



Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

Petra Pikec

**ODREĐIVANJE GADOLINIJA METODOM
ICP-MS NAKON SORPCIJE NA
NANOČESTICAMA ŽELJEZA**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistre kemije

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za analitičku kemijsku Kemijskog odsjeka
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc.
Sande Rončević i komentorstvom dr. sc. Ivana Nemeta.

Zahvale

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Sandi Rončević na posvećenom vremenu, stručnim savjetima, prenesenom znanju i pomoći tijekom izrade i pisanja ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mom komentoru, dr. sc. Ivanu Nemetu na nesebičnoj pomoći kad god je trebalo, ugodnoj radnoj atmosferi, stručnim i prijateljskim savjetima i ohrabrenju u svim trenucima.

Hvala mojoj Ivani na strpljenju, osloncu, izvoru pozitivne, svim obrisanim suzama i što si uvijek bila pored mene na svakom pogrešnom i ispravnom koraku.

Mojoj Tonki ... Hvala što si mi pokazala da se prijatelji prepoznaju u svakoj sreći, ali i nesreći. Od ispita, stresiranja i nervoze pa sve do suza od smijeha, ludih izlazaka i cimerstva.

Hvala mojim pucama, Mihaeli i Margareti.. Od srednje škole, zajedničkog suživota i prekrasnih trenutaka sve do danas imam tu sreću što ste moje prijateljice i što sam sve ove godine prošla s vama. Da vas nema, trebalo bi vas izmisliti!

Hvala Emi i Kristini ...Ovo studiranje je bilo lakše rame uz rame s vama. Pokazale ste što je iskrena sreća zbog tuđih uspjeha i ogromna nesebičnost, kao i što znače studentski izlasci. Imate najveće srce ikad.

Hvala svim mojim Pikićima... Za sve čašice razgovora, potporu, razumijevanje i pomoć u svim pogledima.

.....Najviše hvala mojim roditeljima i seki koji su temelj moje snage tijekom cijelog mog školovanja. Vaša podrška, bezuvjetna vjera u mene i pružena ljubav su omogućili da ovo postignem.

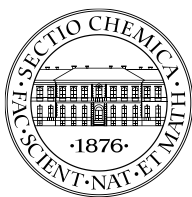
*Hvala cijelom mom malom krugu velikih ljudi,
s kojima sanjam, za koje se trudim*

Petra Pikec

Sadržaj

SAŽETAK.....	VI
ABSTRACT	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Nanočestice željeza	2
2.1.1. Svojstva nanočestica	2
2.1.2. Struktura i mehanizam djelovanja	3
2.1.3. Sinteza nanočestica željeza	8
2.1.4. Primjena nanočestica željeza.....	10
2.2. Gadolinij	12
2.2.1. Kemijska svojstva gadolinija.....	12
2.2.2. Kontrastna sredstva na bazi gadolinija	14
2.2.3. Rizici i toksičnost gadolinijevih kontrasta	19
2.3. Spektrometrija masa uz induktivno spregnutu plazmu (ICP-MS)	21
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	24
3.1. Kemikalije.....	24
3.2. Instrumentacija	24
3.3. Nanočestice željeza	25
3.3.1. Sinteza nanočestica	25
3.3.2. Sinteza nanočestica željeza modificiranih s PDCA.....	26
3.4. Priprava uzoraka	27
3.4.1. Priprava otopina gadolinija za analizu ICP-MS	27
3.4.2. Priprava otopina gadolinijevog kontrasta	28
3.4.3. Sorpcija na nanočesticama željeza	29
3.5. Mjerni postupci	30
3.5.1. Priprema i mjerenje uzoraka pomoću ICP-MS.....	30
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	31
4.1. Preliminarna ispitivanja metodom ICP-MS.....	31
4.2. Uklanjanje gadolinija sorpcijom na nanočesticama	31
4.2.1. Učinkovitost uklanjanja iona gadolinija sorpcijom iz vodenih otopina standarda	31
4.2.2. Učinkovitost uklanjanja iona gadolinija iz otopina gadolinijevog kontrasta	34

4.2.3. Usporedba učinkovitosti uklanjanja iona gadolinija iz vodenih otopina standarda i otopina gadolinijevog kontrasta.....	35
§ 5. ZAKLJUČAK	37
§ 6. LITERATURNI IZVORI.....	38
§ 7. ŽIVOTOPIS	XL



Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

ODREĐIVANJE GADOLINIJA METODOM ICP-MS NAKON SORPCIJE NA NANOČESTICAMA ŽELJEZA

Petra Pikec

Gadolinij (Gd) je glavna komponenta kontrasta za magnetsku rezonanciju (MR). Nakon primjene se može izlučiti iz organizma nemetaboliziran pri čemu dospijeva u otpadne i prirodne vode te predstavlja opasnost za okoliš. Nanočestice željeza imaju jedinstvena adsorpcijska i redukcijska svojstva, mobilnost i nisku cijenu zbog čega imaju široku primjenu u uklanjanju raznih onečišćenja vodenih sustava poput organskih i kloriranih otapala, pesticida i anorganskih zagađivača. Ispitana je učinkovitost uklanjanja gadolinija iz vodenih otopina gadolinijevog kontrasta (Gd-DOTA) sorpcijom na nanočesticama željeza i nanočesticama željeza modificiranim s 2,6-piridindikarboksilnom kiselinom (Fe:PDCA = 2:1). Metodom spektrometrije masa uz induktivno spregnutu plazmu (ICP-MS) određena je koncentracija zaostalog gadolinija u otopinama nakon sorpcije. Uspoređena je učinkovitost sorpcije iona Gd^{3+} na nanočesticama željeza i nanočesticama modificiranim s PDCA te učinkovitost sorpcije iz standardnih otopina gadolinija i otopina gadolinijevog kontrasta. Efikasnost uklanjanja gadolinija iz standardnih otopina doseže do 99,8% s nanočesticama željeza, dok je maksimum uklanjanja iz gadolinijevog kontrasta 31,3%.

(48 stranica, 17 slika, 9 tablica, 37 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: gadolinij, ICP-MS, nanočestice, željezo, 2,6-piridindikarboksilna kiselina

Mentor: prof. dr. sc. Sanda Rončević

Komentor: dr. sc. Ivan Nemet, stručni savjetnik

Ocjenitelji:

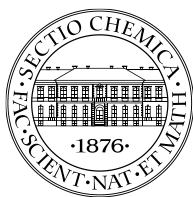
1. prof. dr. sc. Sanda Rončević

2. prof. dr. sc. Ines Primožič

3. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki

Zamjena: doc. dr. sc. Tomislav Jednačak

Datum diplomskog ispita: 20. listopada 2022.



University of Zagreb

Faculty of Science

Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

ICP-MS DETERMINATION OF GADOLINIUM AFTER SORPTION ON IRON NANOPARTICLES

Petra Pikec

Gadolinium (Gd) as main component of MRI contrast agents after application can be excreted from the human body unmetabolized and therefore present a risk for environment through groundwater pollution. Iron nanoparticles have unique adsorption and reduction properties, mobility and low cost which is why they are widely used in removing water pollutants such as organic and chlorinated solvents, pesticides and inorganic pollutants. Efficiency of removing gadolinium from aqueous gadolinium contrast solution (Gd-DOTA) by sorption on zero valent iron nanoparticles (nZVI) and nanoparticles modified by pyridine-2,6-dicarboxylic acid (Fe:PDCA = 2:1) was examined. The concentration of residual gadolinium after sorption was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The efficiency of sorption of Gd^{3+} ions on nZVI and those modified with PDCA were compared and the efficiency of absorption from standard gadolinium solutions and gadolinium contrast solutions were correlated. Efficiency of gadolinium removal from standard solutions reaches 99,8 % with nZVI, while removal from gadolinium contrast was 31,3 %.

