Fall von Probe 1, sondern verschiedene Formen und Größe haben, z.B. Kugel-, Hexagona- und Dreiecks-Form in den beiden Fällen mit Durchmesser zwischen 15-35 nm für Probe 4 und 14-20 nm für Probe 5. Beide mit Kurkumin beschichteten Goldkolloide sind negativ geladen mit einem Zeta-Potential-Wert von -34,8 mV für Probe 4

und -31,2 mV von Probe 5. Die Lebensdauer dieser Kolloide ist länger als ein Monat. Die UV/VIS-Spektren der beschichteten Proben zeigen einen Peak bei ca. 528,5 nm von Probe 4 und 527,0 nm von Probe 5. (siehe Abb. 6.7, 6.8, 6.10 und 6.11)

Zur Stabilisierung und Beschichtung der Au-NP mit Kurkumin wurden in Kapitel 6.3 zwei Versuche durchgeführt, eine mit Probe (6) und der zweite mit Probe (7) mit weniger Tannin-Volumen. Im Vergleich zu den hergestellten Goldnanoteilchen mit Tannin und Natriumcitrat (Proben 1 und 2) ist diese auch gleichmäßig, sphärisch und mit sehr guter Größenverteilung gewachsen. Dabei wird das entstandene beschichtete Au-NP bei einem pH-Wert von ca. 4,1-4,5 für mehr als einen Monat stabilisiert. Die Abbildung 6.12 und 6.14 zeigen, dass die beiden Dispersionen von mit Kurkumin beschichteten Au-NP von bräunlich-roter Farbe sind und die Teilchengröße ca. 12-18 nm beträgt. Die Zeta-Potential-Werte betragen -28,7 mV im Fall von Probe (6) und -30,8 mV im Fall von Probe (7). Die UV/VIS-Spektren zeigten beiden beschichteten Proben (6) und (7) einen ähnlichen Peak bei ca. 525,0 nm, siehe Abbildungen in Kapitel 6.3.

Im Vergleich der beiden Proben (6) und (7) erkennt man, dass es keinem großen Unterschied dazwischen gibt. Aus den Ergebnisse der Proben (4 bis 7) lässt vermuten, dass die Stabilität der Au-NP von dem verwendeten Kurkumin stark abhängig war und die Stabilität-Dauer von zwei Woche zu mehr als einen Monat verlängert wurde.

In Kapitel 6.4 wurde die Stabilität von Au-NP bei Verwendung des Tannins untersucht. Dabei wurden drei verschiedene Tannin-Volumen verwendet. Teilchengröße und Stabilität der Au-NP hängt stark von den verwendeten Gold-Tannin-Verhältnissen ab, je mehr Gold-Lösung, desto größer Nanoteilchen. Daher war die Größe der Au-NP von Probe 0,20 mL zwei Mal größer als die Größe von der Probe 0,10 mL und fast 20 Mal kleiner als die Probe 0,30 mL (siehe Abb. 6.18, 6.19 und 6.20).

Schließlich lässt sich sagen, dass Citrat-stabilisierte Tannin-reduzierte Au-NP, Tannin-reduzierte Au-NP ohne Stabilisator sowie Kurkumin-stabilisierte Tannin-reduzierten Au-NP erfolgreich zum Einsatz für medizinische Anwendungen hergestellt wurden. Jedoch müssen noch Versuche unter bestimmte Bedingungen (wie Verhältnis zwischen Reduktormenge und Gold-Lösung, Temperatur, pH-Wert, Erhitzungsdauer) durchgeführt werden, um die unterschiedliche Größe und Form sowie bessere Dispersion-Stabilität von Au-NP zu gewinnen.

7. Silberkolloide

7.1. Synthese der Silberkolloide

Zur Herstellung der Silber-Kolloide wurden in alle Synthesemethoden von diesem Teil in wässrigem Medium angewandt. Bei dieser Synthesemethode wird folgendes benötigt:

- Metallsalz (hier Silbernitrat)
- Reduktionsmittel
- Stabilisator
- Dispersionsmittel(in dieser Arbeit immer wird Wasser)

7.1.1. Synthese des stabilisierten Silberkolloids mit Tannin und Natriumcitrat

Die Silber -Nanopartikeln werden durch Reduktion von Silbernitrat mit Tannin in wässriger Lösung genauso wie bei Gold-NP hergestellt werden. Dabei wird das Natriumzitrat als Stabilisator verwendet.

Der folgende Synthese werden Ag-Kolloide mit einem Durchmesser von 15 nm, 25 nm und 35 nm hergestellt. Da das Kolloid mit einem geringen Anteil an Feststoff sehr verdünnt war, alle Proben konnte mit Röntgenmethoden nicht untersucht werden. Das nach anschließendem Trocknen erhaltene Pulver war für eine Messung nicht ausreichend.

7.1.1.1. Silber-NP (1) mit einem Durchmesser von ca. 15 nm

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25 %)
- Lösung: Natrium-Citrat (C₆H₅Na₃O₇) (0,20%)

Vorgehensweise:

4,0 mL Tannin-Lösung und 1,0 mL Natrium-Citrat –Lösung, die beide Lösungen frisch sind, werden in 50 mL Millipore Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zu Sieden erhitzt dann 0,4 mL frische Ag-NO₃ zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (10 Minuten). Es bildete sich eine gelbe kolloidale Dispersion(siehe Abb. 7.1) aus schöne und stark stabilisierte gleichmäßige sphärischen Teilchen mit einem Durchmesser von ca. 15 nm (siehe Abb. 7.2) und Absorptionsmaximum (λ_{\max}) bei UV/Vis-Messung ca. 409 nm (siehe Abb. 7.3).

Abbildung (7.1) zeigt hingegen TEM-Aufnahmen von hergestelltem Ag-NP mit sehr schönen Größenverteilung, gleichmäßig und kugelförmigen Silbernanoteilchen(ca. 15 nm).

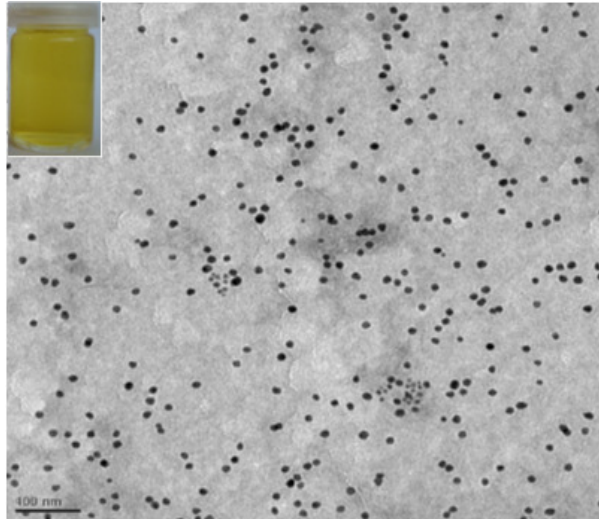
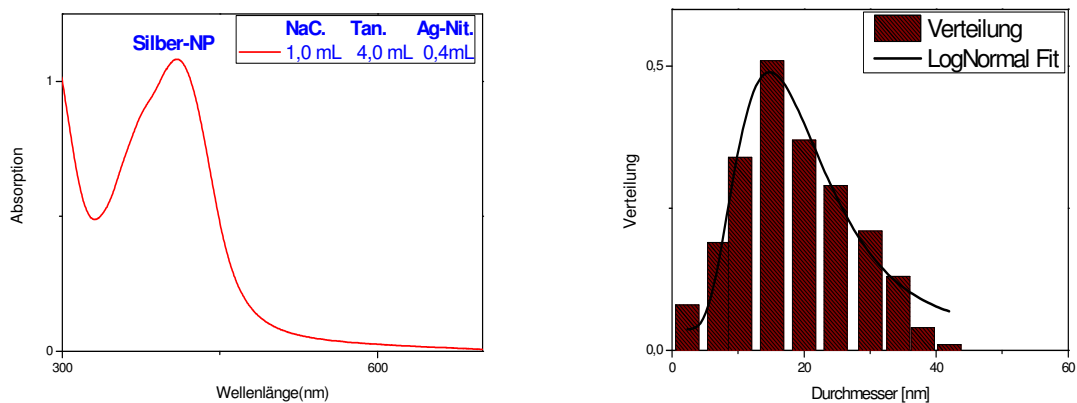


Abbildung (7.1): TEM-Bilder von stabilisierten Ag-NP mit gleichmäßige und kugelförmige Nanoteilchen, Durchmesser ca. 15 nm. Bild von hergestellten gelben Dispersion.

Der rote Peak bei ca. 409,5 nm im UV/Vis-Spektrum (siehe Abb. 7.2 rechts) entspricht einem Silberkolloid mit einer Partikelgröße in die DLS-Messung (siehe Abb. 7.2 links) von ca. 14,8 nm.



Abbildung(7.2):(rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierte Ag-NP mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 14,8 nm. (links) UV/VIS-Spektren von hergestellten Citrat-stabilisierten Ag-Nanopartikel, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 409,5 nm.

7.1.1.2. Silber-NP(2) mit einem Durchmesser von ca. 25 nm

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25%)
- Lösung: Natrium-Citrat (C₆H₅Na₃O₇) (0,20%)

Vorgehensweise:

3,0 mL Tannin-Lösung und 1,0 mL Natrium-Citrat –Lösung, die beide Lösungen frisch sind, werden in 50 mL Millipore Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zu Sieden erhitzt dann 0,3 mL frische Ag-NO₃ zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf

Raumtemperatur abkühlen (10 Minuten). Es bildete sich eine gelbe kolloidale Dispersion aus schönem und stark stabilisiertes gleichmäßiges sphärisches Teilchen (siehe Abb. 7.3) mit einem Durchmesser von ca. 25 nm und Absorptionsmaximum (λ_{max}) bei UV/Vis-Messung ca. 419 nm (siehe Abb. 7.4 rechts). Das gewonnene Kolloid hatte eine ähnliche Farbe wie die Probe Silber 1.

Bei folgendem TEM-Bild der Probe sind die Silbernanoteilchen gleichmäßig und kugelförmig (ca. 25 nm) mit sehr guter Größenverteilung deutlich zu sehen.

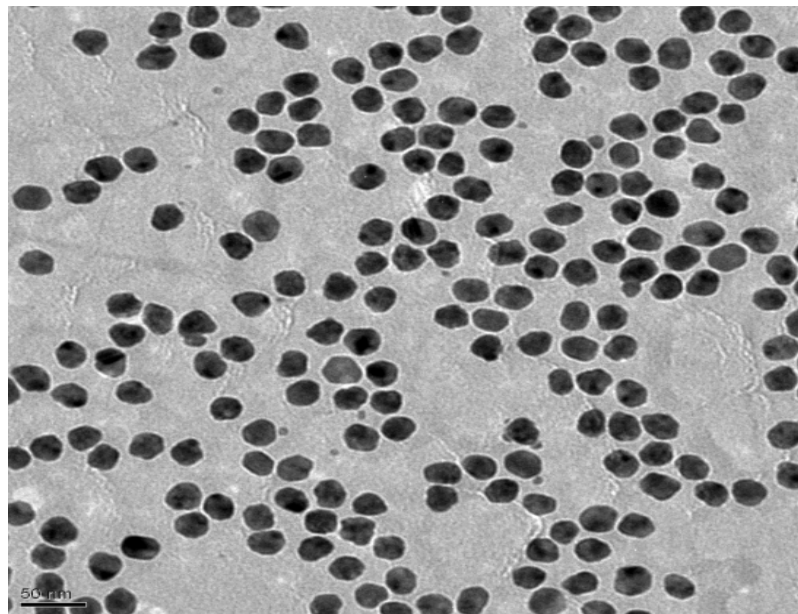


Abbildung (7.3): TEM-Aufnahme von der sphärische Citrat-stabilisierten Tannin-reduzierten Ag-NP (die Größe ca. 25 nm).

In Abbildung (7.4) zeigt DLS-Messung (links) und UV/Vis-Spektrum (rechts) von stabilisierten Silber-kolloiden.

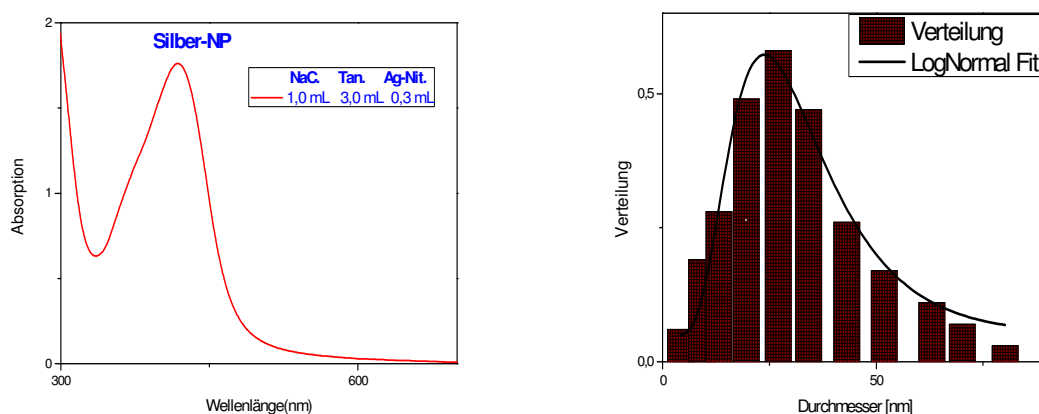


Abbildung (7.4): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierte Ag-NP mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 24,9 nm. (links) UV/VIS-Spektren von hergestellten Citrat-stabilisierten Ag-Nanopartikel, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 419,2 nm.

7.1.1.3. Silber-NP (3) mit einem Durchmesser von ca. 35 nm

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25%)
- Lösung: Natrium-Citrat (C₆H₅Na₃O₇) (0,20%)

Vorgehensweise:

2,0 mL Tannin-Lösung und 1,0 mL Natrium-Citrat –Lösung, die beide Lösungen frisch sind, werden in 50 mL Millipore Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zu Sieden erhitzt dann 0,2 mL frische Ag-NO₃ zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (10 Minuten). Es bildete sich eine gelbe kolloidale Dispersion aus schönem und stark stabilisiertes gleichmäßiges sphärisches Teilchen (siehe Abb. 7.5) mit einem Durchmesser von ca. 35 nm und Absorptionsmaximum (λ_{max}) bei UV/Vis-Messung ca. 420,1 nm (siehe Abb. 7.6 rechts).

Auch hier bei TEM-Bildern kann man sehen, dass die Silbernanoteilchen sphärisch und gleichmäßig (ca. 35 nm) mit sehr guter Größenverteilung sind.

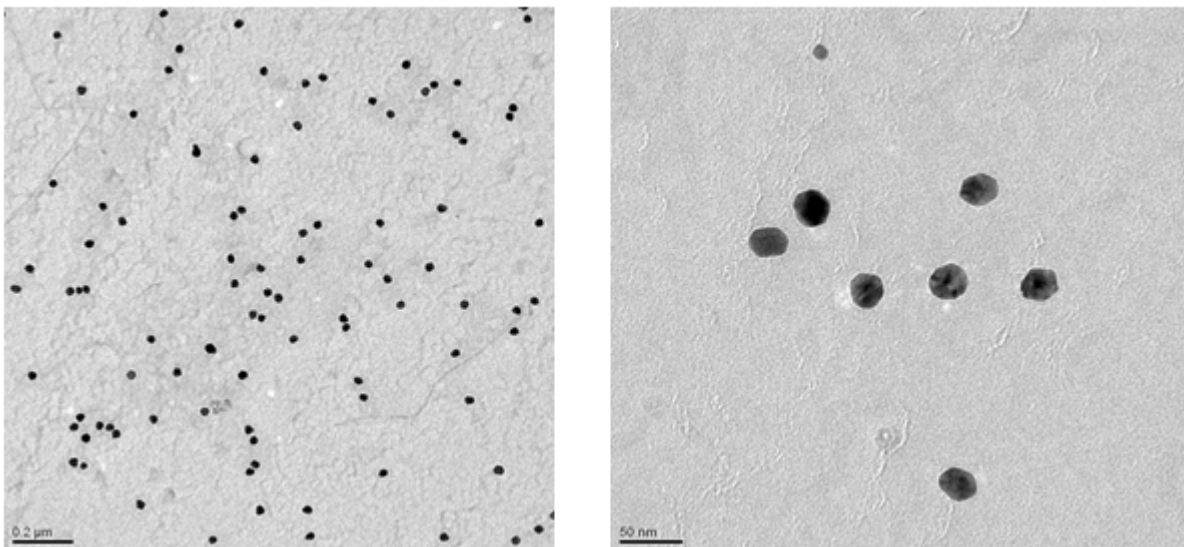


Abbildung (7.5) : Eine TEM-Aufnahme von Citrat-stabilisierten Tannin-reduzierten gleichmäßigen und sphärischen Ag-NP.