(48 pages, 17 figures, 9 tables, 37 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: gadolinium, ICP-MS, iron, nanoparticles, pyridine-2,6-dicarboxylic acid

Mentor: Dr. Sanda Rončević, Full Professor

Assistant mentor: Dr. Ivan Nemet, Expert

Reviewers:

1. Dr. Sanda Rončević, Full Professor

2. Dr. Ines Primožič, Full Professor

3. Dr. Biserka Prugovečki, Full Professor

Substitute: Tomislav Jednačak, Assistant Professor

Date of exam: October 20th 2022

§ 1. UVOD

Gadolinij kao element iz skupine lantanida ima veliku primjenu u medicini kao kontrastno sredstvo za dijagnostičke pretrage magnetskom rezonancijom (MR). Karakterizira ga paramagnetičnost i kvadrupolna svojstva ($I = 7/2$) zbog čega dolazi do poboljšane relaksacije protona iz molekula vode, a na slici dobivenoj MR slici to rezultira poboljšanjem vidljivosti benignih i malignih nakupina u tijelu. Unošenjem takvog sredstva u organizam, prisutnost gadolinija iz kontrasta uzrokuje kompeticiju Gd^{3+} s ionom Ca^{2+} koji je nužan u održavanju biološke funkcije mišića i neurona. Posljedica takve kompeticije je toksičnost gadolinija za organizam. Osim toga, kada izlazi iz organizma nemetaboliziran može dospjeti u površinske i podzemne vode i na taj ih način onečistiti. Primjena takvog iona s potencijalnom toksičnošću za organizam je moguća stvaranjem kompleksa gadolinija(III) s makrocikličkim organskim molekulama koje smanjuju njegovo oslobađanje u organizmu.^{1,2}

Nanočestice su, zbog jedinstvenih adsorpcijskih i redukcijskih svojstava te niske cijene, predmet brojnih istraživanja kako bi se njihova primjena dodatno proširila. Nanočestice željeza (eng. *zero valent nanoparticles*, nZVI) se primjenjuju u uklanjanju raznih zagađivača iz vodenih sustava kao što su pesticidi, klorirana otapala te organski i anorganski zagađivači. Raznim modifikacijama nanočestica s organskim molekulama poput etilen diamintetraoctene kiseline (EDTA) i 2,6-piridindikarboksilne kiseline (PDCA) se dodatno mogu pospješiti njihova adsorpcijska svojstva i stabilnost u svrhu odjeljivanja metala iz vodenih otopina.^{3,4}

U ovom radu ispitana je učinkovitost uklanjanja gadolinija(III) iz vodene otopine standarda i kontrastnog sredstva na bazi gadolinija (Dotarem[®]) sorpcijom na nanočesticama željeza (nZVI) i na nanočesticama željeza modificiranim s PDCA. Koncentracija zaostalog gadolinija u otopinama nakon ekstrakcije određena je metodom spektrometrije masa uz induktivno spregnutu plazmu (ICP-MS) zbog niskih detekcijskih granica, visoke osjetljivosti i rezolucije ove analitičke metode. Uspoređena je učinkovitost uklanjanja gadolinija sorpcijom na nZVI i modificiranim nZVI s obzirom na vrstu polazne otopine iona Gd^{3+} i vrstu nanočestica kojima je provedena sorpcija.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Nanočestice željeza

2.1.1. Svojstva nanočestica

Nanočestice su trenutno tema širokog područja istraživanja različitih grana znanosti, a naglasak je na njihovoj primjeni u ekologiji, zaštiti okoliša, medicinskoj dijagnostici i mnogim drugim djelatnostima. Zbog svoje velike aktivne površine i reaktivnosti, pokazale su visoku učinkovitost u uklanjanju pesticida, nitroaromatskih spojeva, kloriranih otapala, organskih bojila, polikloriranih bifenila, teških metala poput arsena, olova, kroma i drugih.⁶

Nanočestice su materijali čije dimenzije su između 1 – 100 nm ili im je unutarnja površina u području nano veličina. Nanomaterijali, uslijed svoje male površine, pokazuju određena svojstva poput magnetičnosti, površinskog učinka, kvantnog efekta i tuneliranja što pridonosi njihovim odličnim adsorpcijskim svojstvima, selektivnosti i reaktivnosti zbog kojih imaju mogućnost vezanja teških metala.⁷ Istraživanja su pokazala da su magnetska svojstva nanočestica najizraženija kada im je veličina manja od kritične veličine, 10 – 20 nm, a magnetičnost je posljedica neravnomjerne raspodjele elektrona.⁸ Svojstva materijala se mijenjaju kako se njihova veličina približava nano vrijednostima pri čemu postotak atoma na površini postaje sve veći.⁶ Na temelju veličine, morfologije i fizikalno – kemijskih svojstava, najčešće se dijele na: metalne nanočestice, poluvodičke nanočestice, polimerne nanočestice, lipidne nanočestice, keramičke nanočestice i ugljikove nanočestice. Struktura im je složena i sastoje se od tri sloja – površinskog sloja, ljuske i jezgre (slika 1.). Površinski sloj može biti supstituiran različitim malim organskim molekulama, metalnim ionima ili polimerima. Ljuska nanočestice se kemijski razlikuje od same jezgre koja određuje glavna svojstva pojedinog nanomaterijala.⁸

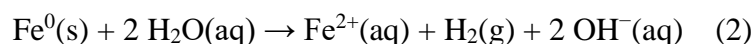
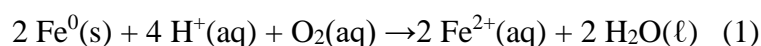
Osim što pokazuju povoljna svojstva zbog kojih su temelj medicinskih, biotehnoških i mnogih drugih istraživanja, nanočestice pokazuju i određenu toksičnost zbog kojih je njihova primjena ograničena. Većina studija se odnosi na toksičnost nanomaterijala na bazi ugljika i oksida metala. Nanočestice u okoliš ulaze putem otpadnih voda u tlo i putem zraka i na taj način

mogu utjecati na mikroorganizme, vodene organizme, biljke i humane stanice, a smanjenje njihove toksičnosti u okolišu je trenutno predmet mnogih istraživanja.⁸

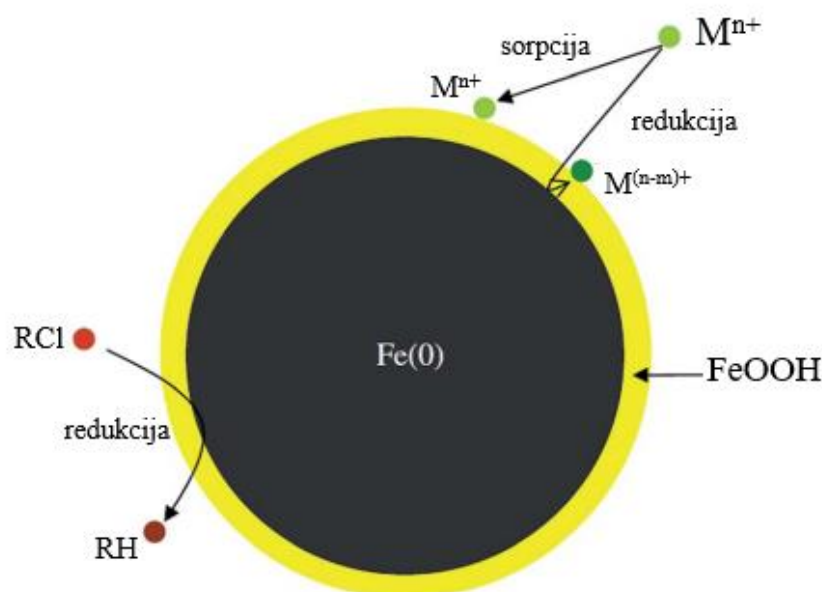
2.1.2. Struktura i mehanizam djelovanja

Nanočestice željeza pripadaju grupi metalnih nanočestica. Najčešće su građene od neutralnog željeza (nZVI, eng. *nano zerovalent iron*), Fe(II) i Fe(III) oksida ili kao legure. Nanočesticama oksida željeza se često pripisuju supermagnetična svojstva (SPION, eng. *supermagnetic iron oxide nanoparticles*), a toj grupi pripadaju svi oksidi, hidroksidi i oksihidroksidi koji u strukturi sadrže Fe(II) i/ili Fe(III) te O²⁻ i/ili OH⁻ anione. Karakteriziraju ih niska topljivost, visoki sjaj, relativno niska toksičnost, biorazgradivost, dostupnost i relativno niska cijena što ih čini dobrim nanomaterijalom za upotrebu, posebice u biomedicini kao kontrastni agensi za dijagnostiku magnetskom rezonancijom.⁹

Neutralne nanočestice se najčešće koriste za pročišćavanje otpadnih voda zbog velike aktivne površine, visoke reaktivnosti, male veličine čestica i magnetskih svojstava. Glavne prednosti njihove uporabe u ekološke svrhe su brzina razgradnje onečišćenja zbog velike aktivne površine i visoka reaktivnosti što se ističe pri uklanjanju kloriranih organskih otapala, nitrata i kroma(VI) koji se najčešće nalaze u sastavu prirodnih voda.^{10,16} Transport nZVI u okoliš ovisi o geokemijskim faktorima poput vrijednosti pH, količini otopljenog kisika, oksidacijsko-redukcijskom potencijalu i koncentraciji kompetitivnih oksidansa.⁶ U dodiru s vodom mogu korodirati uslijed redukcijskog djelovanja Fe⁰ na otopljeni kisik pri čemu se odvija sljedeća oksidacijsko-redukcijska reakcija:⁹



Budući da oksidacijom željeza dolazi do nastajanja hidroksidnih iona, posljedica je povećanje pH, a time i smanjenje elektrostatskog potencijala otopine. Na površini nanočestica stvara se oksohidroksilni sloj (FeOOH) uslijed disocijativne adsorpcije vode tako da prije reakcije s ciljanim onečišćenjem nZVI reagira s kisikom i/ili vodom u svom okruženju i stvara pasivni oksidirani sloj. Nanočestica je građena od unutarnje jezgre s karakteristikama metalnog iona i ljuske koja sadrži željezov oksohidroksid (slika 1).

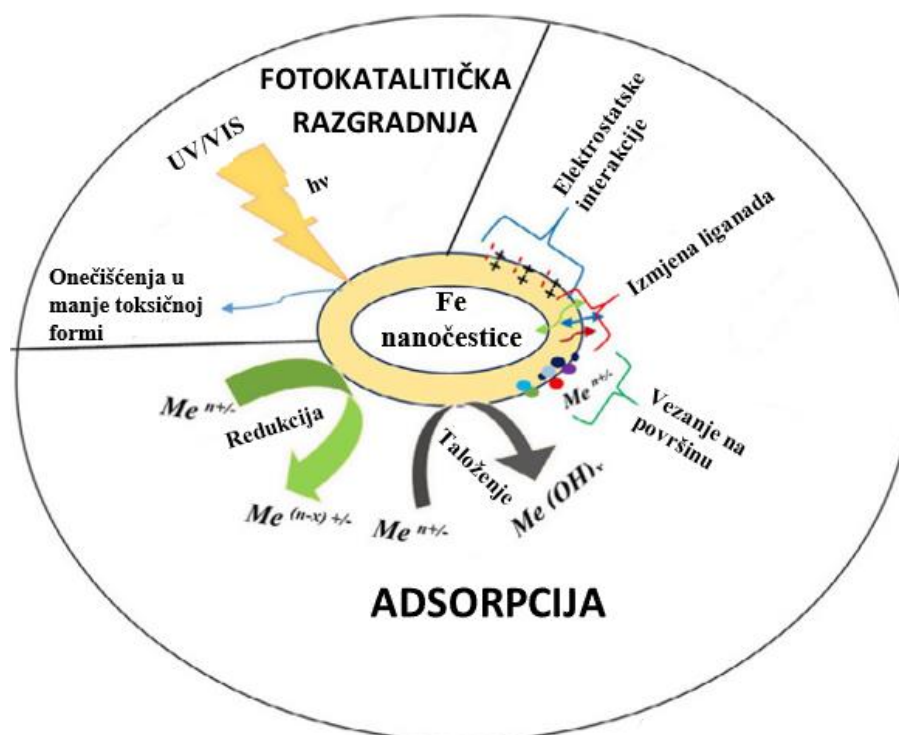
Slika 1. Shema strukture neutralnih nanočestica željeza⁸

Jezgra nanočestice ima ulogu izvora elektrona zbog čega ima redukcijska svojstva za uklanjanje metalnih (anorganskih) onečišćenja, a oksidni sloj stvara elektrostatske interakcije s metalima čime omogućuje imobilizaciju čestica i sprječava prolaz elektrona iz same jezgre. Mehanizam uklanjanja metalnih onečišćenja pomoću nZVI ovisi o standardnom redukcijskom potencijalu ciljanog metala, a može se odvijati redukcijom (taloženjem), adsorpcijom i fotokatalitičkom razgradnjom. Standardni redukcijski potencijal (E^0) željeza je $-0,440$ V. Vjerojatnost uklanjanja metala iz otopine redukcijom je veća što je veći redukcijski potencijal ciljanog metala, odnosno Fe^0 može reducirati sve metale koji imaju redukcijski potencijal veći od $-0,440$ V. Ukoliko je mala razlika u potencijalu metala i željeza uklanjanje ide kombinacijom sorpcije i redukcije npr. olova (II) ($E^0 = -0,13$ V). Taloženje i redukcija se odvija kod metala s većom razlikom potencijala, npr. kroma(VI) čiji redukcijski potencijal je $1,36$ V. Adsorpcija se odvija kod metala čiji je redukcijski potencijal znatno niži od željezovog.^{7,16}

Adsorpcijski mehanizam uklanjanja metala uključuje elektrostatske interakcije, ion-ligand interakcije i vezanje na površinu nanočestica. Kao što je na slici 2. prikazano, postoji pet različitih adsorpcijskih mehanizama: elektrostatske interakcije između zagađivača i nanomaterijala pomoću različitih biomolekula na površini nanočestica, kemijska difuzija između adsorbensa i adsorbanta, površinsko taloženje, redoks reakcija i ionska izmjena najčešće zbog prisutnosti hidroksilnih (OH^-) funkcionalnih skupina. Uklanjanje metalnih

zagađivača se najčešće odvija simultano, odnosno kombinacijom više mehanizama istovremeno.¹⁷

Fotokatalitički mehanizam vezanja metala uvođenjem UV/VIS zračenja i odgovarajućih nanočestica na kontaminirano mjesto se bazira na postupnoj oksidaciji metala u spojeve male molekulske mase i konačnoj pretvorbi u H_2O , CO_2 i anione poput NO_3^- , PO_4^{3-} i Cl^- . Ovaj mehanizam je djelotvoran samo pri neutralnom pH i učinkovit je za uklanjanje mikroorganizama iz voda.¹⁷



Slika 2. Mehanizmi adsorpcije i fotokatalitičke razgradnje za uklanjanje metalnih onečišćenja pomoću nanočestica željeza³

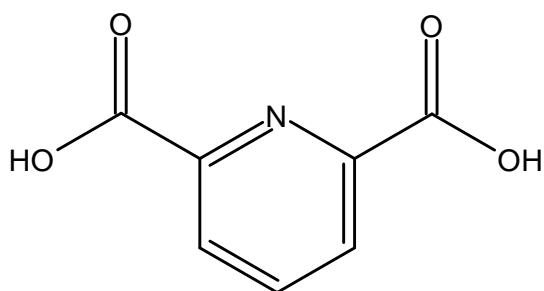
Uklanjanje organskih onečišćenja pomoću nZVI je najčešće postignuto adsorpcijom koja ide u dva koraka. Prvi korak je neovisan o površinskom oksidacijskom sloju nanočestice, a drugi korak se uglavnom odnosi na sinergijski učinak između potpornog poroznog materijala uzorka i same nZVI uključujući elektrostatsku adsorpciju, ionsku izmjenu i površinsko kompleksiranje s različitim matricama. Tijekom procesa adsorpcije organskih onečišćenja ravnoteža između

odbojnih sila (elektrostatka odbijanja) i privlačnih sila (π elektrona donora i akceptora) može biti određena izoelektričnom točkom adsorbensa i fizikalno-kemijskim svojstvima zagađivača.

Nanočestice željeza imaju veliku sposobnost uklanjanja raznih onečišćenja, ali postoji i mogućnost interakcije s prirodnim sastojcima podzemnih voda čime se smanjuje moć uklanjanja ciljanih nečistoća kao i prije spomenuto svojstvo korodivnosti u prisutnosti kisika. Osim toga, između samih nZVI prisutne su jake privlačne sile koje uzrokuju aglomeraciju i time smanjuju aktivnu površinu nanomaterijala uslijed povećanja čestica i smanjenja njihove pokretljivost. Kako bi se spriječio takav problem, primijenjene su različite tehnike stabilizacije i imobilizacije nZVI kao što su kemijska površinska modifikacija ili supstitucija različitim organskim molekulama čime se postiže veća koloidna stabilnost i veća kontrola njihove reaktivnosti. Stabilizacija se postiže dodatkom drugih metala poput Pt, Pd, Ag, Cu i Ni, oblaganjem površina nZVI, emulgiranjem nZVI, taloženjem nZVI na nosač ili hvatanjem nZVI u matricu.^{12,15} Oblaganjem površine nZVI pospješuje se disperzivnost nanočestica u vodenim otopinama i pokretljivost u poroznim medijima. Površinski premaz uzrokuje promjenu površinskog naboja nZVI koji sprječava elektrostatsko privlačenje molekula i smanjuje njihovu agregaciju. U tu svrhu koriste se razni surfaktanti, biopolimeri, modificirani polimeri i anorganske molekule. Biopolimeri su jeftini, lako dostupni i ekološki prihvatljivi poput škroba, karboksimetil celuloze (CMC) i guar gume. Emulgiranje nZVI se temelji na stvaranju emulzija – W/O/W (eng. *water – in oil – water*) ili O/W (eng. *oil in water*). Stvaranjem W/O/W emulzija stvara se hidrofobna membrana koja odjeljuje nZVI (veličine 10 – 20 μm) u kapljicama vode od preostalog medija. Stvaranjem O/W emulzije, nZVI se prenose u nepolarni medij (npr. ulje) i time smanjuje agregaciju nanočestica. Kapljice ulja veličine 1 – 2 μm koje sadrže nZVI uspješno se primjenjuju za reakcije uklanjanja klora. Kod primjene nanočestica, jedan od problema je i odvajanje tako malih čestica od matrice što se olakšava primjenom silicija, aktivnog ugljena, zeolita ili polimernih membrana.