In folgende Abbildung wurde DLS-Messung und UV/Vis von Citrat-stabilisierten Tannin-reduzierten Ag-NP bestimmt:

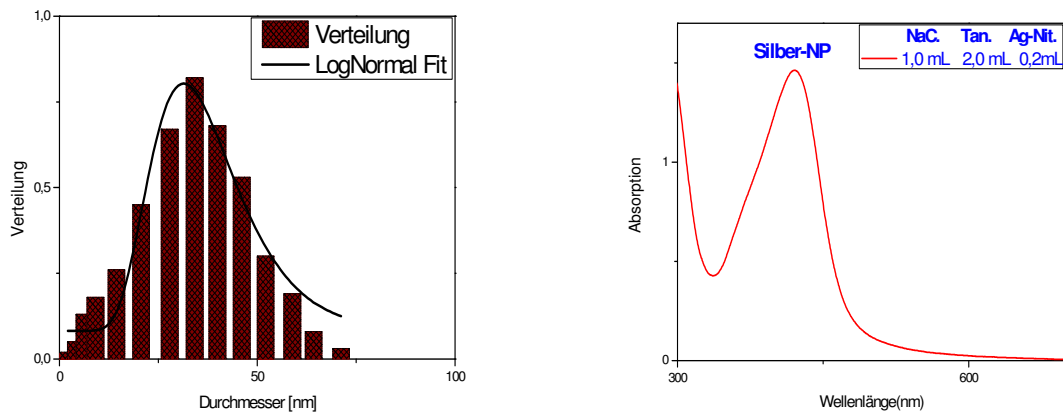


Abbildung (7.6): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Citrat-stabilisierte Ag-NP mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischen Durchmesser von ca. 34,4 nm. (links) UV/VIS-Spektren von hergestellten Citrat-stabilisierten Ag-Nanopartikel, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 420,1 nm.

Die drei entstandene Silberkolloide, die mit gleichem Natriumzitat-Menge und unterschiedlichen Verhältnis (Ag-Nitrat: Tannin) 0,4:4,0, 0,3:3,0 und 0,2:2,0 hergestellt wurden, waren stabil, kugelförmig gelblich und ähnliche Größenverteilung. Dabei erkennt man mit Hilfe der TEM-Bilder deutlich, dass die hergestellten Ag-NP mit steigendem Ag-Nitrat- und Tannin-Mengen größer wurden.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse von dem Verhältnis, der Natriumcitrat- und Tannin-Volumen, Durchmesser der Ag-NP mit dem Ag-Nitrat-Volumen sowie Stabilität und Form der Nanoteilchen zusammengefasst:

Probe	Durchmesser von hergestellte Ag-Kolloide (nm)	Tannin-Volumen (mL)	Na-Citrat-Volumen (mL)	Ag-NO ₃ -Volumen (mL)	Stabilität	Form
1	15	4,0	1,0	0,4	stabil	späherisch
2	25	3,0	1,0	0,3	stabil	späherisch
3	35	2,0	1,0	0,2	stabil	späherisch

Tabelle(7.7): Zusammenfassung von Durchmesser der Ag-NP, verwendet Ag-Nitrat; Tannin- und Na-Citrat-Volumen, Stabilität und Form der hergestellte Ag-NP.

Ein genauer Vergleich der UV/Vis-Spektren von letzten drei Proben Silber 1, Silber 2 und Silber 3 (Abbildungen 7.2, 7.4, 7.6) zeigte, dass das Absorptionsmaximum (λ_{\max}) bei der Proben Silber 2 und 3 mit ca. 10 nm zu höheren Wellenlängen verschoben ist. Darüber hinaus wurde die Durchmesser der Probe 2 ca. 10 nm (Abbildung 7.3) größer als Probe 1 (siehe Abb. 7.1) und mit ca. 10 nm kleiner als Probe 3 (siehe Abb. 7.5).

7.1.2. Synthese der Ag-NP mit Tannin

In diese Versuche wird das stabilisierte Silberkolloid mit Tannin als Reduktionsmittel sowie als Stabilisator hergestellt.

7.1.2.1. Silber-NP (4) mit einem Durchmesser von 15-60 nm

Die Silber -Nanopartikeln konnten durch Reduktion von Silbernitrat mit Tannin in wässriger Lösung genauso wie Au-NP hergestellt werden.

Diese Synthesemethode wird von mir Tannin als Reduktionsmittel sowie Stabilisator verwendet, um Ag-NP mit unterschiedlicher Morphologie und Größe herzustellen.

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25 %)

Vorgehensweise:

0,65 mL Tannin-Lösung, die frisch vorbereitet wird, wird in 50 mL Millipore Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zu Sieden erhitzt dann 0,2 mL frische Ag-NO₃ zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (10 Minuten). Es entsteht ein gelb-bräunliches Silberkolloid aus stark stabilisiertem sphärischem Teilchen mit einem Durchmesser von ca. 15 bis 60 nm (Abbildung 7.9) aber mit kleinere pH-Wert von ca. 3,5.

In Abbildung (7.8):UV/Vis-Spektrum (links) und DLS-Messungen (rechts) von entstandener Silber-NP.

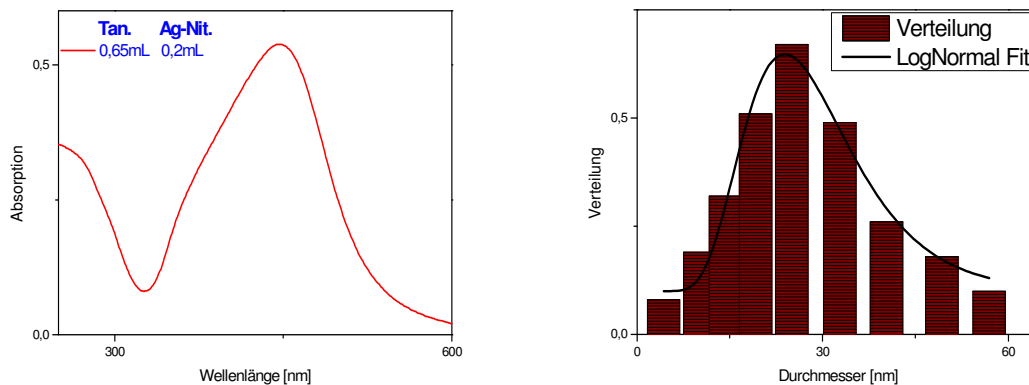


Abbildung (7.8): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Ag-NP ohne Stabilisator mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamischen Durchmesser von ca. 16,3 nm. (links) UV/VIS-Spektren von hergestellten Ag-Nanopartikel, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 446,6 nm.

Man kann in TEM-Bilder gut sehen, dass die Partikel aus einzelnen Kristalliten mit unterschiedlicher sphärischer Größenverteilung bestehen, wie in folgender Abbildung:

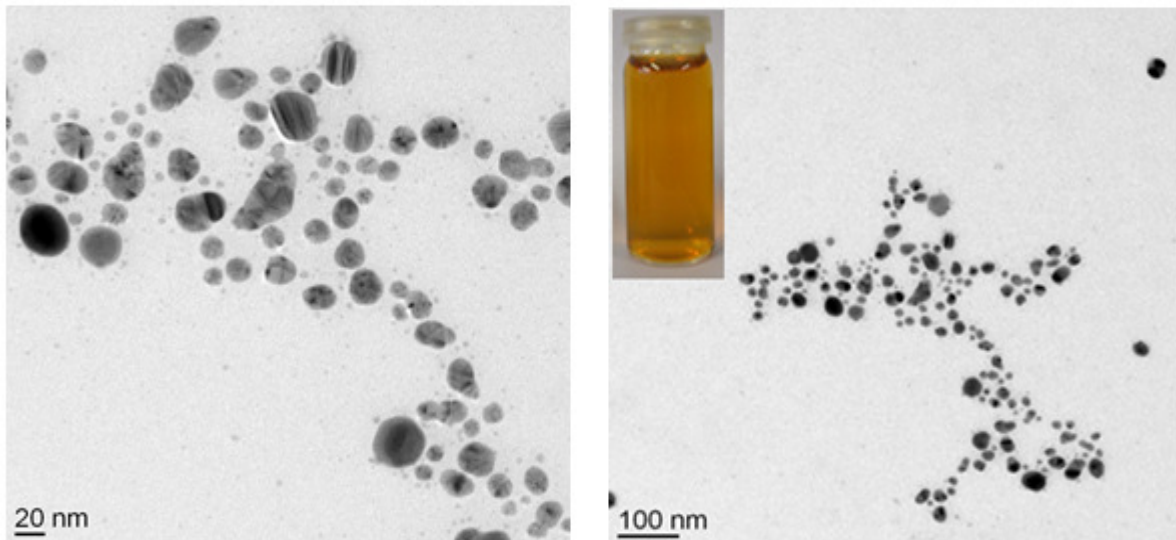


Abbildung (7.9): TEM-Aufnahme von entstanden Silber-Kolloid ohne Stabilisator zu verwenden. Das rechte Bild zeigt auch der entstanden gelb-bräunliche Dispersion.

7.1.2.2. Hexagonaler Silber-NP (5) mit einem Durchmesser von 30-40 nm

Diese Synthesemethode wird von mir Tannin als Reduktionsmittel sowie Stabilisator verwendet, um Silber-Nanopartikel mit unterschiedlicher Morphologie und Größe herzustellen.

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25%)

Vorgehensweise:

0,75 mL Tannin-Lösung, die frisch vorbereitet wird, wird in 50 mL Millipore Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zu Sieden erhitzt dann 0,5 mL frische Ag-NO₃ zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (10 Minuten). Es entsteht ein gelb-bräunliches Silberkolloid aus stark stabilisiertem sphärischem Teilchen mit einem Durchmesser von ca. 30 bis 40 nm (Abbildung 7.11).

Die Reduktormenge hat bei der Synthese der Silber-Nanopartikeln in dem wässrigen Medium einen Einfluss nicht nur auf die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch auf der Herstellung der verschiedene Morphologie und ihrer Größe ebenso auf der Stabilität der Lösung. Zum Beispiel wurde im Verhältnis R= 3/2 (R=Tannin/AgNO₃) schöne und stark stabilisierte gleichmäßige hexagonale Morphologie von Ag-NP mit Größe zwischen 30 und 40 nm hergestellt (siehe Abb. 7.10).

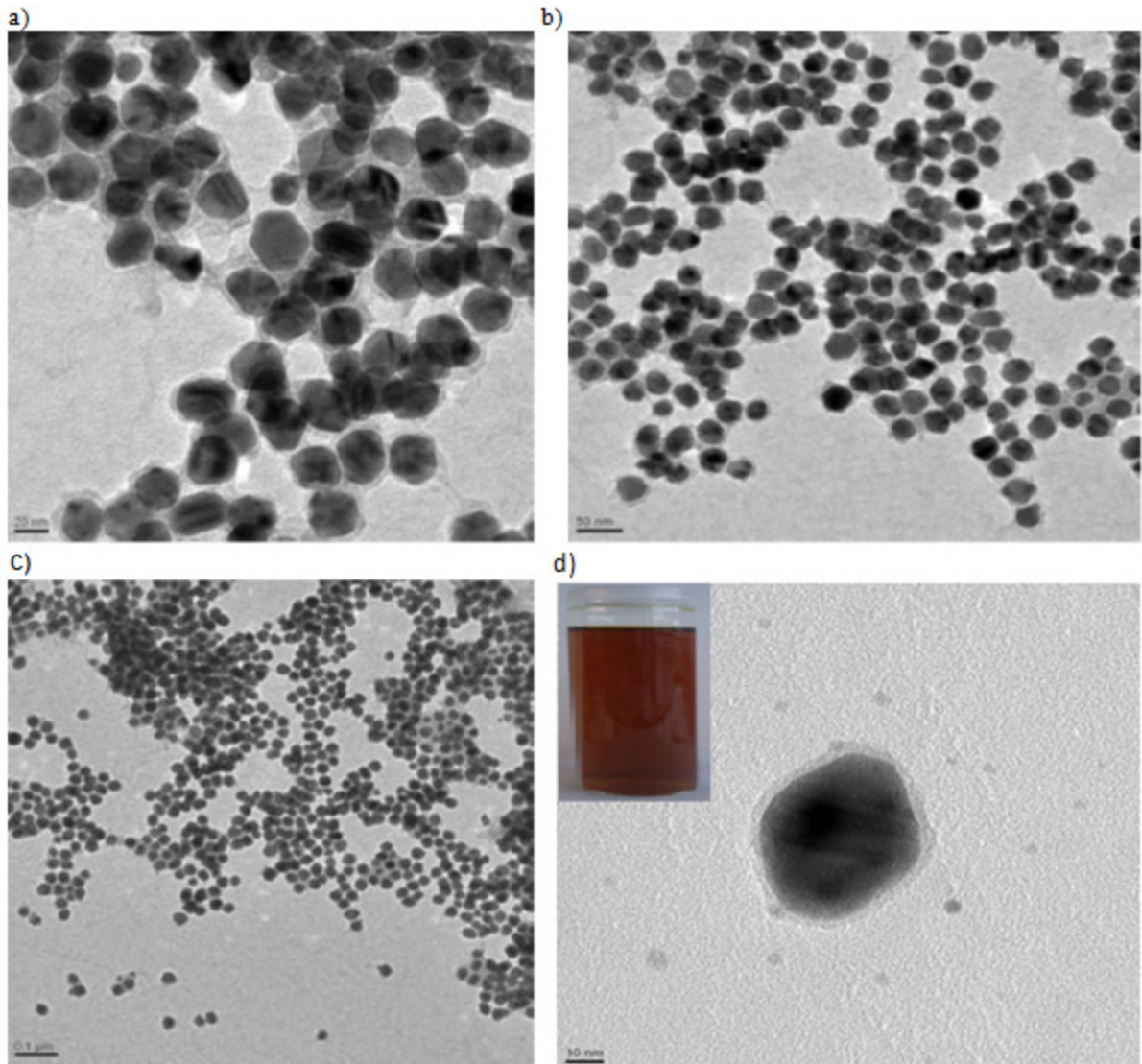


Abbildung (7.10):a) , b) ,c) ,d) TEM-Aufnahme von Ag-NP, hexagonale Teilchen (die Grösse: 30-40 nm, R=3:2).

Dazu werden hergestellte Kolloide mittels UV/Vis-Absorption-Messungen und DLS-Messung untersucht (siehe Abb. 7.11).

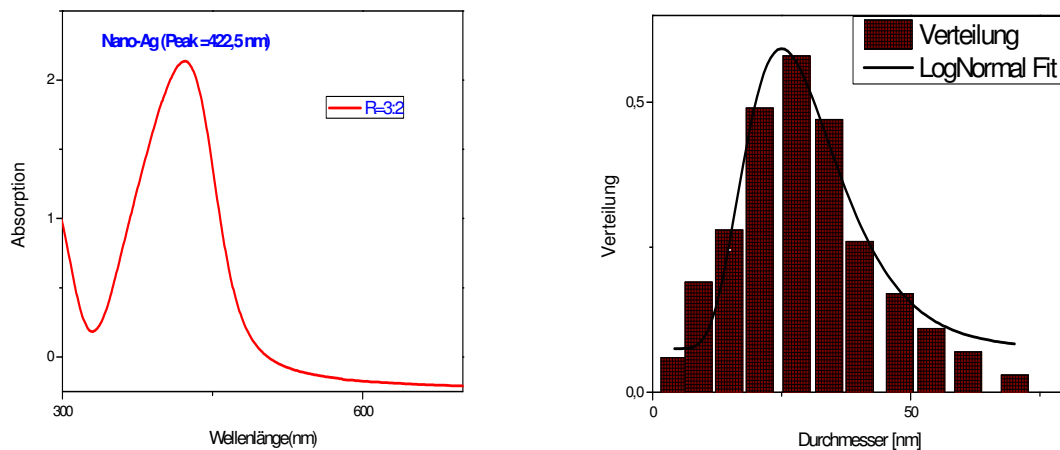


Abbildung (7.11): (rechts) Hydrodynamischer Durchmesser der Ag-NP ohne Stabilisator mit passender Log-Normal-Verteilung der Kristallitgröße, hydrodynamisch Durchmesser ca. 27,8 nm. (links) UV/VIS-Spektren von hergestellten Ag-Nanopartikel, das Spektrum zeigt einen Peak bei ca. 422,5 nm.