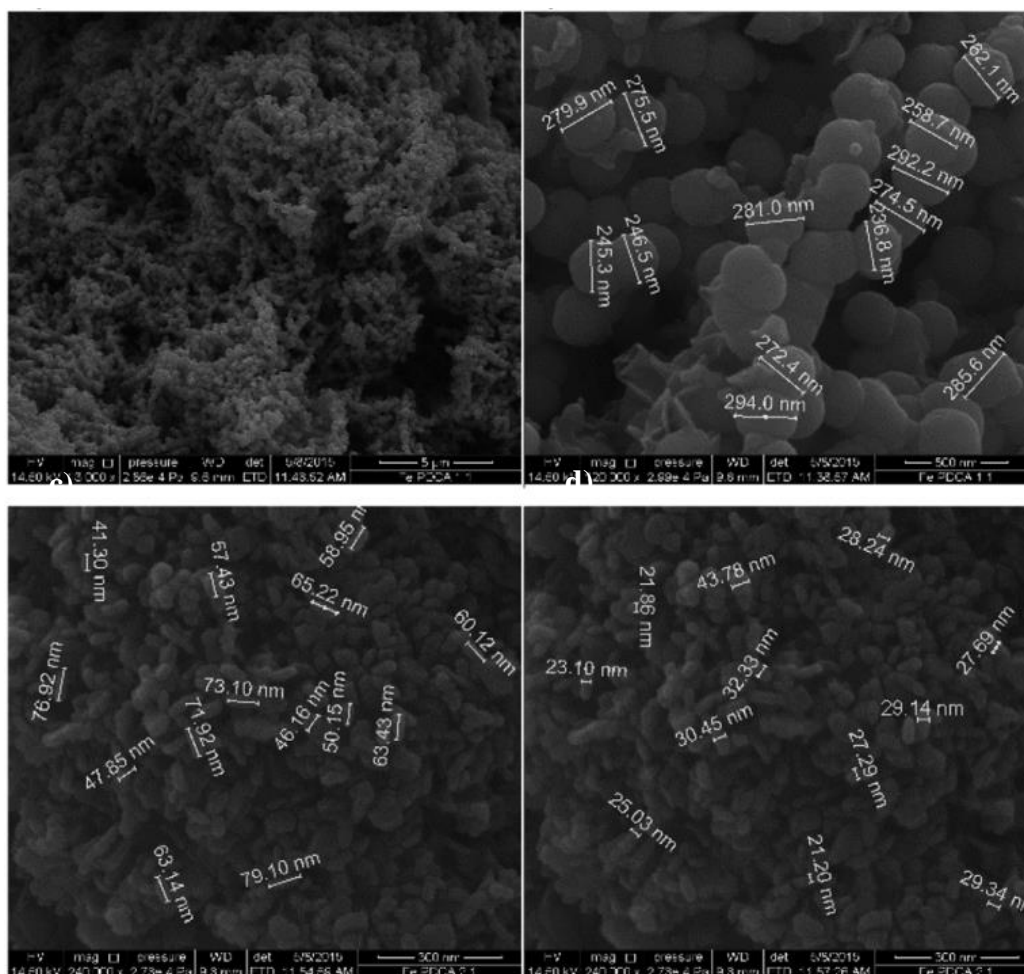
Funkcionalizacija površine nZVI s EDTA rezultira smanjenjem veličine nanočestica, a time dolazi i do preraspodjele naboja na površini čime je omogućeno uklanjanje teških metala. Dipikolinska kiselina ili 2,6-piridindikarboksilna kiselina (PDCA) jedan je od organskih liganada kojima se nanočestice modificiraju u svrhu odjeljivanja metala iz skupine aktinida i lantanida iz vodenih otopina jer pospješuje adsorpciju metala.³ Osim toga, dipikolinska kiselina i njeni derivati su često *on-line* kompleksirajući reagensi za ionsku kromatografiju za specije prijelaznih metala i koordinacijskih kompleksa u farmaceutskim pripravcima. Kompleksi PDCA

s europijem (Eu) i terbijem (Tb) imaju luminiscentna svojstva pa se njihovim inkorporiranjem u nanočestice silicija dobiva organsko-anorganski nanohibrid kao predmet istraživanja za potencijalnu primjenu u dijagnostičkim tehnikama oslikavanja u medicini. Kombinacijom magnetnih svojstava nanočestica i selektivnosti PDCA kao kompleksirajućeg agensa dobiva se nanomaterijal koji se može uspješno primijeniti za uklanjanje bivalentnih prijelaznih metala i pojedinih radionuklida iz vode. Funkcionalizacija nanočestica s PDCA postiže se „one-pot“ sintezom koja se smatra ekološki prihvatljivom sa stajališta „zelene kemije“.



Slika 3. Struktura 2,6-piridindikarboksilne kiseline

Skenirajućom elektronskom mikroskopijom (eng. *scanning electron microscopy*, SEM) i rendgenskom difrakcijom (eng. *X-ray diffraction*, XRD) uočeno je da oblik nanočestica modificiranih s PDCA ovisi o omjeru željeza i PDCA o čemu ovise i pripadajuća adsorpcijska svojstva. Sintezom nanočestica u omjeru Fe:PDCA = 1:1 dolazi do povećanja površine čestica, a čestice dobivene sintezom u omjeru Fe:PDCA = 2:1 pokazuju promjenu oblika iz sfernog u elipsoidalni oblik manje površine (slika 4). Elipsoidalne nanočestice su u ispitivanju uklanjanja Cd, Cr, Co, Cu, Ni, V i Zn iz vodenih otopina sorpcijom pokazale veću učinkovitost nego sferne nanočestice dobivene sintezom u omjeru 1:1.^{12,13}



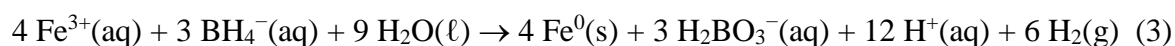
Slika 4. SEM slike modificiranih nZVI; **a)** nZVI u obliku nanolanaca **b)** promjeri sfernih nanočestica (Fe:PDCA = 1 : 1) **c), d)** promjeri elipsoidalnih nanočestica (Fe:PDCA = 2:1)¹²

2.1.3. Sinteza nanočestica željeza

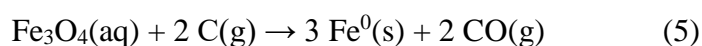
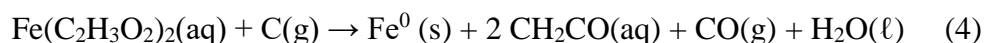
Postoje razne fizikalne, kemijske, fizikalno-kemijske i biološke metode sinteza nanočestica koje se dijele na dva glavna pristupa sintezi: „*bottom up*“ i „*top down*“. Glavna značajka „*top down*“ metode je destruktivni pristup kojim se veće molekule (mikročestice ili granule) kemijskim ili mehaničkim putem razlažu na manje jedinice iz kojih se dobivaju odgovarajuće nanočestice. Pri tome se koriste postupci poput mehaničkog mljevenja, prskanja i laserske ablacije. „*Bottom up*“ podrazumijeva dobivanje nanočestica iz jednostavnijih polaznih molekula ili atoma kako bi se iz njih formirale nanostrukture pri čemu je potrebno korištenje

jakih reducensa za konverziju otopljenog željeza u nanočestice postupcima poput laserske pirolize te atomske ili molekulske kondenzacija. Izbor metode ovisi o željenoj veličini i svojstvima nanočestica.^{8,10} Najvećim nedostatkom „*top down*“ metoda su visoka cijena i potreba za skupom i specifičnom opremom dok je nedostatak „*bottom up*“ metode oslobađanje vodika tijekom izvođenja reakcije.¹⁴

Najčešće se primjenjuje metoda sinteze neutralnih nanočestica željeza redukcijom (3) željezovih soli iz vodene otopine uz jako redukcijsko sredstvo kao što je natrijev borhidrid (NaBH₄) u stehiometrijskom omjeru 1:1 pri atmosferskim uvjetima. Prednosti ove metode su jednostavna izvedba uz visoki prinos produkta, jeftini polazni reagensi te jednostavna oprema.^{10,14} Reakcija se odvija uz mali suvišak reducensa za ubrzanje reakcije te kako bi se omogućio ravnomjeran rast nanokristala koji se nakon sinteze čuvaju u etanolu zbog održavanja pH i sprječavanja oksidacije. Eksperimentalni uvjeti poput temperature, pH, koncentracije reaktanata i brzine miješanja doprinose konačnom sastavu i površinskim svojstvima nanomaterijala zbog čega uvjeti moraju biti konstantni tijekom izvođenja reakcije.



Osim redukcijske sinteze, neutralne nanočestice je moguće dobiti i raspadom željezovog pentakarbonila ([Fe(CO)₅]) u organskim otapalima ili u struji argona i hidrogeniranjem željezovih oksida.¹¹ Nanočestice željezovih(III) oksida (Fe₂O₃) mogu se dobiti elektrokemijski iz otopina, a nanočestice Fe₃O₄ hidrolizom Fe²⁺ ili Fe³⁺ soli u prisutnosti uree i natrijevog hidroksida uz ultrazvuk FeO(OH)/Fe(OH)₂.⁹ Plinovi poput H₂, CO ili CO₂ pri temperaturi većoj od 500 °C mogu imati redukcijsko djelovanje na soli željeza pri čemu dolazi do pretvorbe željeza u nanočestice prosječnih veličina 50 – 300 nm ((4) i (5)).¹⁰



Postoje i „zelenе“ metode sinteze koje se baziraju na biljnim ekstraktima i drugim prirodnim produktima koji imaju ulogu reducensa u sintezi. Jedan od primjera je mogućnost korištenja ekstrakta biljnog čaja (zelenog čaja, čaja od kamilice, hibiskusa...) za redukciju željeza(III) u neutralne nanočestice. Temelj korištenja biljnih pripravaka je u tome što oni sadrže fenolne

spojeve koji djeluju kao redukcijsko sredstvo.⁹ Ovakve metode smatraju se ekološki najprihvatljivijim.

Za industriju je od velike važnosti RPB (eng. *rotating packing bed*) metoda zbog praktičnosti, niske cijene i proizvodnje velike količine nanočestica. Temelji se na procesu reaktivnog taloženja pod visokim brzinama protoka plina/tekućine pri čemu RPB uređaj može sintetizirati nZVI i razgraditi organske zagađivače istovremeno. Međutim, ovaj način sinteze zahtjeva komplicirane postupke pripreme i skladištenja pri čemu dobivene nZVI mogu agregirati i oksidirati.¹⁴

2.1.4. Primjena nanočestica željeza

Različita fizikalno-kemijska svojstva poput velike aktivne površine, mehaničke čvrstoće, optičke i kemijske reaktivnosti omogućuju široku primjenu nanočestica željeza.

Nanočestice imaju vrlo važnu ulogu u medicini zbog sposobnosti otpuštanja lijekova u optimalnoj dozi pri čemu povećavaju terapijski učinak samog lijeka i smanjuju nuspojave. Nanočestice željezovih oksida, magnetita (Fe_3O_4) i hematita (Fe_2O_3), najviše se koriste u biomedicinskoj primjeni. Superparamagnetične nanočestice željezovih oksida mogu se primijeniti kao pojačivači kontrasta kod dijagnostičke pretrage magnetskom rezonancijom, za oporavak tkiva i detoksikaciju bioloških tekućina.⁸

Nanomaterijali najveću primjenu i učinkovitost pokazuju u pročišćavanju otpadnih voda, posebice od toksičnih metala. Jedan od takvih primjera je uklanjanje vrlo toksičnog Cr(VI) pomoću nZVI iz vodenih otopina. Istraživanje provedeno u svrhu rješavanja problema stabilnosti nanočestica pri pročišćavanju voda, odnosno u okolišu, pokazalo je da je adsorpcijom kroma(VI) na nanočestice željeza moguće ukloniti do čak 97% njegovog udjela iz otopine.⁶

Pentafluorooktanska kiselina (PFOA) je raširena u okolišu zbog česte primjene u vodenim filmovima s pjenom, pakiranjima hranom, vodootpornim prozračnim tkaninama i teflonskim proizvodima, a uz to nije biorazgradiva. Provedeno je istraživanje razgradnje PFOA pod utjecajem UV zračenja s nZVI. Takav UV/Fe⁰ sustav ima nisku razinu toksičnosti željeza pri čemu nema unošenja drugih kemikalija, a nZVI su pristupačne cijene, lako dostupne i lako se recikliraju iz vode čime je omogućena inovativna, ekološki prihvatljiva i jeftina metoda za

razgradnju PFOA te se time daje temelj za daljnja istraživanja za razgradnju PFOA u otpadnim i podzemnim vodama.¹⁸

Primjena nZVI je vrlo česta i za uklanjanje uranija(VI). Kako bi se povećala učinkovitost nanočestica, nZVI su ukomponirane u slojeve grafen oksida (GO) putem 3-aminopropil trietoksisilana (APTES) kao Fe⁰/APTES-GO kompoziti. Istraživanje je pokazalo da ovako pripremljeni kompoziti nZVI su ekonomični, ekološki prihvatljivi, stabilni i poboljšavaju reduktivnu aktivnost Fe⁰ čime pokazuju obećavajuće djelovanje u uklanjanju U(VI) redukcijom i adsorpcijom.²⁰

2.2. Gadolinij

2.2.1. Kemijska svojstva gadolinija

Gadolinij (Gd) je srebrni, mekani metal iz skupine lantanida čiji atomski broj iznosi 64. Vodljiv je, magnetičan, sporo reagira s vodom, a u kiselinama se otapa. Spektroskopski ga je otkrio 1880. godine Jean Charles de Marignac u obliku oksida, a ime je dobio po mineralu gadolinitu, jednom od minerala imenovanom prema finskom kemičaru Johanu Gadolinu, a u kojem je gadolinij izvorno pronađen. Paul-Émile Lecoq de Boisbaudran je 1886.godine izolirao čisti gadolinij.



Slika 5. Elementarni gadolinij¹⁹

Na sobnoj temperaturi gadolinij kristalizira u α -formi po kristalnom tipu heksagonske slagaline. Nakon zagrijavanja iznad 1235 °C prelazi iz α -forme u β -formu koja kristalizira po tipu volumno centrirane kubične slagaline. Relativno je stabilan na zraku, ali u vlažnim uvjetima reagira s atmosferskim kisikom pri čemu sporo stvara crni sloj gadolinijevog(III) oksida (Gd_2O_3) na površini. Na temperaturi nižoj od 20 °C ima feromagnetična svojstva (Curieva točka), dok na većim temperaturama ima paramagnetična svojstva. Karakterizira ga najveći uhvat toplinskih neutrona od bilo kojeg drugog poznatog elementa. Pri sobnoj temperaturi pokazuje svojstvo magnetokaloričnosti, odnosno temperatura mu se povećava kada ulazi u magnetsko polje, a smanji kad izlazi iz magnetskog polja.²⁰⁻²²

U prirodi se ne nalazi u čistom stanju već u primjesama s drugim elementima rijetkih zemalja zbog vrlo sličnih svojstava ili dolazi u obliku minerala kao što su monazit i bastnezit.