Es wurde eine kleinere Menge an Redaktor verwendet, ist es zu einer langsamen Reduktion gekommen, die viele kleine Teilchen mit einer sehr breiten Größenverteilung ergibt. Deshalb wurde es mit einer kleineren Redaktormenge kleinere Teilchen entstanden. Dagegen zeigt die Synthese in Wasser eine „normale“ Abhängigkeit der Teilchengröße von der Redaktormenge, die Partikeln werden mit wachsender Redaktormenge kleiner. Die Stabilität der Teilchen wurde erhöht, wenn die Reaktion unter bestimmte Bedingungen stattfinden(wie Verhältnis zwischen Reduktormenge und Silber-Lösung, Temperatur, PH-Wert, Erhitzungsdauer).

7.2 Synthese Ag-Kolloide mittels Tannin und Kurkumin:

Diese Synthesemethode wird von mir Tannin als Reduktionsmittel sowie Kurkumin als Stabilisator verwendet, um Silber-Kolloid mit unterschiedlicher Morphologie und Größe herzustellen.

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25 %)
- Lösung: Kurkumin(0,5 g/L)

Vorgehensweise:

0,65 mL Kurkumin-Lösung(frisch vorbereitet 0,010g in 20 mL Ethanol) mit 0,65 mL Tannin vereint in 50 mL Millipore Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zu sieden erhitzt dann vier Tröpfchen (0,20 mL) Silbernitrat-Lösung zugegeben. Danach ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen (5 Minuten). Es bildete sich eine bräunlich gelbe kolloidale Dispersion mit pH-Wert ca. 3,22 und einem Zeta-Potential-Wert -25,4 mV.

In folgende TEM-Bilder wird die Nanoteilchen von hergestelltem Ag-NP mit unterschiedlicher Größe von ca. 20-40 nm und sphärische Form entstanden:

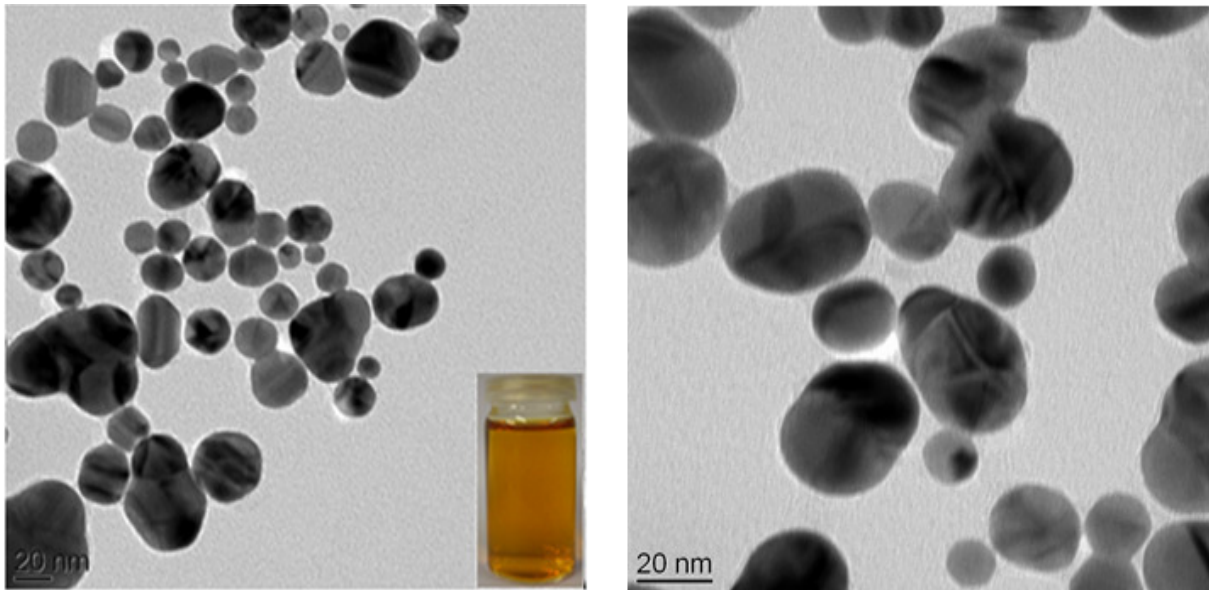


Abbildung (7.12): TEM-Aufnahme von Kurkumin-stabilisierten und Tannin-reduzierten entstanden Silber-Kolloid.

Im Spektralbereich der UV/Vis-Messung bei ca. 430,20 nm erfolgt eine Absorption, die für Kurkumin-stabilisierten und Tannin-reduzierten Ag-NP charakteristisch ist.

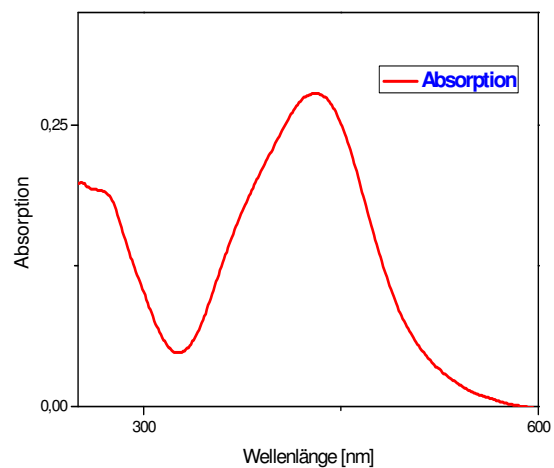


Abbildung (7.13): UV/Vis-Messung Kurkumin-stabilisierten und Tannin-reduzierten Ag-NP.

Diese Synthese erfolgte einen Ag-NP mit unterschiedlicher Größe von ca. 20-40 nm und sphärischer Form. Dabei war die bräunlich gelbe kolloidale Dispersion stark stabil für mehr als zwei Monate und wurde mit Hilfe der UV/Vis-Messung einen Peak bei ca. 430,20 nm gezeigt.

7.3 Sonneneinstrahlung-Effekte auf die Tannin-reduzierte Ag-NP:

Es ist bekannt, dass normales Glas für UV-A (315 bis 400 nm), sichtbaren Lichts(400 bis 700 nm) und IR durchlässig ist. Hingegen die braunes Glas für sichtbaren Lichts(400 bis 700 nm) und IR durchlässig ist. Deswegen wurde die unterschiedliche Wirkung von UV-A(315 bis 400 nm), sichtbaren Lichts (400 bis 700 nm) und IR (A, B und C:700nm bis 1 mm) auf die Kolloide durch Verwendung unterschiedlicher (hier normale und braune Gläser) Gläser untersucht.

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25 %)

Vorgehensweise:

Es wurden (5,0) mL Ag-NO₃ in 50 mL destilliertem Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren wurde bis zu sieden erhitzt dann (0,12) mL Tannin-Lösung zugegeben. und gelbfarbige Kolloide hergestellt. Danach ließ man die Lösung langsam unter ständigem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen (5 Minuten). Es bildete sich eine gelbe kolloidale Dispersion mit pH-Wert von 5,5 aber nicht lang stabilisiert.

Es hat sich herausgestellt, dass die Probe im Dunkeln bleibt die UV/Vis-Spektren und die Farbe länger erhalten aber auch extrem lichtempfindlich ist. Aus diesem Grund wird UV/Vis-Spektren und die Farbe von hergestellten Kolloiden Normalglas-Gefäß schneller im Vergleich in einem dunklen Gefäß geändert. Daher wurden ein Teil der Dispersion in ein Braunglas-Gefäß und der zweite Teil in ein Normalglas-Gefäß gegeben.

Das Kolloid ist über eine lange Zeit nicht stabil. Aus diesem Grund konnten andere Messungen nicht durchgeführt werden. Eine Änderung der Absorption und der Farbe wegen Wirkung von UV-A, sichtbares Licht und IR konnte aber im UV/Vis-Spektrum beobachtet werden. (siehe Abb. 7.14 und 7.15).

Braunglas(sichtbares Licht und IR):

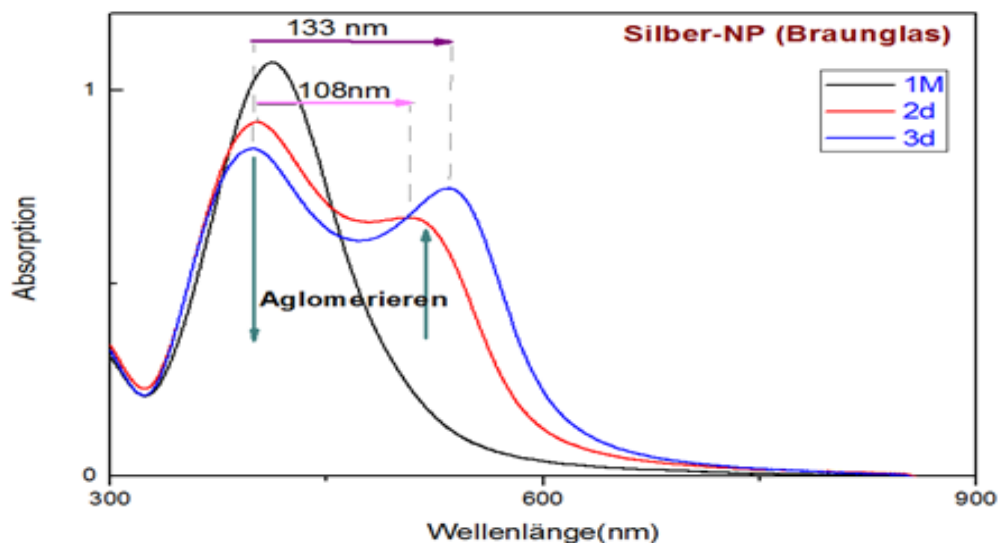


Abbildung (6.14): Änderung der UV/Vis-Spektrum von hergestelltem Ag-NP, die in einem Braunglas bei Sonneneinstrahlung gelassen ist, nach 1 Minute, zwei Tagen und 3 Tagen.

Normalglas(UV-A, sichtbares Licht und IR):

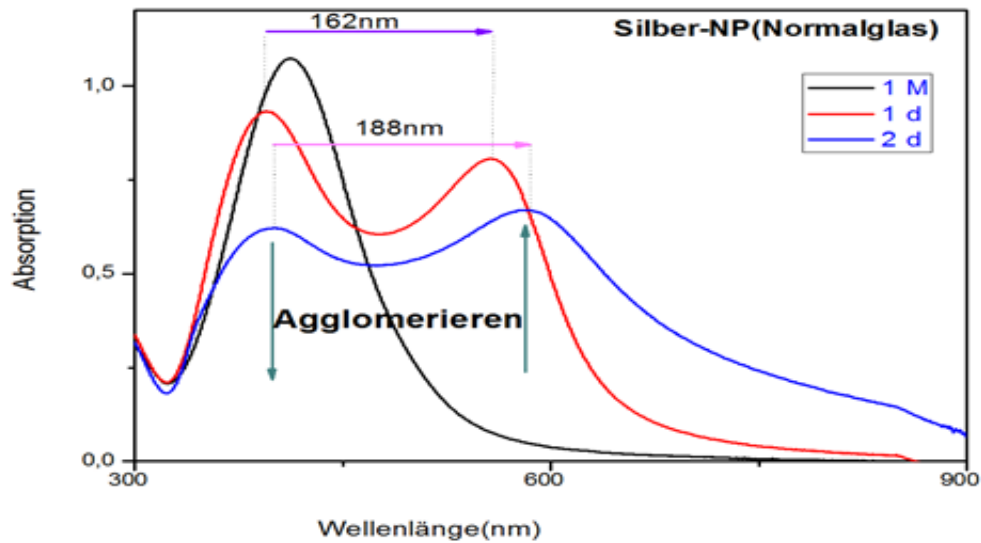


Abbildung (7.15): Änderung der UV/Vis-Spektrum von hergestelltem Ag-NP, die in einem Normalglas bei Sonneneinstrahlung gelassen ist, nach 1 Minute, zwei Tagen und 2 Tagen.

Es ist gut zu sehen, dass sich der entstandene zweite Peak bei ca. 600 nm sowohl im Licht und Sonneneinstrahlung als auch im Dunkeln mit der Zeit zu niedrigen Wellenlängen (zweite Peak bei ca. 525 nm) verschiebt, wobei dieser Effekt im Dunkeln nicht so stark wie in Sonneneinstrahlung ausgeprägt ist.

Bei Sonneneinstrahlung der entstandenen Dispersion wird die Farbe nach 6 Stunden zu orange, dann nach einem Tag zu Rot und zuletzt wird die Dispersion-Farbe violett wie in folgendem Bild dargestellt:

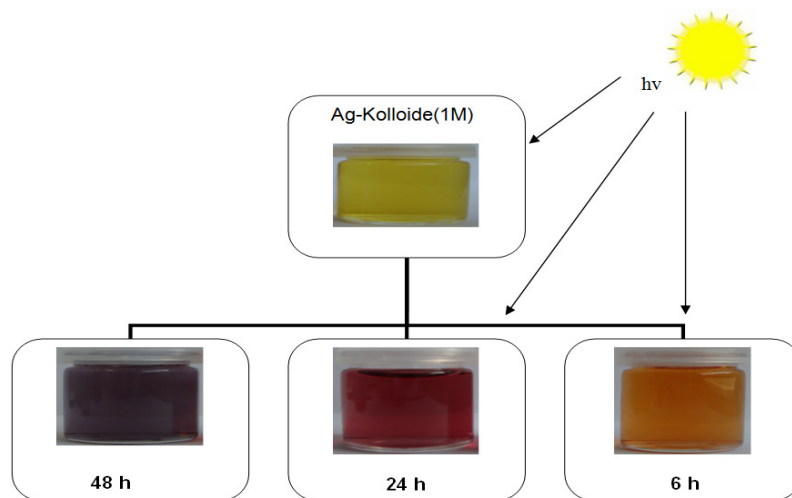


Abbildung (7.16): Die Änderung der Farbe von Ag-Kolloiden in braunes Glas. Diese Farbe wurde auch bei Verwendung normalem Glas gebildet aber wegen Wirkung von UV-A(315 bis 400 nm) wurde schneller als bei braune Glas geändert ca. Hälfte der Dauer.

Die Änderung der Farbe der Kolloide hängt nicht nur von der Energie der UV-Strahlung ab, sondern auch von der Zeit der Bestrahlung und dem Volumen der Probe.

7.4 Stabilität der Ag-NP bei RT

Der folgende Synthese werden Ag-Kolloide mit verschiedener Konzentration des Silbernitrats hergestellt und der Einfluss der Silbernitrat-Konzentration auf die hergestellten Kolloide untersucht.

Chemikalien:

- Lösung: Ag-NO₃ (0,1 Normal)
- Lösung: Tannin (0,25%)
- Lösung: Natrium-Citrat (C₆H₅Na₃O₇) (0,20%)

Vorgehensweise:

(0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0) mL Silbernitrat-Lösung werden jeweils in 50 mL destilliertem Wasser gelöst.

Unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur wird langsam tropfenweise frische 0,25 % ige Tannin-Lösung zu jeweils Silbernitrat-Lösung, die mit frischer Natriumcitrat-Lösung der Konzentration 0,01mol/L die Lösung auf pH 7 eingestellt wird, separat zugegeben bis ein Farbumschlag nach Gelb stattfindet.

Entstandene alle synthetisierte kolloidale Dispersionen (Abbildung 7.19) werden in erste Tag gelblich geblieben dann langsam die Farben und den Wellenlängen von den Proben (0,5 bis 2,5) bei Raumtemperatur zu Erste braun dann orangefarbig danach Violett und schließlich grünlich geändert , bis alle Nanoteilchen sich abgesetzt werden.

Trotz der Farbänderung der meisten Proben sind die Farben von Proben 0,5 und 1,0 mehr als 2 Monate unverändert und stark stabil geblieben.

Die Partikelgröße und die Partikelform sind von der Reduktormenge und Silbernitratmenge Verhältnisse stark abhängig zur Synthese sehr interessante anorganische Silber-Nanoteilchen.

Ihre Dauer hängt von der verwendeten Reduktormenge im Vergleich zu steigende verwendete Silbernitratmenge ab, je mehr Redaktor, desto langsamer die Reaktion, deswegen wurden die Farben so langsam ein paar Tagen bis zu ändern gebraucht (siehe Abb. 7.19).