Komercijalni gadolinij se iz njih izolira reakcijama ionske izmjene ili ekstrakcijom, a u čvrstom stanju se može dobiti redukcijom gadolinijevog fluorida (GdF_3) s kalcijem.^{21,23}

S obzirom na svojstvo dobrog uhvata toplinskih neutrona, vrlo često se koristi u nuklearnim elektranama kao materijal za kontrolne šipke u reaktorima. Najprikladniji za to su se pokazali izotopi ^{155}Gd i ^{157}Gd , ali oni se u samom materijalu nalaze u vrlo malim količinama zbog čega gadolinij vrlo brzo izgubi svoju učinkovitost. U kombinaciji s itrijem, može se primjenjivati u mikrovalnoj tehnologiji ili za fosforni sloj TV ekrana, čipova i CD-a. Oblaganjem s željezom, kromom ili drugim metalima poboljšava mu se mogućnost obrade i povećava otpornost na oksidaciju i visoke temperature. Najvažniju ulogu ima kao kontrastno sredstvo za magnetsku rezonanciju (MR) u obliku topljivih kelata.^{21,22,24}

Najzastupljenije oksidacijsko stanje većine lantanida, tako i gadolinija, je +3 i u toj formi je najzastupljeniji u otopinama. Ionski radijus Gd^{3+} iznosi 0,99 Å što je vrlo slično ionskom radijusu Ca^{2+} i to je jedan od razloga toksičnosti gadolinija jer može kompetirati s Ca^{2+} u svim biološkim sustavima koji zahtijevaju Ca^{2+} za normalno obavljanje funkcija tako što mijenjaju kinetiku bioloških procesa u kojima sudjeluju Ca^{2+} ovisni enzimi. U otopinama, kod pH manjem od 6, Gd^{3+} u svojoj koordinacijskoj ljusci ima 6-8 molekula vode pri čemu svaka od njih ima elektron-donorski utjecaj na metal čime se smanjuje toksičnost slobodnog metala.^{22,23}

Pronađena je 36 različitih izotopa gadolinija s poznatim vremenima poluraspada, a određeno je da je prirodni gadolinij smjesa 7 različitih izotopa koji su prisutni u različitim udjelima (tablica 1):²⁴

Tablica 1. Maseni dio pojedinog izotopa u prirodnom gadoliniju¹

Izotop	$w(\text{izotop, Gd}) / \%$
^{152}Gd	0,2
^{154}Gd	2,2
^{155}Gd	14,8
^{156}Gd	20,5
^{157}Gd	15,7
^{158}Gd	24,8
^{160}Gd	21,9

2.2.2. Kontrastna sredstva na bazi gadolinija

Kontrastna sredstva su lijekovi koji poboljšavaju kontrast na dijagnostičkim slikama. Kontrast slike je definiran kao relativna svjetlost različitih dijelova tijela, a određen je strukturom tkiva i vremenom spinske relaksacije protona vode. Služe za poboljšanje osjetljivosti i specifičnosti slika tako što mijenjaju intrinzična svojstva tkiva koja utječu na temeljne mehanizme kontrasta, a najčešće se unose intravenozno. Magnetska rezonancija (MRI, eng. *magnetic resonance imaging*) je jedinstvena dijagnostička pretraga jer koristi više od jednog intrinzičnog svojstva tkiva pri snimanju, za razliku od ostalih koji koriste po samo jedno svojstvo. Intenzitet MR signala je određen spinskom gustoćom (ρ), susceptibilnošću (χ), relaksacijom protona (longitudinalna relaksacija, T_1 i transverzalna relaksacija, T_2) i mobilnošću (difuzija i perfuzija). Tijekom magnetske rezonancije tkivo je podvrgnuto radiovalovima uslijed kojih dolazi do relaksacije protona u molekulama vode. Bilježi se oslobađanje energije kada se protoni vraćaju u svoje osnovno stanje i stvara se MR slika. Učinkovitost kontrasta se procjenjuje njegovom sposobnošću smanjenja relaksacijskog vremena protona (T), odnosno povećanja intenziteta signala.^{1,2}

Kontrasti na bazi gadolinija ili GBCA (eng. *gadolinium based contrast agents*) se koriste kao kontrasti pri dijagnostičkim pregledima poput magnetske rezonancije (MR) i magnetske angiografije (MRA). Gadolinij ima paramagnetična svojstva koja proizlaze iz 7 nesparenih elektrona pri čemu poboljšava stupanj relaksacije protona iz molekula vode što rezultira povećanjem signala u MR, odnosno bolju vidljivost tumora, krvnih žila i opskrbe krvlju. Ioni gadolinija blokiraju kalcijeve kanale koji su prisutni u glatkim mišićima, skeletnim mišićima i neuronima stoga postoji mogućnost blokade prijenosa aktivnog potencijala u tim stanicama. Također se pokazalo da ioni gadolinija pospješuju nastajanje povišenih razina kisikovih reaktivnih vrsta i pokreću apoptozu što upućuje na neurotoksičnost. S obzirom da se toksičnost gadolinija očituje u kompeticiji s Ca^{2+} u biološkim funkcijama, za potrebe kontrasta je Gd^{3+} koordiniran organskim kelatima čime se modificira njegova distribucija u organizmu i time smanjuje njegova toksičnost.^{25,26}

Gadolinijevi kontrasti se najčešće dijele u dvije skupine obzirom na vrstu kelata s kojim su vezani, a to su linearni i makrociklički kontrasti. Makrociklički kontrasti obično imaju niže konstante disocijacije pa se smatraju stabilnijima od linearnih. Što je veća konstanta disocijacije, vjerojatnije je da se slobodni gadolinij može otpustiti u tkiva i cirkulirati.

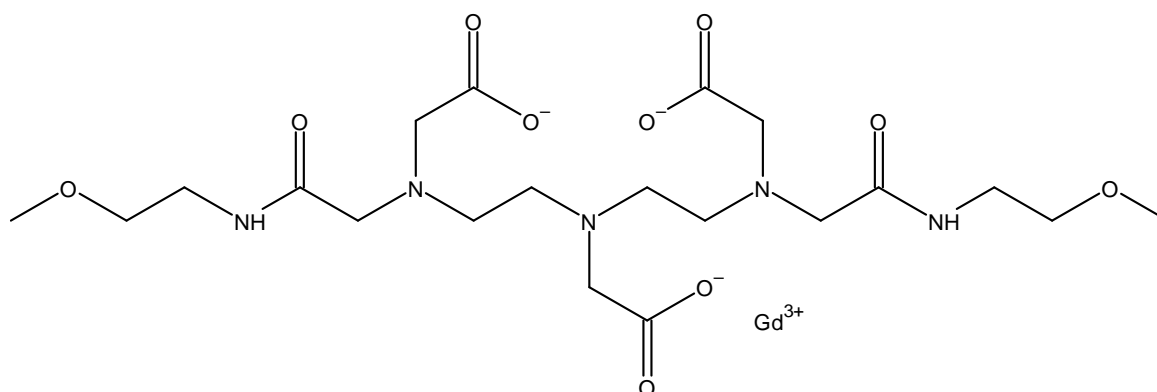
Makrocikličkim i linearnim kontrastima se još mogu pripisati svojstva ionskih ili neionskih agensa. Ionski kontrasti su oni koji u otopinama disociraju na nabijene ione, dok neionski ne disociraju.^{26,27}

Postoje još dvije klase kontrastnih agensa - T1 i T2. Pozitivni ili T1 (paramagnetni) kontrastni agensi smanjuju longitudinalno relaksacijsko vrijeme protona i povećavaju intenzitet signala, odnosno posvjetljuju sliku, a negativni ili T2 kontrastni agensi poput supermagnetičnih željezovih oksida smanjuju transverzalno relaksacijsko vrijeme protona, ali nisu puno proučavani zbog toga što je utjecaj na transverzalno relaksacijsko vrijeme zanemariv za MR slike.²⁶

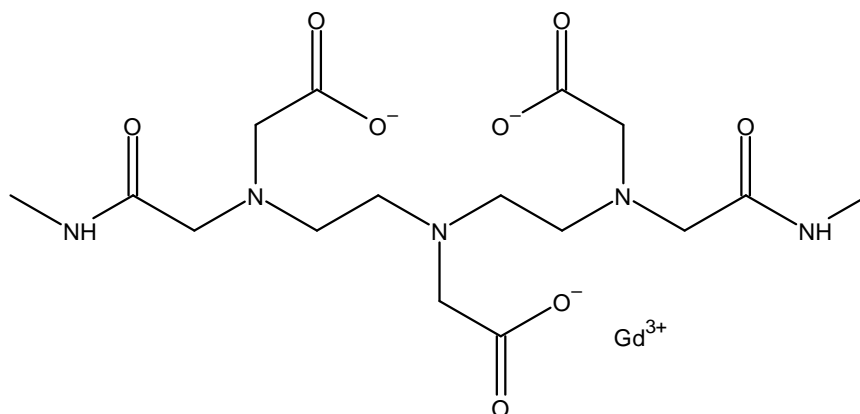
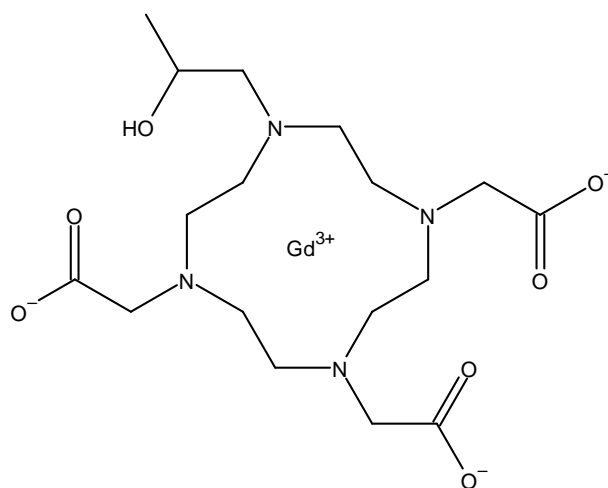
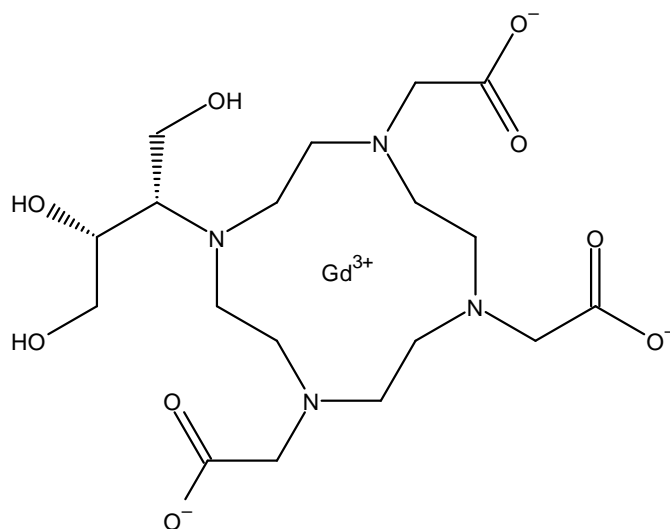
Tablica 2. Podjela kontrasta da na bazi gadolinija²⁶