In folgende Abbildung wurde die TEM-Bilder von Probe 5,0 mL Silbernitrat in ersten 10 Tagen aufgenommen:

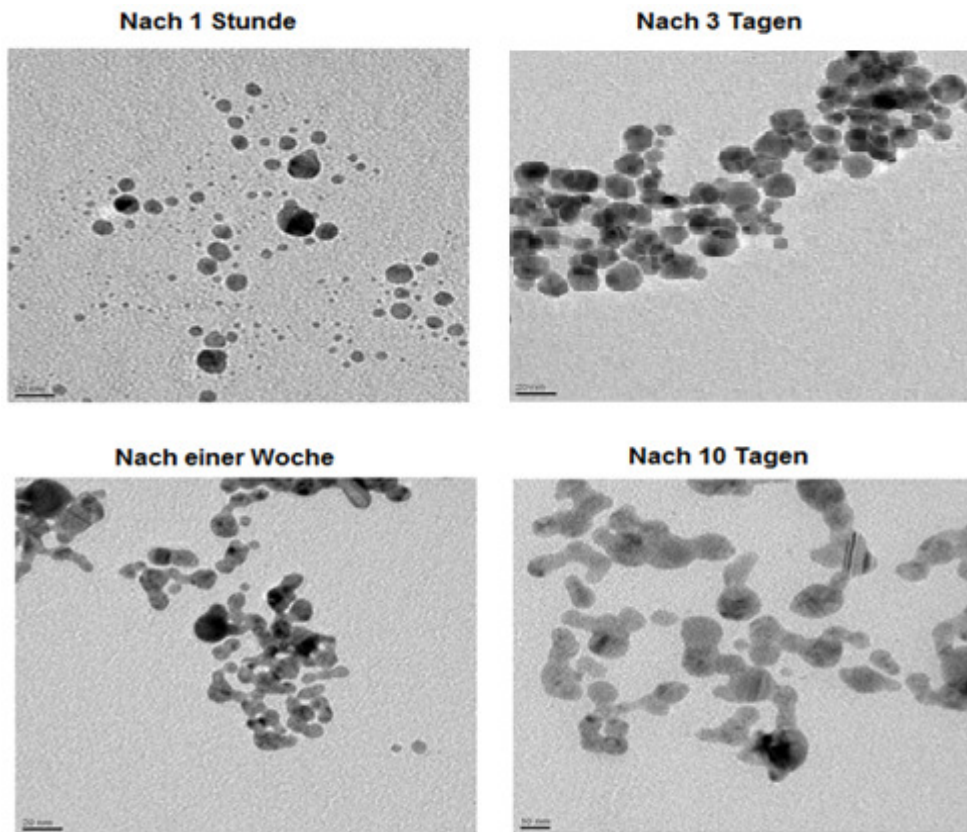


Abbildung (7.17): TEM-Aufnahme von Probe 5,0 ml Silbernitrat in erste zehn Tagen.

Es ist klar, dass der Agglomerationsgrad der hergestellten Nanoteilchen steigt mit Zeit zu bis alle Teilchen sich abgesetzt wurde.

Zur Bestimmung des Hydrodynamischen Durchmessers von hergestelltem Ag-NP (Probe 0,5 mL) wurde mittels der Auswertung von dynamischer Lichtstreuung und mit Hilfe der Log-Normal-Verteilung die Kristallitgröße bestimmt (Abb. 7.18).

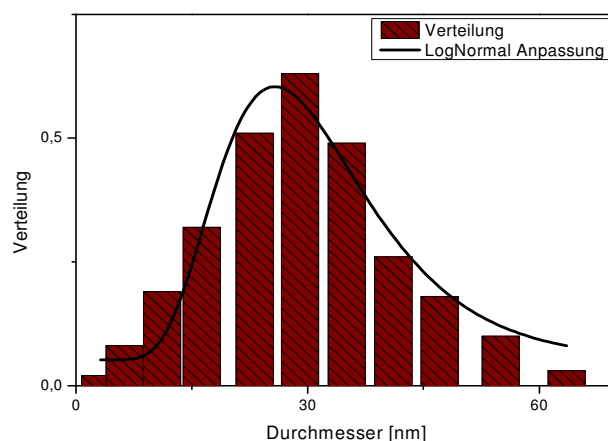


Abbildung (7.18): DLS-Messung von Probe 0,5 mL mit passenden Log-Normal-Verteilung.

Wegen der Oberflächenplasmonenresonanz (SPR, Surface Plasmon Resonance), die durch kollektive Oszillation von Leitungselektronen zustande kommt, haben diese Dispersionen je nach Größe und Gestalt der Silber-Nanoteilchen verschiedenen Farben.

Die Änderung den Farben und den Wellenlängen von den Lösungen mit verschiedene Zeitraum:

Es hat sich herausgestellt, dass die Probe 1,5 mL bis 5,0 mL extrem lichtempfindlich ist. Über einen längeren Zeitraum im Licht sind die Partikel nicht mehr stabil.

Nach 8 Tagen die Änderung der Probe 5,0 ,die Probe ist 1 Tag gelb geblieben dann Zweite Tag bräunliche Gelb, nach 4 Tagen rot-braun ,nach 6 Tagen Violet geändert, nach 8 Tagen grünfarbig bis die zehnte Tag alle Nanoteilchen sich abgesetzt wird. In allen Proben 1,5 bis 5,0 kam es nach ca. 35 Tag ständig zu einer Agglomeration der Teilchen mit Änderung zu fünf unterschiedlichen Farben wie in das folgende Bild gezeigt.



Abbildung (7.20): Änderung der Farbe von Proben mit Zeit bevor Agglomerieren.

In folgender Abbildung wird die Farbänderung der hergestellten Proben von 1. Minute bis 35. Tagen gezeigt:

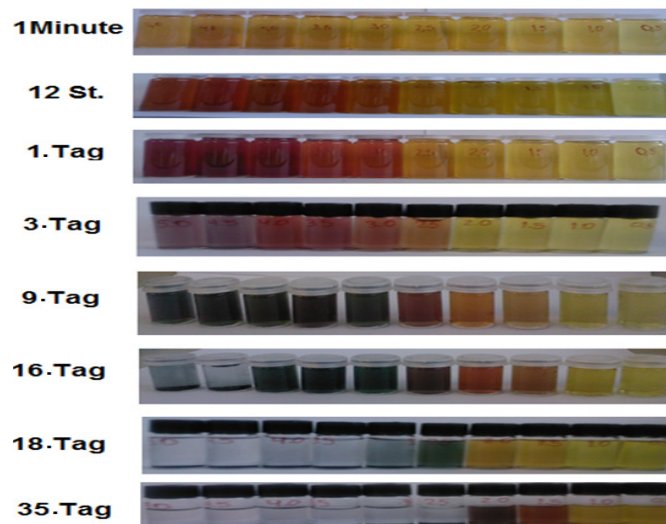


Abbildung (7.19):Farbänderung aller Proben. Es ist gut zu sehen, dass die entstandene Farben von Proben 1,5 mL bis 5,0 mL sich nach ca. 35 Tagen geändert und alle Nanoteilchen agglomeriert.

Aus den Abbildung 7.19 ist es deutlich zu sehen, dass alle Nanoteilchen der Probe 5,0 mL von Silbernitrat am 11'te Tag, Probe 4,5 mL am 12 te Tag dann 4,0 mL am 13'te Tag, Probe 3,5 mL am 14'te Tag, Probe 3,0 mL am 15'te Tag und die Probe 2,5 mL am 16'te Tag agglomeriert wurde. Auf der anderen Seite sind die erste 4 Proben (0,5 bis 2,0 mL) mehr als 35 Tage stabil geblieben.

Da das Kolloid mit einem sehr geringen Anteil an Feststoff sehr verdünnt war, alle Proben konnte mit Röntgenmethoden nicht untersucht werden. Das nach anschließendem Trocknen erhaltene Pulver war für eine Messung nicht ausreichend. Dazu ist das hergestellte Kolloid über eine lange Zeit nicht stabil. Aus diesem Grund konnten auch andere Messungen nicht durchgeführt werden. Somit bleibt die einzige Methode zur Charakterisierung von solchen Ag-NP die UV/Vis-Spektroskopie.

Die Proben 0,5 mL bis 2,0 mL sind mehr als 18 Tagen stabil geblieben. Aus diesem Grund wurden UV/Vis-Absorbptionsmessungen von alle hergestellten Kolloiden erste 18 Tagen bestimmen wie in folgende Abbildung:

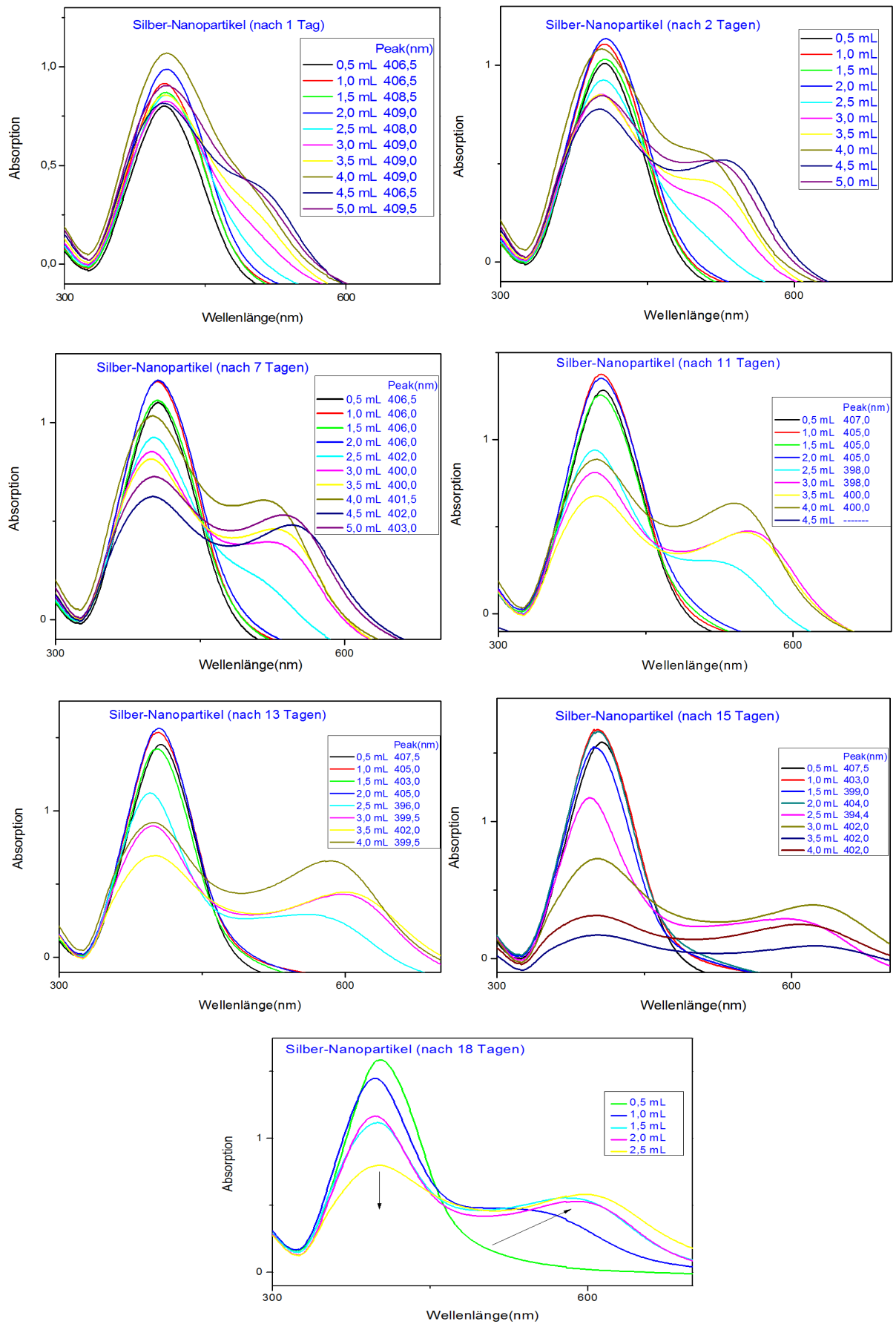


Abbildung (7.21): UV/Vis-Spektren von allen hergestellten Silber-kolloiden mit verschiedenen Silbernitrat-Tannin-Verhältnissen.

Abschließend lässt sich aus den Ergebnisse sagen, dass die Dauer der Farbänderung und ihrer Stabilität von der verwendeten steigende Silbernitratmenge stark abhängig war, je mehr Silbernitrat-Menge, desto schneller Farbänderung und Agglomerieren.

7.5 Abschließende ZUSAMMENFASSUNG

Da Ag-NP eine hohe spezifische Oberfläche, einzigartigen physikalisch-chemischen Eigenschaften besitzen sowie gegen Hunderten Arten von Bakterien, Pilzen und Viren wirkt und wegen ihrer Anwendungen als alternative medizinische Behandlungsmethode, wurde Herstellung der unterschiedlichen Größe und Formen von Ag-NP in diesem Teil untersucht.

Aufgrund mehreren Vorteile von biosynthetischer Methode (umweltfreundlich, kostengünstig, einfacher und absolut sicher) wurde Tannin, die als natürlich definiertes vorkommendes wasserlösliches Polyphenol ist, als Reduktionsmittel mit/ohne Stabilisator in Fällungsmethode von Ag-NP verwendet.

Zur Herstellung unterschiedlicher Größen und Formen von Ag-NP wurde Natrium-Citrat als Stabilisator und Tannin als Reduktionsmittel in wässrigem Medium verwendet.

Es wurden drei Proben von Ag-NP mittels Verwendung gleicher Natriumcitrat-Menge und unterschiedlichen Verhältnis (Ag-Nitrat/ Tannin) 0,4/4,0, 0,3/3,0 und 0,2/2,0 hergestellt.

Die drei Proben (Silber-NP 1, Silber-NP 2 und Silber-NP 3) von Ag-NP wurden erfolgreich mit guter Größenverteilung hergestellt. Diese Ag-Nanoteilchen waren stark stabil für mehr als 2 Monaten, gleichmäßig, kugelförmig und gelblich. Dabei erkennt man mit Hilfe der TEM-Bilder deutlich, dass die hergestellten Ag-NP mit steigendem Ag-Nitrat- und Tannin-Mengen aber gleiche Na-Citrat-Mengen kleiner wurden. Silber-NP 1(15 nm) ,Silber-NP 2 (25 nm) und Silber-NP 3(35 nm). (siehe Abb. 7.1, 7.3 und 7.5)

Ein genauer Vergleich der UV/Vis-Spektren von den hergestellten drei Proben Silber-NP 1 , Silber-NP 2 und Silber-NP 3 zeigte, dass das Absorptionsmaximum (λ_{max}) bei der Probe Silber-NP 2 und bei der Probe Silber-NP 3 mit ca. 10 nm zu höheren Wellenlängen verschoben ist. (siehe Abb. 7.2, 7.4 und 7.6)

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass eine kleinere Menge an Redaktor verwendet wurde, und es zu einer langsamen Reduktion gekommen ist, die viele kleine Teilchen mit einer sehr breiten Größenverteilung ergibt. Deshalb sind mit einer kleineren Redaktormenge kleinere Teilchen entstanden.

In den nächsten Versuchen wurde von mir Tannin als Reduktionsmittel sowie als Stabilisator verwendet, um das stabilisierte Silber-Nanopartikel mit unterschiedlicher Morphologie und Größe herzustellen.

In Probe Silber-NP 5 wurde die Partikel bei Verwendung eine Menge von Tannin und Ag-Nitrat (0,65 mL und 0,20 mL) aus einzelnen Nanoteilchen mit unterschiedlicher sphärischer und guter Größenverteilung bestanden. Das entstandene Ag-NP wurde mit einem Durchmesser von 15 bis 60 nm erfolgt. Dabei zeigte das UV/Vis-Spektrum einen Peak bei ca. 446,6 nm. (siehe Abb. 7.8 und 7.9)

Bei Probe Silber-NP 6 war die hergestellte Nanopartikel bei Verwendung eine größere Menge von Tannin und Ag-Nitrat (0,75 mL und 0,50 mL) stark stabil, schöne gleichmäßig und hexagonal förmig mit einem Durchmesser von 30 bis 40 nm.

Der Vorteil von der angewandten Methode von Tannin-reduzierten Ag-NP ohne Stabilisator kann wie folgend zusammenfassen:

- Es kann unterschiedliche Morphologie und Größe von der Nanopartikeln herstellen.
- Die Methode kann auch für Goldkolloide angewandt werden.
- Die Dauer der Synthese sind weniger als 30 Minuten.
- Ohne Stabilisator verwenden.
- Verwendung einer wässrigen Lösung.
- Gleiche Ergebnisse von die anderen Methode
- Ziemlich gute Stabilität von hergestellten Nanoteilchen

Zur Herstellung der Ag-NP mittels Tannin und Kurkumin wurde von mir Tannin als Reduktionsmittel sowie Kurkumin als Stabilisator verwendet. Diese Synthese erfolgten einen Ag-NP mit unterschiedlicher Größe von ca. 20-40 nm und sphärischer Form. Dabei war die bräunlich gelbe kolloidale Dispersion stark stabil für mehr als zwei Monaten und wurde mit Hilfe der UV/Vis-Messung einen Peak bei ca. 430,20 nm gezeigt.

In Kapitel 7.3 wurden Sonneneinstrahlungs-Effekte auf die Tannin-reduzierten Ag-NP untersucht. Wegen Wirkung von UV-A wurde die Farbe von Ag-Kolloiden nach 6 Stunden zu orange dann zu Rot nach einem Tag und zu letzte wird die Dispersion-Farbe violett geändert. Im Dunkeln bleibt die Farbe länger erhalten, aber auch da sind Änderungen im UV/Vis-Spektrum länger(nach einem Tag 133 nm verschoben) als in der Sonneneinstrahlung (nach einem Tag 162 nm verschoben) festzustellen. Es hat sich herausgestellt, dass die Probe extrem lichtempfindlich ist. Daher sind die Partikel über einen längeren Zeitraum bei Licht und Sonneneinstrahlung nicht stabil.

Im letzten Kapitel 7.4 wurde der Einfluss der Konzentration von verwendetem Silbernitrat auf die Stabilität der hergestellten Kolloide bei Raumtemperatur untersucht. Dabei wurde gleiche Menge von Tannin und unterschiedliche Silbernitrat-Menge sowie Natrium-Citrat als Stabilisator verwendet. Nach einigen Tagen begannen die Farben sich langsam zu ändern. Beim Vergleich UV/Vis-messungen und Bilder von hergestellten Ag-NP im Zeitraum der ersten 35 Tage lässt erkennen, dass die Dauer dieser Farbänderung und der Dispersion-Stabilität von der verwendeten steigende Silbernitratmenge im Vergleich zu gleiche Reduktormenge stark abhängig war, je mehr Silbernitrat-Menge, desto schneller Farbeänderung und Agglomerieren.

Abschließend lässt sich sagen, dass meiste Versuche von Ag-NP Citrat-stabilisierten Tannin-reduzierten Au-NP, Tannin-reduzierten Au-NP ohne Stabilisator sowie Kurkumin-stabilisierten Tannin-reduzierten Au-NP erfolgreich zur medizinischen Anwendungen hergestellt wurden. Dabei müssen noch Versuche unter bestimmte Bedingungen (wie Verhältnis zwischen Reduktormenge oder Kurkumin und Silber-Lösung, Sonneneinstrahlung-Dauer, pH-Wert usw.) sowie bei Au-NP durchgeführt werden, damit man bessere Stabilität von Ag-NP mit unterschiedlichen Größe und Form gewinnen kann.

8. Methodischer Teil und verwendete Materialien

8.1. Methodischer Teil

8.1.1 Transmissionselektronenmikroskopie (TEM):

Sämtliche Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)-Aufnahmen in dieser Arbeit wurden von Frau Sylvia Kuhn im Institut für Neue Materialien (INM) Saarbrücken angefertigt.

Die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) ist eine Mikroskopie-Technik, bei der ein Elektronenstrahl eine extrem dünne Probe durchstrahlt und dabei mit dem Probenmaterial wechselwirkt. Ein Bild entsteht durch unterschiedliche Abschattung des Elektronenstrahls, das Bild wird vergrößert und fokussiert auf eine Abbildungsvorrichtung, wie z.B. einen Leuchtschirm, oder auf einen Sensor, wie beispielsweise in einer CCD Kamera.



Abbildung 8.1: Graphische Darstellung der verwendeten TEM.

Es entsteht der so genannte Cross-over, welcher als reale Quelle des Elektronenstrahls betrachtet werden muss. Die Elektronen werden dann durch das von der Anode erzeugte elektrische Feld abgesaugt und beschleunigt.

Die Elektronenoptik kann nur optimal eingestellt werden, wenn es zu keinen Wechselwirkungen mit den Gasmolekülen kommt. Daher ist für TEM-Aufnahmen ein sehr gutes Vakuum ($p < 10^{-6}$ mbar) erforderlich.

Bei den Probenträgern handelt es sich um mit Graphit bedampfte Kupfernetze von 3 mm Durchmesser, auf die die Probe durch kurzes Eintauchen in eine entsprechende Suspension aufgebracht wird. Die Proben von magnetischen Nanopartikel wurden zuvor sehr stark (ca. 100 Mal) verdünnt, aber Proben von Au-NP und Ag-NP werden nur 2 Mal verdünnt, um eine möglichst dünne Schicht an Partikeln auf das Netz aufzubringen.

8.1.2 Das Röntgen-Diffraktometer (XRD):

Alle Röntgenuntersuchungen in dieser Arbeit wurden mit einem X'Pert Pro MPD der Firma PANalytical B. V. durchgeführt. Die Messungen werden im step-scan-mode durchgeführt. Gemessen wird mit einer Scan-Zeit von 1 min 11 s und einer Step-Größe von $0,02626^\circ$. Die Messzeit der synthetisierten magnetischen Nanopartikel wurde auf 4 Stunden eingestellt. Die Steuerung des Gerätes sowie die Aufzeichnung der generierten Daten erfolgt durch die Software X'Pert Data Collector. Die kalzinierten und gemörserten Proben werden auf entsprechenden Probenträgern arretiert und aufgebracht.

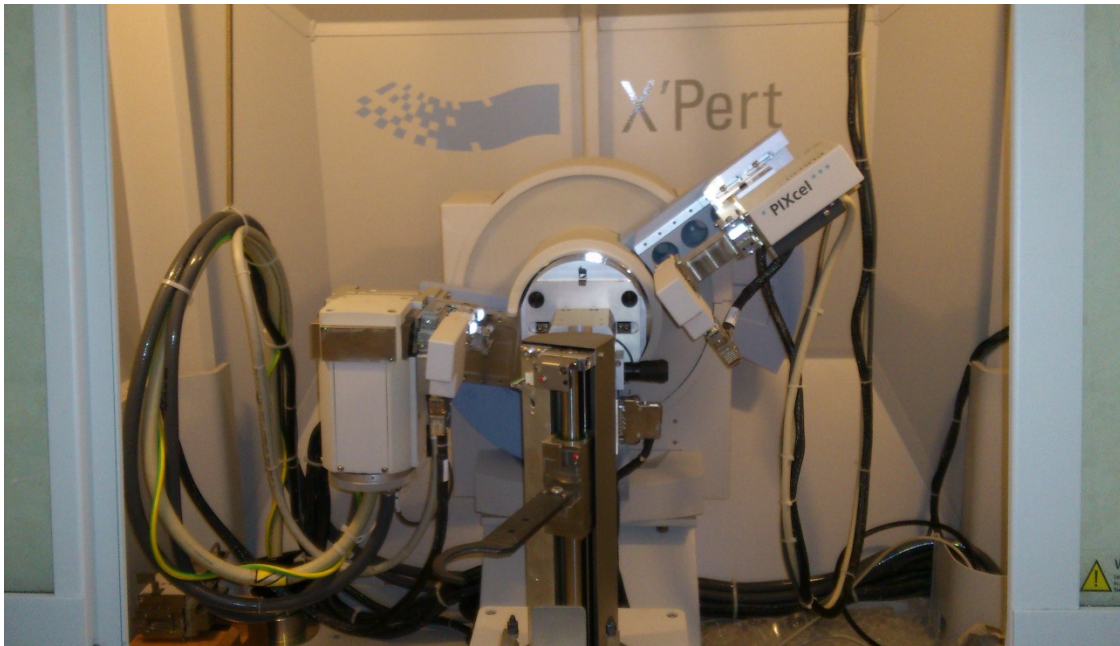


Abbildung 8.2 : Das verwendete Röntgen-Diffraktometer (XRD).

Die Bestimmung des volumengemittelten Kristallitdurchmessers erfolgt mittels des Scherrer-Verfahrens durch Heranziehen der signalintensivsten Reflexe. Diese Reflexe werden zuerst mit Hilfe der Basislinienkorrektur angepasst und unter Verwendung einer Lorentz-Anpassung wird die Halbwertsbreite (FWHM) der Reflexe bestimmt (siehe Gleichung 5.1 in Kapitel 5).

8.1.3 DYNAMISCHE LICHTSTREUUNG (DLS/PCS)

Die Lichtstremessungen wurden mit Hilfe eines Goniometersystem ALV-5000E Spektrometers durchgeführt.

Die Temperatur wird über ein Thermostat reguliert. Die Detektion des Streulichts erfolgt durch zwei Photomultiplier (PM1 und PM2), die durch ein schrittgesteuertes Goniometersystem (ALV 125) zwischen den Winkeln von 20° und 155° variiert werden können. Die Proben wurden alle bei einem Winkel von 90° vermessen.

Die Proben von magnetischen Nanopartikel wurden zuvor sehr stark (ca. 100 Mal), aber die Proben von Au-NP und Ag-NP werden nur zwei bis drei Mal verdünnt, um eine möglichst dünne Schicht an Partikeln auf das Netz aufzubringen.

Zur Bestimmung des hydrodynamischen Durchmessers von NP-Proben müssen diese stets sehr stark verdünnt und verteilt sein.

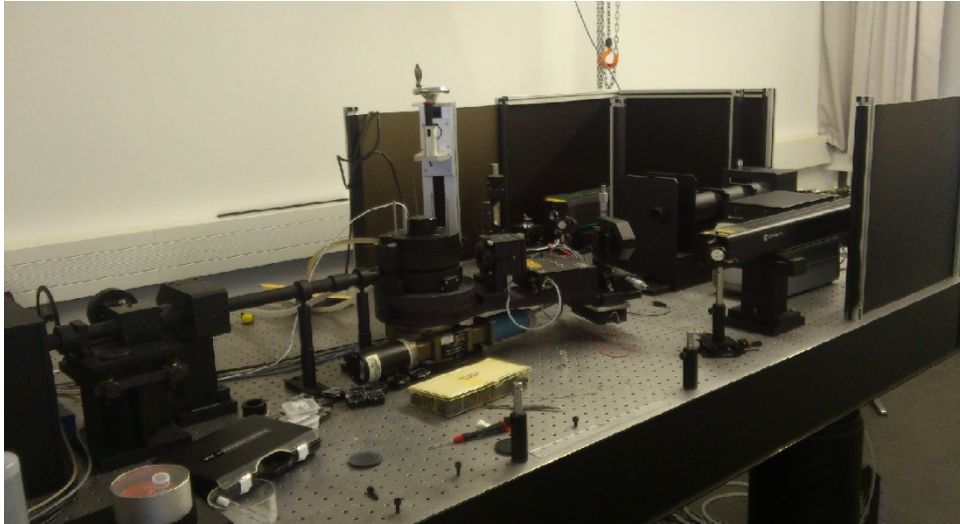


Abbildung 8.3: Bild des DLS-Messapparatur-Aufbaus.

8.1.4 UV / VIS-SPEKTROMETER

Alle UV / Vis-Spektren wurden mit einem ein Cary 50 UV / Vis-Spektrometer der Firma Varian (s. Abbildung 8.5) bei RT aufgenommen. Dieses UV / Vis-Spektrometer besitzt eine Xenon-Blitzlampe als Lichtquelle und wird direkt über einen Computer mit der Cary Win UV-Software gesteuert.

Als Referenzprobe dient destilliertes Wasser. Bei diesem Gerät wird die Absorption des Lösungsmittels und der Küvette durch eine Referenzprobe herausgemittelt. Die aus der Probe und der Referenz austretenden Lichtstrahlen werden durch einen Photomultiplier verstärkt und detektiert.

In der folgenden Tabelle werden die UV/Vis-Spektrometerdaten zusammengefasst:

Modus	Absorbance
Start λ	200 nm
Stop λ	600 nm
Bandbreite	1,5 nm
Scan-Geschwindigkeit	600 nm.min ⁻¹
Datenintervall	1,0 nm
Lichtquelle	Xenon-Blitzlampe
Zyklen	1 bzw. 3

Tabelle(8.4): UV/VIS-Spektrometerdaten.



Abbildung 8.5: Graphische Darstellung der verwendeten UV / Vis-Spektrometer der Firma Varian.

8.1.5 FT-IR-SPEKTROMETER

Die dargestellten FT-IR-Spektren wurden mit Hilfe eines Spectrum 1000 der Firma Perkin Elmer in dieser Arbeit aufgenommen (Abbildung 8.6). Dazu wird die flüssige Probe auf einer ZnSe-Platte (H-ATR Prisma) im Stickstoffstrom getrocknet. Zur Vermessung der Proben wird ein Infrarotbereich von 3800 cm^{-1} bis 750 cm^{-1} gewählt. Dabei dient als Strahlenquelle eine glühende Wolframwendel, die elektromagnetische Strahlungen im Bereich von 4500 cm^{-1} bis 400 cm^{-1} emittiert.

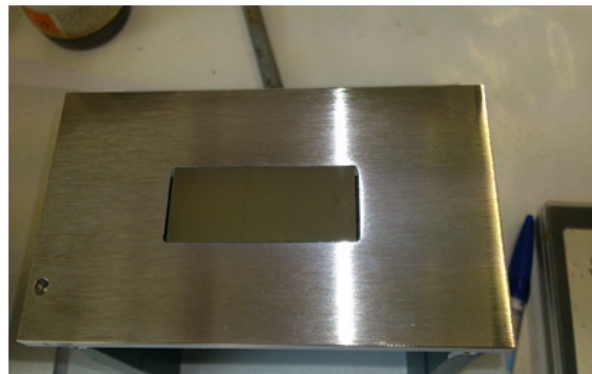
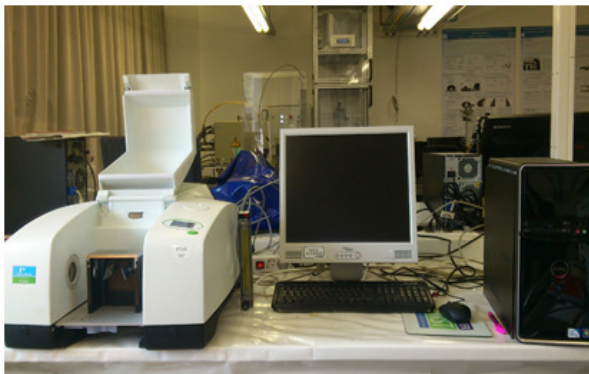


Abbildung 8.6: Das verwendete FT-IR-Spektrometer (links) und die ZnSe-Platte (rechts).

8.1.6 ZETAPOTENTIAL-MESSUNG

Die Zeta-Potential-Messungen wurden mit Hilfe des Zetasizers 3000 HSA der Firma Malvern Instruments (siehe Abbildung 8.7) in dieser Arbeit aufgenommen.



Abbildung 8.7: links: Bild des verwendeten Zetasizers; rechts: graphische Darstellung der Messzelle mit den Durchflusselektroden.

8.1.7 VIBRATING SAMPLE MAGNETOMETER (VSM)

Um die magnetischen Eigenschaften der MNP zu charakterisieren wurden mittels eines Vibrating Sample Magnetometers der Firma Lakeshore an der Universität des Saarlandes im Arbeitskreis von Prof. Dr. R. Birringer die Magnetisierung gemessen. Dabei besitzt das Magnetometer ein konventionelles Helmholtz-Spulenpaar mit einem externen Magnetfeld von -2 T bis 2 T. Dieses Messgerät wird von einem Computer über einen Lakeshore-VSM Controller 735 gesteuert.

8.1.8 PH-MESSUNG UND DIALYSE

Die pH-Messungen wurden mit Hilfe eines Lab 860 der Firma Schott Instruments durchgeführt.