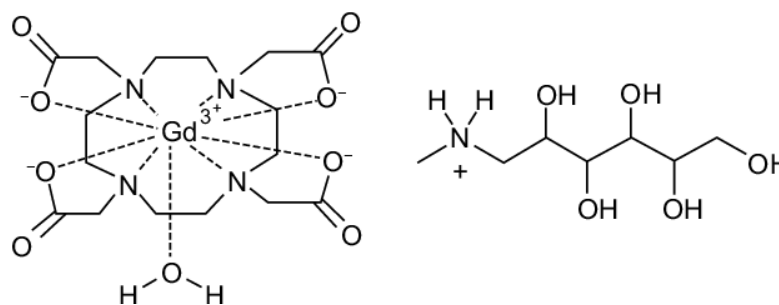
LINEARNI	MAKROCIKLIČKI
gadodiamid	gadoterična kiselina
gadopentetat dimeglumin	gadoteridol
gadobenat dimeglumin	gadobutrol
gadoksetična kiselina	
gadoversetamid	

Strukture najčešće korištenih gadolinijevih kontrasta na tržištu prikazane su na slikama 6.-10.



Slika 6. Gadopentetat dimeglumin, Gd-DTPA (Magnevist®)

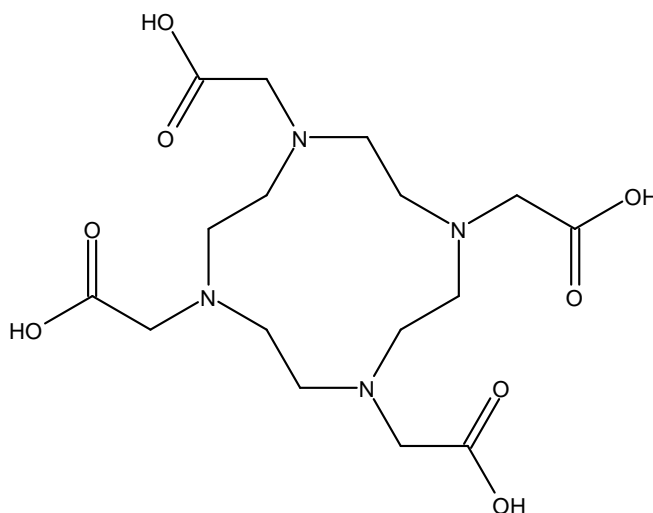
Slika 7. Gadodiamid, Gd-DTPA-BMA (Omniscan[®])Slika 8. Gadoteridol (ProHance[®])Slika 9. Gadobutrol (Gadovist[®], Gadavist[®])



Slika 10. Gadoterat meglumin, Gd-DOTA (Dotarem®)

Stabilnost gadolinijevih kontrasta je određena njihovom termodinamičkom i kinetičkom stabilnošću. Termodinamička stabilnost je omjer slobodnih Gd^{3+} u ravnoteži, a definirana je konstantom termodinamičke stabilnosti K_{therm} i konstantom uvjetne stabilnosti K_{cond} . Pomoću ovih faktora određuje se afinitet gadolinija za njegove ligande u bazičnim uvjetima i pri fiziološkom pH u ravnotežnim vodenim otopinama. Kinetička stabilnost kontrasta je određena vremenom poluživota ($T_{1/2}$) kompleksa u različitim uvjetima, odnosno kinetička stabilnost određuje brzinu oslobađanja gadolinija iz kontrasta. Iako termodinamička i kinetička stabilnost određuju stabilnost gadolinijevih kontrasta u definiranim uvjetima, u *in vivo* uvjetima to nije lako moguće definirati.²⁸ Spontana disocijacija kompleksa je rijetka pri fiziološkom pH, a potpomognuta disocijacija se odvija u uvjetima kada je pH manji od fiziološkog. Potpomognuta disocijacija se odvija transmetilacijom u kojoj endogeni kationi poput Zn^{2+} , Ca^{2+} i Cu^{2+} kompetiraju s Gd^{3+} za vezanje u gadolinijev kompleks. Ugradnjom tih kationa u kompleks dolazi do otpuštanja Gd^{3+} u okolinu pri čemu se on može ugraditi u tkiva.²⁹

Dotarem® ili Gd-DOTA (gadolinijev 1,4,7,10-tetraazaciklododekan-*N,N',N'',N'''*-tetraacetat ili gadoterat meglumin) je sterilna, apirogena, bistra i bezbojna do žuta vodena otopina koja sadrži gadoteratnu kiselinu u obliku megluminske soli čiji pH je 6,5 do 8 (slika 10). Srž strukture kompleksa je organski kelatni agens DOTA (2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-tetraol)tetraoctena kiselina) ili tetraksetan (slika 11).

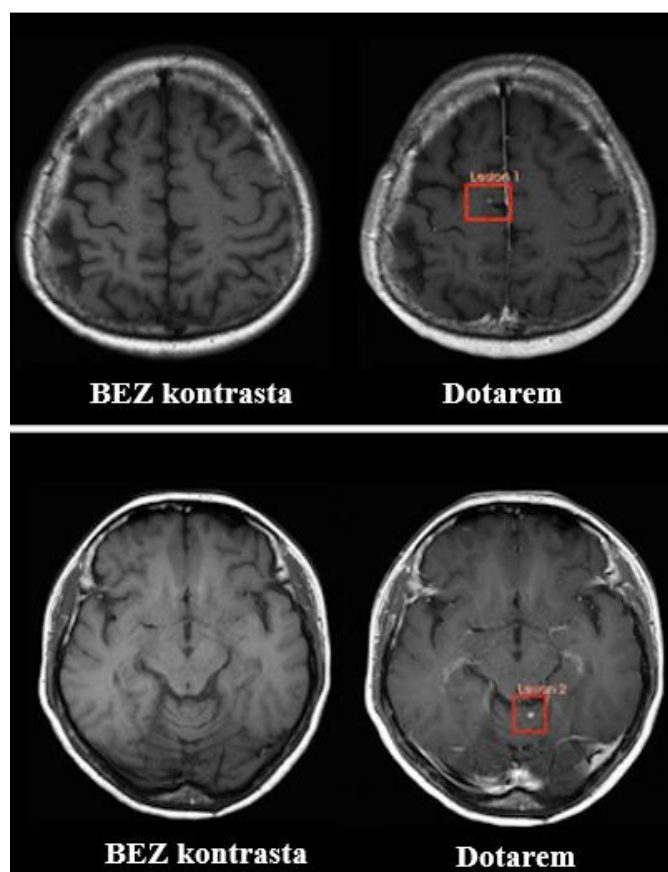


Slika 11. DOTA ili 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazacyclododekan-1,4,7,10-tetraol)tetraoctena kiselina