Die Abtrennung von niedermolekularen Teilchen, wie z. B. Salzen oder Wirkstoffen, erfolgte mittels Dialyse. Diese Trennung erfolgt durch Diffusion der zu entfernenden Teilchen aus der Dispersion durch eine semipermeable Membran in das reine Dispersionsmedium (hier: Wasser). Dialysiert wurde gegen destilliertes Wasser mit Dialyseschläuchen der Trenngroße MWCO 12 bis 14 kDa der Firma Medicell International Ltd. Natriumzitat-Lösung und das destillierte Wasser wurde eine Woche lang täglich erneuert.

8.2 VERWENDETE CHEMIKALIEN

Chemikalie	Formel	Molare Masse [g·mol ⁻¹]	CAS-Nr.	Reinheit	Hersteller
Natriumhydroxid	NaOH	40	1310-73-2	≥ 99 %; p.a.	Carl Roth
Eisen(III)-Nitrat Nonahydrat	Fe(NO ₃) ₃ · 9 H ₂ O	404	7782-61-8	≥ 98 %	Fluka
Eisen(II)-Chlorid Tetrahydrat	FeCl ₂ · 4H ₂ O	198,83	13478-10-9	≥ 99%	Merk
Eisen(III)-Chlorid Hexahydrat	FeCl ₃ · 6H ₂ O	270,3	10025-77-1	99 %	Riedel-de Häen
Natriumcitrat (tribasisch Dihydrat)	C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ · 2 H ₂ O	294,1	6132-043	≥ 99 %	Riedel-de Häen
Salpetersäure 65 %	HNO ₃	63,01	7697-37-2	reinst	VWR
Salzsäure 37 %	HCl	36,46	7647-01-0	zur Analyse	VWR
Tetrachloridogoldsäure	HAuCl ₄	339,786	16961-25-4	> 99 %	Alfa Aesar
Silbernitrat	AgNO ₃	169,87	7761-88-8	> 99 %	Sigma- Aldrich
1-Hydroxyethyliden- Diphosphonsäure	C ₂ H ₆ O ₇ P ₂	204,0124	2809-21-4	95%	ABCR GmbH
1,1 Diphosphonopropan 2,3-dicarbonensäure	C ₅ H ₆ O ₁₀ P ₂	288,04	-	-	MCS GmbH
Alendronsäure	C ₄ H ₁₃ NO ₇ P ₂	249,1	66376-36-1	> 98 %	TCI Europe
Methyldiphosphon- säure	CH ₆ O ₆ P ₂	176,00	1984-15-2	> 99 %	Alfa Aesar
Tannin	C ₇₆ H ₅₂ O ₄₆	1701,20	1401-55-4	Pulver	Merk
Kurkumin	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	368,38	458-37-7	Pulver	Merk

8.3 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Lu, A.-H., Salabas, E. L. and Schüth, F. (2007), Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46: 1222–1244.
- [2] Samuel C.N. Tang, Irene M.C. Lo, Magnetic nanoparticles: Essential factors for sustainable environmental applications, *Water Research*, Volume 47, Issue 8, 15 May 2013, Pages 2613-2632, ISSN 0043-1354.
- [3] Xiong, Z., Zhao, D., Pan, G., 2007. Rapid and complete destruction of perchlorate in water and ion-exchange brine using stabilized zero-valent iron nanoparticles. *Water Research* 41, 3497-3505.
- [4] Kolhatkar, Arati G.; Jamison, Andrew C.; Litvinov, Dmitri; Willson, Richard C.; Lee, T. R. 2013. "Tuning the Magnetic Properties of Nanoparticles." *Int. J. Mol. Sci.* 14, no. 8: 15977-16009.
- [5] Meng J, Xiao B, Zhang Y, Liu J, Xue H, Lei J, Kong H, Huang Y, Jin Z, Gu N, Xu H. *Sci Rep.* 2013;3:2655. doi: 10.1038/srep02655.
- [6] Richard A. Flynn und Paul K. Trojan, *Engineering Materials and Their Applications*, 4. Edition, 1990
- [7] Zhang, Z.Q.; Sun, Q.Q.; Zhong, J.L.; Yang, Q.H.; Li, H.; Cheng, D.; Liang, B.L.; Shuai, X.T. Magnetic resonance imaging-visible and pH-sensitive polymeric micelles for tumor targeted drug delivery. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2014, 10, 216–226.
- [8] Ping Li, Yanhui Song, Chengguo Liu, Xiaoming Li, Gang Zhou, Yubo Fan, Magnetic and fluorescent bifunctional chitosan microspheres embedding with fluorescent-labeling drug as a drug delivery system, *Materials Letters*, Volume 114, 1 January 2014, Pages 132-135.
- [9] Sharavanan Balasubramaniam, Sanem Kayandan, Yin-Nian Lin, Deborah F. Kelly, Michael J. House, Robert C. Woodward, Timothy G. St. Pierre, Judy S. Riffle, and Richey M. Davis. *Langmuir* 2014 30 (6), 1580-1587
- [10] Corrot, C, Robert, P, Idee, JM, Port, M: Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 58, 1471- 1504 (2006)
- [11] Pankhurst, QA, Connolly, J, Jones, SK, Dobson, J: Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36, R167-181 (2003)
- [12] Dobson, J: Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug Develop Res* 67, 55-60 (2006)
- [13] Tartaj, P, Morales, MD, Veintemillas-Verdaguer, S, Gonzalez-Carreno, T, Serna, CJ: The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36, R182-197 (2003)
- [14] Gupta, AK, Gupta, M: Synthesis and surface engineering of iron oxide Nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 26, 3995-4021 (2005)
- [15] Synthesis, surface modification and characterisation of biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. Mahdavi M, Ahmad MB, Haron MJ, Namvar F, Nadi B, Rahman MZ, Amin J. *Molecules.* 2013 Jun 27; 18(7):7533-48.

- [16] Miao L., et al., Antitumor Effect of TRAIL on Oral Squamous Cell Carcinoma using Magnetic Nanoparticle-Mediated Gene Expression. *Cell Biochem Biophys*. 2014. Feb. 22.
- [17] Chen, H., et al., *Analysis of magnetic drug carrier particle capture by a magnetizable Intravascular stent: 1. Parametric study with single wire correlation*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2004. 284: p. 181-194.
- [18] Chen, H., et al., *Analysis of magnetic drug carrier particle capture by a magnetizable intravascular stent--2: Parametric study with multi-wire two-dimensional model*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005. 293(1): p. 616-632.
- [19] Jordan, A., et al., *Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2001. 225(1-2): p. 118-126.
- [20] Rosensweig, R.E., *Heating magnetic fluid with alternating magnetic field*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2002. 252: p. 370-374.
- [21] A. M. Williams, Dissertation, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg (USA), 2008.
- [22] P. Mendoza Zelis, G. A. Pasquevich, S. J. Stewart, M. B. Fernandez van Raap, J. Apesteguy, I. J. Bruvera, C. Laborde, B. Pianciola, S. Jacobo, and F. H. Sanchez, "Structural and magnetic study of zinc-doped magnetite nanoparticles and ferrofluids for hyperthermia applications," *J. Phys. D: Appl. Phys.* 46, 125006 (2013).
- [23] Tartaj, P, Morales, M, Gonzalez-Carreno, T, Veintemillas-Verdaguer, S, Serna, C: Advances in magnetic nanoparticles for biotechnology applications. *J. Magn. Magn. Mater.* 290, 28-34 (2005)
- [24] Gupta, AK, Gupta, M: Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 26, 3995-4021 (2005)
- [25] Zeng, X. B. et al. Magnetic responsive hydroxyapatite composite scaffolds construction for bone defect reparation. *Int. J. Nanomedicine*. 7, 3365–3378 (2012).
- [26] Panseri, S. et al. Magnetic hydroxyapatite bone substitutes to enhance tissue regeneration: evaluation in vitro using osteoblast-like cells and in vivo in a bone defect. *PLoS One*. 7, e38710 (2012).
- [27] Gloria, A. et al. Magnetic poly (ε-caprolactone)/iron-doped hydroxyapatite nanocomposite substrates for advanced bone tissue engineering. *J. R. Soc. Interface*. 10, 20120833 (2013).
- [28] New forms of superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications. Xu C, Sun S. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013 May;65(5):732-43. doi: 10.1016/j.addr.2012.10.008. Epub 2012 Nov 2. Review.
- [29] C.J. Xu, S. Sun, Superparamagnetic nanoparticles as targeted probes for diagnostic and therapeutic applications, *Dalton Trans.* (2009) 5583–5591.
- [30] Y. Pan, X.W. Du, F. Zhao, B. Xu, Magnetic nanoparticles for the manipulation of proteins and cells, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 2912–2942.
- [31] Lubbe, A.S., C. Alexiou, and C. Bergemann, *Clinical Applications of Magnetic Drug*

Targeting. Journal of Surgical Research, 2001. 95(2): p. 200-206.

[32] R. Torres Martin de Rosales, R. Tavaré, A. Glaria, G. Varma, A. Protti, P.J. Blower, 99mTc-Bisphosphonat-iron oxide nanoparticle conjugates for dual-modality biomedical imaging, *Bioconjug. Chem.* 22 (2011) 455–465.

[33] Lara Prosen, Sara Prijic, Branka Music, Jaka Lavrencak, Maja Cemazar, and Gregor Sersa, "Magnetofection: A Reproducible Method for Gene Delivery to Melanoma Cells," *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 209452, 11 pages, 2013.

[34] S. Prijic and G. Sersa, "Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology," *Radiology and Oncology*, vol. 45, no. 1, pp. 1–16, 2011.

[35] S. Prijic, L. Prosen, M. Cemazar et al., "Surface modified magnetic nanoparticles for immuno-gene therapy of murine mammary adenocarcinoma," *Biomaterials*, vol. 33, no. 17, pp. 4379–4391, 2012.

[36] F. Scherer, M. Anton, U. Schillinger et al., "Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force *in vitro* and *in vivo*," *Gene Therapy*, vol. 9, no. 2, pp. 102–109, 2002.

[37] S. Xenariou, U. Griesenbach, S. Ferrari et al., "Using magnetic forces to enhance non-viral gene transfer to airway epithelium *in vivo*," *Gene Therapy*, vol. 13, no. 21, pp. 1545–1552, 2006.

[38] C. Plank, O. Zelphati, and O. Mykhaylyk, "Magnetically enhanced nucleic acid delivery. Ten years of magnetofection progress and prospects," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 63, no. 14-15, pp. 1300–1331, 2011.

[39] O. Mykhaylyk, O. Zelphati, E. Hammerschmid, M. Anton, J. Rosenecker, and C. Plank, "Recent advances in magnetofection and its potential to deliver siRNAs *in vitro*," *Methods in Molecular Biology*, vol. 487, pp. 111–146, 2009.

[40] T. Buerli, C. Pellegrino, K. Baer et al., "Efficient transfection of DNA or shRNA vectors into neurons using magnetofection," *Nature protocols*, vol. 2, no. 12, pp. 3090–3101, 2007.

[41] Biomedical applications of Bisphosphonats. Giger EV, Castagner B, Leroux JC. *J Control Release*. 2013 Apr 28;167(2):175-88. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.01.032. Epub 2013 Feb 8. Review.

[42] Bisphosphonats modulate vital functions of human osteoblasts and affect their interactions with breast cancer cells. Kaiser T, Teufel I, Geiger K, Vater Y, Aicher WK, Klein G, Fehm T. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jul;140(1):35-48. doi: 10.1007/s10549-013-2613-z. Epub 2013 Jun 27.

[43] Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ: Mechanisms of action of Bisphosphonats: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008, 19:733–759.

[44] Bisphosphonat-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect.

[45] Abdou, Wafaa M., and Abeer A. Shaddy. "The development of Bisphosphonats for therapeutic uses, and Bisphosphonat structure-activity consideration." *ARKIVOC*: Online

Journal Of Organic Chemistry (January 2009): 143-182. Academic Search Complete, EBSCOhost (accessed March 10, 2014).

[46] G.H. Nancollas, R. Tang, R.J. Phipps, Z. Henneman, S. Gulde, W. Wu, A. Mangood, R.G.G. Russell, F.H. Ebetino, Novel insights into actions of Bisphosphonats on bone: differences in interactions with hydroxyapatite, *Bone* 38 (2006) 617–627.

[47] R. Russell, N.Watts, F. Ebetino, M. Rogers, Mechanisms of action of Bisphosphonats: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy, *Osteoporos. Int.* 19 (2008) 733–759.

[48] Fleisch H: Bisphosphonats: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998, 19:80–100.

[49] Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D: Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005, 353:898–908.

[50] Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG: American society of clinical oncology guideline on the role of Bisphosphonats in breast cancer. American society of clinical oncology Bisphosphonats expert panel. *J Clin Oncol* 2000, 18:1378–1391.

[51] Petcu EB, Schug SA, Smith H: Clinical evaluation of onset of analgesia using intravenous pamidronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 2002, 24:281–284.

[52] Blomen LJMJ: History of the Bisphosphonats: discovery and history of the non-medical uses of Bisphosphonats. In *Bisphosphonats on bones*. Edited by Bijvoet OLM, Fleisch HA, Canfield RE, Russell RGG. Amsterdam: Elsevier; 1995:111–124.

[53] Fleisch H, Russell RGG, Francis MD: Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969, 165:1262–1264.

[54] Chiang AC, Massague J (2008) Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 359(26):2814–2823

[55] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ (2008) Mechanisms of action of Bisphosphonats: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19(6):733–759

[56] Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ (1998) Nitrogen-containing Bisphosphonats inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 13(4):581–589

[57] Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ (1993) Bisphosphonats act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 91(5):2004–2011

[58] Vitte C, Fleisch H, Guenther HL (1996) Bisphosphonats induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 137(6):2324–2333

[59] Fromigue O, Body JJ (2002) Bisphosphonats influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 25(6):539–546

- [60] Kakonen SM, Mundy GR (2003) Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* 97(3 Suppl):834–839
- [61] Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ (2000) Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 88(5):1082–1090
- [62] Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, Kanis JA, Kyle RA, Mundy GR, Paterson AH et al (1998) Current use of Bisphosphonats in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16(12):3890–3899
- [63] Mundy GR, Yoneda T (1998) Bisphosphonats as anticancer drugs. *N Engl J Med* 339(6):398–400.
- [64] V. Chechik, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7780.
- [65] <http://www.britishmuseum.org/>
- [66] G. A. Mansoori, *Principles of Nanotechnology: Molecular-Based Study Of Condensed Matter In Small Systems*, World Scientific Publishing Co., Singapore, 2005.
- [67] G. Schmid, ed., *Nanoparticles: From Theory To Application*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.
- [68] C. N. R. Rao, A. Muller and A. K. Cheetham, eds., *Nanomaterials Chemistry: Recent Developments and New Directions*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2007.
- [69] A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlén BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12;347(11):781-9.
- [70] M. Faraday, *Phil. Trans. R. Soc. London*, 1857, 147, 145-181.
- [71] D. H. Brown and W. E. Smith, *Chem. Soc. Rev.*, 1980, 9, 217-240.
- [72] G. Frens, *N. Ph. S.*, 1973, 241, 20-22.
- [73] G. Schmid, *Chem. Rev.*, 1992, 92, 1709-1727.
- [74] J. Turkevich, P. C. Stevenson and J. Hillier, *Discuss. Faraday Soc.*, 1951, 55-75.
- [75] Tsai CY, Shiao AL, Chen SY, Chen YH, Cheng PC, Chang MY, Chen DH, Chou CH, Wang CR, Wu CL *Amelioration of collagen-induced arthritis in rats by nanogold. Arthritis Rheum.* 2007; 56: 544–554.
- [76] Boisselier E. and Astruc D. (2009) Gold Nanoparticles in Nanomedicine: Preparations, Imaging, Diagnostics, Therapies and Toxicity. *Chem. Soc. Rev.* 38: 1759-1782
- [77] Fu-Ken L. (2009) Analysis and Applications of Nanoparticles in the Separation Sciences: A case of Gold Nanoparticles, *J. Chrom. A.* 1216: 9034-9047

- [78] Guo S. and Wang E, (2007) Synthesis and Electrochemical Applications, *Anal. Chim. Acta.* 598: 181-192
- [79] Huang W. and Chen Y. (2008) Photochemical Synthesis of Gold Nanoparticles, *J. Nano. Res.* 10: 697-702
- [80] Sardar R., Funston A., Mulvaney P. and Murray R. (2009) Gold Nanoparticles: Past, Present and Future. *Langmuir* 25: 13840-13851
- [81] Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev.* 2012;41:2256–82.
- [82] Dreaden EC, Alkilany AM, Huang X, Murphy CJ, El-Sayed MA. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *Chem Soc Rev.* 2012;41:2740–79.
- [83] Matteini P, Ratto F, Rossi F, Centi S, Dei L, Pini R. Chitosan films doped with gold nanorods as laser-activatable hybrid bioadhesives. *Adv Mater.* 2010;22:4213–16.
- [84] *Boisselier E, Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. Chem. Soc. Rev, 2009; 38: 1759-1782.*
- [85] *Reddy VR. Gold nanoparticles: synthesis and applications. Synlett 2006; 11: 1791–1792.*
- [86] *Mukherjee P, Bhattacharya R, Wang P, Wang L, Basu S, Nagy JA, Atala A, Mukhopadhyay D, Soker S. Antiangiogenic properties of gold nanoparticles. Clin. Cancer Res. 2005; 11: 3530–3534.*
- [87] Willets KA, Van Duyne RP. Localized surface plasmon resonance spectroscopy and sensing. *Annu Rev Phys Chem.* 2007;58:267-97. Review.
- [88] Gold nanostructures: a class of multifunctional materials for biomedical applications
C. M. Cobley, J. Chen, E. C. Cho, L. V. Wang and Y. Xia, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 44.
- [89] Daniel, Marie-Christine, and Didier Astruc. "Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology." *Chemical reviews* 104.1 (2004): 293-346.
- [90] Gole, Anand, and Catherine J. Murphy. "Seed-mediated synthesis of gold nanorods: role of the size and nature of the seed." *Chemistry of Materials* 16.19 (2004): 3633-3640.
- [91] Shaojun Guo, Erkang Wang, Synthesis and electrochemical applications of gold nanoparticles, *Analytica Chimica Acta*, Volume 598, Issue 2, 29 August 2007, Pages 181-192, ISSN 0003-2670.
- [92] He, J. et al. Electronic decay constant of carotenoid polyenes from single-molecule measurements. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 1384–1385 (2005).
- [93] Sarah J Tabrizi, Douglas R Langbehn, Blair R Leavitt, Raymund AC Roos, Alexandra Durr, David Craufurd, Christopher Kennard, Stephen L Hicks, Nick C Fox, Rachael I Scahill, Beth Borowsky, Allan J Tobin, H Diana Rosas, Hans Johnson, Ralf Reilmann, Bernhard

Landwehrmeyer, Julie C Stout, the TRACK-HD investigators, Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data, *The Lancet Neurology*, Volume 8, Issue 9, September 2009, Pages 791-801, ISSN 1474-4422.

[94] *Bhattacharya R, Mukherjee P. Biological properties of naked nanoparticles. Adv. Drug Deliv. Rev. 2008; 60: 1289–1306.*

[95] *Vaidyanathan R, Kalishwaralal K, Gopalram S, Gurunathan S. Nanosilver - The burgeoning therapeutic molecule and its green synthesis. Biotech. Adv. 2008; 27: 924–937.*

[96] Majumdar, B.G. Bag, S. Rana, "Azadirachta indica (Neem) bark Extract Mediated Rapid Synthesis of Gold Nanoparticles and Study of its Catalytic Activity", *Int. J. Res. Chem. Env.*, Vol. 3, 2013, pp. 144-152.

[97] Gangula A., Podila R., Ramakrishna M., Karanam L., Janardhana C., Rao A. M., Catalytic reduction of 4-nitrophenol using biogenic gold and silver nanoparticles derived from *Breynia rhamnoides*, *Langmuir*, 27, 15268 (2011)

[98] Dash S. S., Bag B. G., Synthesis of gold nanoparticles using renewable *Punica granatum* juice and study of its catalytic activity, *Appl. Nanosci.*, DOI 10.1007/s13204-012-0179-4, (2013)

[99] Dash S. S., Majumdar R., Sikder A. K., Bag B. G., Patra B. K., *Saraca indica* bark extract mediated green synthesis of polyshaped gold nanoparticles and its application in catalytic reduction, *Appl. Nanosci.*, DOI 10.1007/s13204-013-0223-z (2013)

[100] Punuri J. B., Sharma P., Sibyala S., Tamuli R., Bora U., Piper betle-mediated green synthesis of biocompatible gold nanoparticles, *Int. Nano Lett.* 2,18 (2012)

[101] C.S. Yah, The toxicity of gold nanoparticles in relation to their physiochemical properties *Biomagn. Res.*, 24 (2013), pp. 400–413.

[102] *Kumar SA, Ayoobul AA, Absar A, Khan MI. Extracellular bv biosynthesis of CdSe quantum dots by the fungus, Fusarium Oxysporum. J. Biomed. Nanotechnol. 2007; 3: 190–194.*

[103] V. Amendola, M. Meneghetti, "Laser ablation synthesis in solution and size manipulation of noble metal nanoparticles", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009,11, 3805-3821.

[104] Prime D, Paul S, Joseph-Franks PW. Gold nanoparticle charge trapping and relation to organic polymer memory devices. *Philos transact A Math Phys Eng Sci.* 2009; 367(1905):4215-25.

[105] Tsoukalas D. From silicon to organic nanoparticle memory devices. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2009; 367(1905): 4169-79.

[106] Pissuwan D, Niidome T, Cortie MB. The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems, *Journal of Controlled Release.* 2011; 149(1): 65-71.

[107] Surendra N, Nidhi G, Ramesh C. Cationic Polymer Based Nanocarriers for Delivery of Therapeutic Nucleic Acids. *Journal of Biomedical Nanotechnology.* 2011. 7 (4): 504-520.

- [108] Zhang XD, Wu HY, Wu D, Wang YY, Chang JH, Zhai ZB, Meng AM, Liu PX, Zhang LA, Fan FY. Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes. *International Journal of Nanomedicine*. 2010; 5: 771–781
- [109] Li X, Zhou H, Yang L, Du G, Pai-Panandiker AS, Huang X, Yan B. 2011. Enhancement of cell recognition in vitro by dual-ligand cancer targeting gold nanoparticles. *Biomaterials*. doi:10.1016/j.biomaterials. 2010.12.031
- [110] Bracamonte MV, Bollo S, Labbe P, Rivas GA, Ferreyra NF. Quaternized chitosan as support for the assembly of gold nanoparticles and glucose oxidase. Physicochemical characterization of the platform and evaluation of its biocatalytic activity. *Electrochimica Acta*. 2011. 56: 1316-1322.
- [111] Chandra P, Das D, Abdelwahab A A, Gold nanoparticles in molecular diagnostics and therapeutics. *Digest Journal of nanomedicine and biostructures*. 2010. 5(2): 363-367
- [112] Tiwari, P., K. Vig, et al. Functionalized Gold Nanoparticles and Their Biomedical Applications. 1: 31-63.
- [113] Connor, E.E.; Mwamuka, J.; Gole, A.; Murphy, C.J.; Wyatt, M.D. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small* 2005, 1, 325–327.
- [114] Ghosh, P.; Han, G.; De, M.; Kim, C.K.; Rotello, V.M. Gold nanoparticles in delivery applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008, 60, 1307–1315.
- [115] Pissuwan, D.; Niidome, T.; Cortie, M.B. The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems. *J. Contr. Release* 2009, 149, 65–71.
- [116] Delehanty, J.B.; Boeneman, K.; Bradburne C.E.; Robertson K.; Bongard J.E.; Medintz, I.L. Peptides for specific intracellular delivery and targeting of nanoparticles: Implications for developing nanoparticle-mediated drug delivery. *Ther. Deliv.* 2010, 1, 411–433.
- [117] Giljohann, D.A.; Seferos, D.S.; Daniel, W.L.; Massich, M.D.; Patel P.C.; Mirkin, C.A. Gold nanoparticles for biology and medicine. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3280–3294.
- [118] Petros, R.A.; DeSimone, J.M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2010, 9, 615–627.
- [119] Shi, J.; Votruba, A.R.; Farokhzad, O.C.; Langer, R. Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: From discovery to applications. *Nano Lett.* 2010, 10, 3223–3230.
- [120] Duncan, B.; Kim, C.; Rotello, V.M. Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems. *J. Contr. Release* 2010, 148, 122–127.
- [121] Grace, N.A.; Pandian, K. Antibacterial efficacy of aminoglycosidic antibiotics protected gold nanoparticles—A brief study. *Colloids Surf. A* 2007, 297, 63–70.

- [122] Cai, W., T. Gao, et al. (2008). "Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology." *Nanotechnology, science and applications* 2008(1).
- [123] El-Sayed, I., X. Huangand, A.M. El-Sayed, 2006. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. *Cancer Letter*, 2: 129-135.
- [124] Tomar A., G. Garima Short Review on Application of Gold Nanoparticles, *Global Journal of Pharmacology* 7 (1): 34-38, 2013 ISSN 1992-0075 © IDOSI Publications, 2013
- [125] Aryal, S., J.J. Grailer, S. Pilla, D.A. Steeber and S. Gong, 2009. Doxorubicin conjugated gold nanoparticles as water-soluble and pH-responsive anticancer drug nanocarriers, *J. Mater. Chem*, 19: 7879-7884.
- [126] Bowman, M., T.E. Ballard, C.J. Ackerson, D.L. Feldheim, D.M. Margolis and C. Melander, 2008. Inhibition of HIV Fusion with Multivalent Gold Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*, 130: 6896-6897.
- [127] Verma, A., J.M. Simard, J.W.E. Worrall and V.M. Rotello, 2004. Tunable reactivation of nanoparticle-inhibited beta-galactosidase by glutathione at intracellular concentrations. *J. Am. Chem. Soc.*, 126: 13987-13991.
- [128] Angelatos, A.S., B. Radt and F. Caruso, 2005. Light-responsive polyelectrolyte/gold nanoparticles microcapsules, *J. Phys. Chem.*, 109: 3071-3076.
- [129] Brannon-Peppas, L. and J.O. Blanchette, 2004. Nanoparticle and targeted systems for cancertherapy, *Adv. Drug Delivery Review*, 56: 1649-1659.
- [130] Brigger, I., C. Dubernet and P. Couvreur, 2002. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Adv. Drug Delivery Review*, 54: 631-651.
- [131] Qian, Ximei. "In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags." *Nature Biotechnology*. 2008. Vol 26 No 1.
- [132] Sajjadi AY, Suratkar AA, Mitra KK, Grace MS. Short-Pulse Laser-Based System for Detection of Tumors: Administration of Gold Nanoparticles Enhances Contrast. *J. Nanotechnol. Eng. Med.*. 2012;3(2):021002-021002-6. doi:10.1115/1.4007245.
- [133] Extraction of Curcumin: *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology (IOSR-JESTFT)* ISSN: 2319-2402, ISBN: 2319-2399. Volume 1, Issue 3 (Sep-Oct. 2012), PP 01-16.
- [134] M. Kakarala, D. E. Brenner, H. Korkaya, C. Cheng, K. Tazi, C. Ginestier, S. Liu, G. Dontu and M. S. Wicha, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010,122, 777–785.
- [135] N. Rocks, S. Bekaert, I. Coia, G. Paulissen, M. Gueders, B. Evrard, J. C. Van Heugen, P. Chiap, J. M. Foidart, A. Noel and D. Cataldo, *Br. J. Cancer*, 2012, 107, 1083–1092.
- [136] R.A. Sharma, A.J. Gescher, W.P. Steward, *Eur. J. Cancer* 41 (2005) 1955–1968.

- [137] P. Anand, S.G. Thomas, A.B. Kunnumakkara, C. Sundaram, K.B. Harikumar, B. Sung, S.T. Tharakan, K. Misra, I.K. Priyadarsini, K.N. Rajasekharan, B.B. Aggarwal, *Biochem. Pharmacol.* 76 (2008) 1590–1611.
- [138] R.K. Maheshwari, A.K. Singh, J. Gaddipati, R.C. Srimal, *Life Sci.* 78 (2006) 2081–2087.
- [139] Z. Meng, C. Yan, Q. Deng, D. F. Gao and X. L. Niu, *Acta Pharmacol. Sin.*, 2013, 34, 901–911
- [140] S. Bhattacharyya, D. Md Sakib Hossain, S. Mohanty, G. Sankar Sen, S. Chattopadhyay, S. Banerjee, J. Chakraborty, K. Das, D. Sarkar, T. Das and G. Sa, *Cell. Mol. Immunol.*, 2010, 7, 306–315.
- [141] J. Gaedeke, N. A. Noble and W. A. Border, *Kidney Int.*, 2005, 68, 2042–2049.
- [142] A. Chen, J. Xu and A. C. Johnson, *Oncogene*, 2006, 25, 278– 287.
- [143] Gangwar, R. K., V. A. Dhumale, et al. "Conjugation of curcumin with PVP capped gold nanoparticles for improving bioavailability." *Materials Science and Engineering: C* 32(8): 2659-2663.
- [144] A.N. Shipway, E. Katz, I. Willner, *Chemphyschem* 1 (2000) 18–52.
- [145] G.R. Souza, D.R. Christianson, F.I. Staquicini, M.G. Ozawa, E.Y. Snyder, R.L. Sidman, J.H. Miller, W. Arap, R. Pasqualini, *PNAS* 103 (5) (2006) 1215–1220.
- [146] M.C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* 104 (2004) 293–346.
- [147] Kumar *et al.*, *IJPSR*, 2012; Vol. 3(11): 4533-4539 ISSN: 0975-8232
- [148] Nowack, B.; Krug, H.F.; Height, M. 120 years of nanosilver history: Implications for policy makers. *Environ. Sci. Technol.* 2010, 45, 1177–1183.
- [149] Wong, K.K.Y.; Liu, X. Silver nanoparticles-The real silver bullet“in clinical medicine? *Med. Chem. Commun.* 2010, 1, 125–131.
- [150] Lansdown, A.B.G. A review of the use of silver in wound care: Facts and fallacies. *Br. J. Nurs.* 2004, 13, 6–19.
- [151] Reidy, B.; Haase, A.; Luch, A.; Dawson, K.A.; Lynch, I. Mechanisms of Silver Nanoparticle Release, Transformation and Toxicity: A Critical Review of Current Knowledge and Recommendations for Future Studies and Applications. *Materials* 2013, 6, 2295-2350.
- [152] Senapati S, Ahmad A, Khan MI, Sastry M, Kumar R. ,Extracellular biosynthesis of bimetallic Au-Ag alloy nanoparticles. *Small.* 2005 May;1(5):517-20. No abstract available.
- [153] “Silver aids the developing fetus in growth, health, and eases the delivery and recovery”. –“Report: Colloidal Silver”, *Health Consciousness*, Vol. 15, no. 4.
- [154] Kolloidales Silber als natürliches Antibiotikum -Veröffentlicht in Heftarchiv - Heft 03/1998 -Hp Uwe Reinelt.

- [155] Jayanthi Abraham, Sivagnanam Silambarasan, Biosynthesis of silver nanoparticles, AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY. 01/2013; 10(56):3088-3098.
- [156] Damm C, Munstedt H, Rosch A (2008) The antimicrobial efficacy of polyamide 6/silver-nano- and microcomposites. *Mater Chem Phys* 108:61–66. doi: 10.1016/j.matchemphys.2007.09.002
- [157] Zheng, Y.; Gao, S.; Ying, J. Y. *Adv. Mater.* 2007, 19, 376
- [158] Panacek, A.; Kvítek, L.; Prucek, R.; Kolar, M.; Vecerova, R.; Pizúrova, N.; Sharma, V.K.; Nevecna, T.; Zboril, R. Silver colloid nanoparticles: Synthesis, characterization, and their antibacterial activity. *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 16248–16253.
- [159] Morones, J.R.; Elechiguerra, J.L.; Camacho, A.; Holt, K.; Kouri, J.B.; Ramírez, J.T.; Yacaman, M.J. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology* 2005, 16, 2346–2353.
- [160] Sondi, I.; Salopek-Sondi, B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: A case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J. Colloid Interface Sci.* 2004, 275, 177–182.
- [161] Pal, S.; Tak, Y.K.; Song, J.M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007, 73, 1712–1720.
- [162] Yoon, K.Y.; Hoon Byeon, J.; Park, J.H.; Hwang, J. Susceptibility constants of *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* to silver and copper nanoparticles. *Sci. Total Environ.* 2007, 373, 572–575.
- [163] Kim, J.S.; Kuk, E.; Yu, K.N.; Kim, J.H.; Park, S.J.; Lee, H.J.; Kim, S.H.; Park, Y.K.; Park, Y.H.; Hwang, C.Y.; Kim, Y.K.; Lee, Y.S.; Jeong, D.H.; Cho, M.H. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine* 2007, 3, 95–101.)
- [164] Shahverdi, A.R.; Fakhimi, A.; Shahverdi, H.R.; Minaian, S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine* 2007, 3, 168–171.
- [165] Banoee, M.; Seif, S.; Nazari, Z.E.; Jafari-Fesharaki, P.; Shahverdi, H.R.; Moballegh, A.; Moghaddam, K.M.; Shahverdi, A.R. ZnO nanoparticles enhanced antibacterial activity of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2010, 93, 557–561.
- [166] Fayaz, A.M.; Balaji, K.; Girilal, M.; Yadav, R.; Kalaichelvan, P.T.; Venketesan, R. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: A study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2010, 6, 103–109.
- [167] Matzke M, Jurkschat K, Backhaus T. (2013) Toxicity of differently sized and coated silver nanoparticles to the bacterium *Pseudomonas putida*. *PeerJ PrePrints* 1:e26v1
- [168] Tyler S. Radniecki, Dylan P. Stankus, Arianne Neigh, Jeffrey A. Nason, Lewis Semprini, Influence of liberated silver from silver nanoparticles on nitrification inhibition of

Nitrosomonas europaea, Chemosphere, Volume 85, Issue 1, September 2011, Pages 43-49, ISSN 0045-6535.2011.06.039.

[169] Van Dong, P., C. Ha, et al. "Chemical synthesis and antibacterial activity of novel-shaped silver nanoparticles." *International Nano Letters* C7 - 9 2(1): 1-9.

[170] K. Kon, M. Rai et al. "Metallic nanoparticles: mechanism of antibacterial action and influencing factors." *J Comp Clin Path Res* 2/1 (2013) 160 -174.

[171]] Enoch D A, Ludlam H A and Brown N M 2006 *J. Med. Microbiol.* 55 809

[172] Kim K J, Sung W S, Moon S K, Choi J S, Kim J G and Lee D G 2008 *J. Microbiol. Biotechnol.* 18 1482

[173] Kim K-J, Sung W S, Suh B K, Moon S-K, Choi J-S, Kim J G and Lee D G 2009 *Biometals* 22 235

[174] Roe D, Karandikar B, Bonn-Savage N, Gibbins B and Rouillet J-B 2008 *J. Antimicrob. Chemoth.* 61 869

[175] Pamacek A, Kola M, Vec R, Pucek R, Soukupova J, Hamal P and Zbor R 2009 *Biomaterials* 30 6333

[176] Monteiro D R, Gorup L F, Silva S, Negri M, Camargo E R de and Oliveira R *et al* 2011 *Biofouling* 27 37

[177] Noorbakhsh F, Rezaie S and Shahverdi A R 2011 *Int. Proc. Chem. Biol. Environ. Eng.* 5 364

[178] Roy, S., T. Mukherjee, et al. Biosynthesis, characterisation & antifungal activity of silver nanoparticles synthesized by the fungus aspergillus foetidus. MTCC8876. 8: 297.

[179] Quang Huy Tran *et al* 2013 (Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives) *Adv. Nat. Sci: Nanosci. Nanotechnol.* 4 033001.

[180] Li, W. , Volodymyr, K. , Wang, Y. and Volodymyr, D. (2013) The bactericidal spectrum and virucidal effects of silver nanoparticles against the pathogens in sericulture. *Open Journal of Animal Sciences*, 3, 169-173. doi: 10.4236/ojas.2013.33025.

[181] S. Silver, *FEMS Microbiol. Rev.* 27, 341 (2003).

[182] K. C Bhanisa, S. F, D'Souza, *Colloids Surf. B* 47, 160 (2006).

[183] A.R. Binupriya, M. Sathishkumar, and Soon-Il Yun, *Ind. Eng. Chem. Res.* 49, 852 (2010).

[184] Lutz, Barry, et al. "Raman nanoparticle probes for antibody-based protein detection in tissues." *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 56.4 (2008): 371-379.

[185] Satyavani, K., T. Ramanathan and S. Gurudeeban, 2011. Effect of plant growth regulators on callus induction and plantlet regeneration of bitter apple (*Citrullus colocynthis*) from stem explant. *Asian J. Biotechnol.*, 3: 246-253.

- [186] Raman Sukirtha, Kandula Manasa Priyanka, Jacob Joe Antony, Soundararajan Kamalakkannan, Ramar Thangam, Palani Gunasekaran, Muthukalingan Krishnan, Shanmugam Achiraman, Cytotoxic effect of Green synthesized silver nanoparticles using *Melia azedarach* against in vitro HeLa cell lines and lymphoma mice model, *Process Biochemistry*, Volume 47, Issue 2, February 2012, Pages 273-279, ISSN 1359-5113.
- [187] S. Gurunathan, K.-J. Lee, K. Kalishwaralal, S. Sheikpranbabu, R. Vaidyanathan, and S. H. Eom, "Antiangiogenic properties of silver nanoparticles," *Biomaterials*, vol. 30, no. 31, pp. 6341–6350, 2009.
- [188] M. A. Franco-Molina, E. Mendoza-Gamboa, C.A. Sierra-Rivera et al., "Antitumor activity of colloidal silver on MCF-7 human breast cancer cells," *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, vol. 29, no. 1, article 148, 2010.
- [189] García-Contreras, R., Argueta-Figueroa, L., Mejía-Rubalcava, C., Jiménez-Martínez, R., Cuevas-Guajardo, S., Sánchez-Reyna, P. A. and Mendieta-Zeron, H. (2011), Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *International Dental Journal*, 61: 297–301.
- [190] Franco-Molina, M. s., E. Mendoza-Gamboa, et al. "Antitumor activity of colloidal silver on MCF-7 human breast cancer cells." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* C7 - 148 29(1): 1-7.
- [191] Cytotoxicity of biologically synthesized silver nanoparticles in MDA-MB-231 human breast cancer cells. Gurunathan S¹, Han JW, Eppakayala V, Jeyaraj M, Kim JH. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:535796.
- [192] P.Prema (2011). *Chemical Mediated Synthesis of Silver Nanoparticles and its Potential Antibacterial Application*, ISBN: 978-953-307-268-5.
- [193] Abou El-Nour, K. M. M., A. a. Eftaiha, et al. "Synthesis and applications of silver nanoparticles." *Arabian Journal of Chemistry* 3(3): 135-140.
- [194] Van Dong, P., C. Ha, et al. "Chemical synthesis and antibacterial activity of novel-shaped silver nanoparticles." *International Nano Letters* C7 - 9 2(1): 1-9.
- [195] Gurav et al. , 1994 .A. Gurav, T. Kodas, L. Wang, E. Kauppinen. J. Joutsensaari *Chem. Phys. Lett.*, 218 (1994), p. 304
- [196] Kruis et al., 2000. F. Kruis, H. Fissan, B. Rellinghaus *Mater. Sci. Eng. B*, 69 (2000), p. 329.
- [197] Magnusson et al., 1999. M. Magnusson, K. Deppert, J. Malm, J. Bovin, L. Samuelson. *J. Nanoparticle Res.*, 1 (1999), p. 243
- [198] Schmidt-Ott, 1988 . A. Schmidt-Ott. *J. Aerosol Sci.*, 19 (1988), p. 553.
- [199] Lee D K and Kang Y S 2004 *ETRI J.* 26 252
- [200] Jung J H, Cheol Oh H, Soo Noh H, Ji J H and Soo Kim S 2006 *J. Aerosol Sci.* 37 1662
- [201] Tien D-C, Tseng K-H, Liao C-Y, Huang J-C and Tsung T-T 2008 *J. Alloys Compounds* 463 408

[202] Siegel J, Kvítek O, Ulbrich P, Kolská Z, Slepíčka P and Švorčík V 2012 *Mater. Lett.* 89 47

[203] F. Mafune, J.-Y. Kohno, Y. Takeda, T. Kondow, and H. Sawabe, *J. Phys. Chem. B* 105, 5144 (2001).

[204] Microsecond-resolved imaging of laser ablation at solid-liquid interface: Investigation of formation process of nano-size metal colloids Tsuji T., Tsuboi Y., Kitamura N., Tsuji M. (2004) *Applied Surface Science*, 229 (1-4) , pp. 365-371.

[205] Huang L, Zhai M L, Long D W, Peng J, Xu L, Wu G Z and Li J Q *et al* 2008 *J. Nanopart. Res.* 10 1193.

[206] Amaladhas, T. Peter, M. Usha, and S. Naveen. "Sunlight induced rapid synthesis and kinetics of silver nanoparticles using leaf extract of *Achyranthes aspera* L. and their antimicrobial applications." (2013).

[207] Sakamoto M, Fujistuka M and Majima T 2009 *J. Photochem. Photobiol. C* 10 33.

[208] Selvaraj Mohana Roopan, Rohit, G. Madhumitha, A.Abdul Rahuman, C. Kamaraj, A. Bharathi, T.V. Surendra, Low-cost and eco-friendly phyto-synthesis of silver nanoparticles using *Cocos nucifera* coir extract and its larvicidal activity, *Industrial Crops and Products*, Volume 43, May 2013, Pages 631-635, ISSN 0926-6690.

[209] Pugazhentiran N, Anandan S, Kathiravan G, Udaya Prakash N K, Crawford S and Ashokkumar M 2009 *J. Nanopart. Res.* 11 1811.

[210] Sintubin L, De Windt W, Dick J, Mast J, van der Ha D, Verstraete W and Boon N 2009 *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 84 741

[211] D Sarvamangala et al. *Int. Res. J. Pharm.* 2013, 4 (3).

[212] A. Ahmad, P. Mukherjee, S. Senapati, D. Mandal, M.I. Khan, R. Kumar, M. Sastry, Extracellular Biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporium*, *Colloid Surface*. 28 (2003B) 313-318.

[213] A. Ingle, A. Gade, S. Pierrat, C. Sonnichsen, M. Rai, Mycosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium acuminatum* and its activity against some human pathogenic bacteria, *Curr. Nanosci.* 4 (2008) 141-144.

[214] K. Kathiresan, S. Manivannan, M.A. Nabeel, B. Dhivya, Studies on silver nanoparticles synthesized by a marine fungus, *Penicillium fellutanum* isolated from coastal mangrove sediment, *Colloid surface B.* 71 (2009) 133-137.

[215] V.C. Verma, R.N. Karwar, A.C. Gange, Biosynthesis of antimicrobial silver nanoparticles by the endophytic fungus *Aspergillus clavatus*, *Nanomedicine (Lond)*. Jan: 5(1) (2010) 33-40.

[216] I. Ingle, A. Gade, M. Bawaskar, M. Rai, *Fusarium solani*: a novel biological agent for

the extracellular synthesis of silver nanoparticles, *J. Nanopart. Res.* 11 (2011) 2079-85.

[217] A.K. Gade, P. Bonde, A.P. Ingle, P.D. Marcato, N. Duran, M.K. Rai, Exploitation of *Aspergillus niger* for synthesis of silver nanoparticles, *J. Biobased. Mater. Bioener.* 2 (2008) 243-247.

[218] M. Gajbhiye, J. Kesharwani, A. Ingle, A. Gade, M. Rai, Fungus mediated synthesis of silver nanoparticles and their activity against pathogenic fungi in combination with fluconazole, *Nanomedicine: Nanotech. Bio. And Med.* 5 (2009) 383-386.

[219] Fayaz A M, Balaji K, Girilal M, Yadav R, Kalaichelvan P T and Venketesan R 2010 *Nanomed. Nanotechnol.* 6 103.

[220] Jayanthi Abraham, Sivagnanam Silambarasan. Biosynthesis of silver nanoparticles. *AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY* . 01/2013; 10(56):3088-3098.

[221] K. Kalishwaralal, V. Deepak , S. Ramkumarpandian , H. Nellaiah , G. Sangiliyandi, Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles by the culture supernatant of *Bacillus licheniformis* , *Mater. Lett.* 62 (20 08) 4411 - 4413.

[222] T.N.V.K.V. Prasad, E.K. Elumalai. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 1, 439 (2011).

[223] C. Panneerselvam, S. Ponarulselvam, K. Murugan, K. Kalimuthu, S. Thangamani. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 574 (2012).

[224] M. Dubay, S. Bhadauria, B.S. Kushwah. *Dig. J. Nanomater. Biostruct.* 4, 537 (2009).

[225] C. Udayasoorian, R.V. Kumar, M. Jayabalakrishnan. *Dig. J. Nanomater. Biostruct.* 6, 537 (2011).

[226] Bala, Manju; Arya, Vedpriya. Biological synthesis of silver Nanoparticles from aqueous extract of endophytic fungus *aspergillus fumigatus* and its antibacterial action. *International Journal of Nanomaterials and Biostructures* 2013; 3(2): 37-41.

[227] Vilchis-Nestor, A. R.; Sa nchez-Mendieta, V.; Camacho-Lopez, M. A.; Go mez-Espinosa, R. M.; Arenas-Alatorre, J. A. Solventless synthesis and optical properties of Au and Ag nanoparticles using *Camellia sinensis* extract. *Mater. Lett.* 2008, 62 , 3103 – 3105

[228] Nadagouda, M. N.; Varma, R. S. Green synthesis of silver and palladium nanoparticles at room temperature using coffee and tea extract. *Green Chem.* 2008 , 10 , 859 – 862.

[229] Li, S.; Shen, Y.; Xie, A.; Yu, X.; Qiu, L.; Zhang, L.; Zhang, Q. Green synthesis of silver nanoparticles using *Capsicum annuum* L. extract. *Green Chem.* 2007, 9, 852 – 858.

[230] Dubey, S. P.; Lahtinen, M.; Sillanpa a , M. Tansy fruit mediated greener synthesis of silver and gold nanoparticles. *Process Biochem.* 2010 , 45 , 1065 – 1071.

[231] Jain, D.; Daima, H. K.; Kachhwaha, S.; Kothari, S. L. Synthesis of plant-mediated silver nanoparticles using papaya fruit extract and evaluation of their anti microbial activities. *Dig. J. Nanomater. Biostruct.* 2009 , 4 , 557 – 563.

[232] Bhattacharyya, S. S.; Das, J.; Das, S.; Samadder, A.; Das, D.; De, A.; Paul, S.; Khuda-Bukhsh, A. R. Rapid green synthesis of silver nanoparticles from silver nitrate by a

homeopathic mother tincture *Phytolacca decandra* . J. Chin. Integ. Med. 2012 , 10 , 546 – 554.

[233] Anamika Dutta, Swapan K. Dolui, Tannic acid assisted one step synthesis route for stable colloidal dispersion of nickel nanostructures, *Applied Surface Science*, Volume 257, Issue 15, 15 May 2011, Pages 6889-6896, ISSN 0169-4332.

[234] HUPKENS et al.: Tannic acid as a topical agent in burns: historical considerations and implications for new developments. *Burns* 21, (1995), p. 57-61.

[235] Scalbert, A. (1991). Antimicrobial properties of tannins. *Phyto-chemistry* 30 , 3875-83.

[236] Miranda, C. M., Wyk, C. W., Bijl, P. & Basson, N. J. (1996). The effect of areca nut on salivary and selected oral microorganisms. *International Dental Journal* 46 , 350–6.

[237] Borase HP, Patil CD, Salunkhe RB, Salunke BK, Patil SV (2013) Phyto-Synthesized Silver Nanoparticles: A Potent Biolarvicidal Agent. *J Nanomed Biotherapeut Discov* 3:111. doi: 10.4172/2155-983X.1000111.

[238] T. Ahmad and W. Khan, "Size Variation of Gold Nanoparticles Synthesized Using Tannic Acid in Response to Higher Chloroauric Acid Concentrations," *World Journal of Nano Science and Engineering*, Vol. 3 No. 3, 2013, pp. 62-68. doi: 10.4236/wjnse.2013.33009.

[239] Meena Kumari, M., S. A. Aromal, et al. "Synthesis of monodispersed palladium nanoparticles using tannic acid and its optical non-linearity." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 103(0): 130-133.

8.4 Wissenschaftliche Publikationen

1. A. Doaga, A.M. Cojocariu, **W. Amin**, F. Heib, P. Bender, R. Hempelmann, O.F. Caltun, Synthesis and characterizations of manganese ferrites for hyperthermia applications, Materials Chemistry and Physics, Volume 143, Issue 1, 16 December 2013, Pages 305-310, ISSN 0254-0584.

2. A.M. Cojocariu, A. Doaga, **W. Amin**, P. Bender, R. Hempelmann, O.F. Caltun, Synthesis and functionalization of magnetic nanoparticles with possible application in drug delivery systems, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructure(DJNB), Vol. 8, No. 2, April - June 2013, p. 519 – 527.