Organski kompleks DOTA je 12-eročlani tetraazamacrociklički prsten koji u strukturi sadrži 4 atoma dušika od kojih je svaki vezan na jednu acetatnu skupinu od kojih svaka može biti u protoniranom (H_4DOTA) ili deprotoniranom obliku (DOTA^{4-}) zbog čega ima visoki afinitet prema dvovalentnim i trovalentnim metalnim kationima poput Gd^{3+} i Ca^{2+} . Zbog visoke termodinamičke stabilnosti i kinetičke inertnosti u fiziološkim uvjetima, ima široku primjenu kao ligand u kontrastnim agensima za medicinsku dijagnostiku i općenito u farmaceutskim sredstvima koji sadrže metalne katione. Kompleksi DOTA s europijem(III) i tetraamidnim supstituentima se istražuju kao pH ovisne luminiscentne sonde kao moguća PARACEST sredstva za MR, odnosno kao sredstva za paramagnetsku kemijsku izmjenu, a Eu(III)-DOTA s bisfenilboronatnim supstituentima kao PARACEST sredstvo za *in vivo* detekciju koncentracije glukoze. Kompleksi DOTA s iterbijem(III) i tulijem(III) se primjenjuju kao agensi za detekciju i praćenje aktivnosti širokog spektra enzima. Peptidni vektori konjugirani s DOTA ligandom primijenjeni su za ciljanje tumora s prevelikim izlučivanjem somatostatinskih receptora korištenjem različitih radiozotopa itrija ($t_{1/2} = 64,1$ h) ili lutecija ($t_{1/2} = 7,64$ dana).³⁰

Ligand DOTA kao polidentatni ligand ima sposobnost stvaranja kompleksa koji u čvrstom stanju imaju koordinacijski broj 6 i 7 (klasa A) ili koordinacijski broj 8 i 9 (klasa B), a kompleksirajući s gadolinijem stvara kompleks koordinacijskog broja 9. Svaki kompleks gadolinija s DOTA sadrži Gd^{3+} ion visokog spina (7/2) i visokog relaksacijskog vremena. Pri $\text{pH} = 7,4$ termodinamičke konstante Gd-DOTA jesu $K_{\text{therm}} = 25,6$ i $K_{\text{cond}} = 19,3$.³¹

U 1 ml otopine Dotarema[®] nalazi se 279,32 mg gadoteratne kiseline što odgovara koncentraciji gadoteratne kiseline od 0,5 mmol/L. Najčešće se primjenjuje za MR prikaze (slika 12.) središnjeg živčanog sustava, lezija u mozgu, kralježnici i okolnim tkivima te prikaze cijelog tijela poput lezija u jetri, bubrezima, gušterači, zdjelici, plućima, srcu, dojka i mišićno-koštanom sustavu. Doziranje za odrasle i djecu (uključujući i novorođenčad) je 0.2 ml/kg.³²



Slika 12. MR slike dvije lezije 41-godišnje žene s dijagnozom hemangioblastoma. Lijevo su slike bez primjene Dotarema[®], a desno s primjenjenim kontrastom³³

2.2.3. Rizici i toksičnost gadolinijevih kontrasta

Pretpostavljalo se da se gadolinijevi kontrasti iz tijela izlučuju brzo i u izvornom obliku, ali posljednjih godina sve je veći broj podataka koji upućuju na mogućnost nakupljanja gadolinija u tkivima i kostima pacijenata koji su bili izloženi gadolinijevim kontrastima prilikom dijagnostičkih pretraga.

Neki pacijenti, najčešće s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem funkcije bubrega, razvijaju nefrogenu sistemska fibrozu (NSF). Stanje NSF je autosomno dominantan poremećaj koji uzrokuje više od 90 % neurofibromatoznih slučajeva. Simptomi se najčešće manifestiraju kao niz neuroloških, očnih, kožnih i spinalnih poremećaja koji u konačnici imaju visoki stupanj morbiditeta i smrtnosti u populaciji zahvaćenoj ovim poremećajem. Prvi simptomi su otekline, crvenilo i bol u donjim ekstremitetima. Iako se gadolinijevi kontrasti smatraju najčešćim uzrokom NSF, ovaj poremećaj se može dijagnosticirati i kod pacijenata koji nisu imali kontakt s navedenim kontrastima. Taloženje gadolinija u raznim organima, uključujući mozak, jetru i kosti, dokazano je, ali još uvijek nije definitivno i direktno povezano s bilo kakvim štetnim učincima osim s NSF.^{1,2,28}

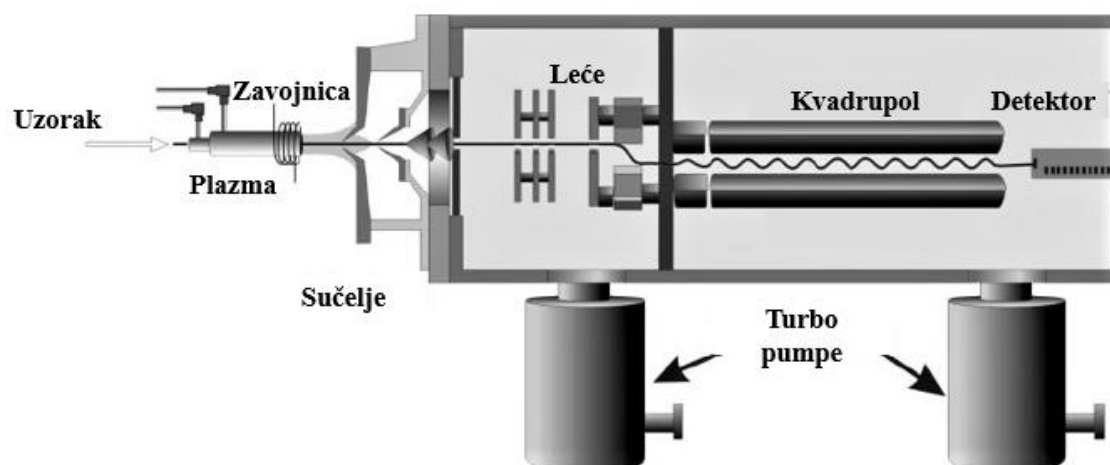
Nakon dijagnostičkog pregleda, gadolinijevi kontrasti se izlučuju nemetabolizirani pa ulaze u površinske i podzemne vode putem odvoda stoga predstavljaju opasnost za okoliš. Posljedica sve češće upotrebe gadolinijevih kontrasta i njegovog otpuštanja u okoliš su antropogene gadolinijeve anomalije koje se definiraju kao povišene razine gadolinija u odnosu na druge prirodno zastupljene lantanide čime se remete prirodna geokemijska svojstva vode.²⁸

Gadolinijevi kontrasti mogu izazvati i nepoželjne nuspojave neposredno nakon primjene kontrasta (unutar 1 sata) ili mogu biti odgođene. Takve nepoželjne reakcije se mogu podijeliti u fiziološke reakcije ili reakcije preosjetljivosti. Fiziološke nuspojave su direktno povezane s toksičnošću primijenjenog kontrasta kao što su hiperosmolalnost i vezanje na neimunološke receptore, a ovise o koncentraciji primijenjenog lijeka. Blage fiziološke nuspojave su mučnina, povraćanje i urtikarija, a jače su npr. anafilaktički šok i nastanak plućnih edema. Kortikosteroidi se primjenjuju u prevenciji nuspojava uzrokovanim gadolinijevim kontrastima. Kod trudnica i dojilja se gadolinijevi kontrasti primjenjuje samo u iznimnim slučajevima kada je potreba za MR pretragom veća od potencijalne opasnosti oštećenja fetusa gadolinijem putem transplacentnog prolaza ili putem majčinog mlijeka. Ukoliko se kontrast i primijeni, potrebno je koristiti najnižu potrebnu dozu za dijagnosticiranje.²⁸

2.3. Spektrometrija masa uz induktivno spregnutu plazmu (ICP-MS)

Spektrometrija masa uz induktivno spregnutu plazmu (ICP-MS) je multielementna analitička metoda za kvalitativnu i kvantitativnu analizu elemenata. Ima vrlo niske detekcijske granice (u ppt području) i visoku rezoluciju (10^4). Danas se koristi u raznim područjima kao što su geokemija, znanosti o okolišu, industrija, forenzika, arheologija i medicina.

Temelj ICP-MS metode je disocijacija i ionizacija uzorka u plazma izvoru. Plazma je vodljiva plinska smjesa (argonova ili helijeva) koja sadrži elektrone i pozitivno nabijene ione, a može razviti temperaturu između 6 000 i 10 000 K. Uzorak se u plazmu uvodi u obliku plina ili aerosola. Većina uzoraka za analizu je u obliku otopina pa je prije ulaska uzorka u plazmu potrebna nebulizacija uzorka. Sudarima s ionima i elektronima u plazmi uzorak se razgrađuje na atome koji se zatim ioniziraju. Tako nastali pozitivni ioni se fokusiraju prema kvadrupolnom analizatoru masa ili magnetskom sektoru u kojem se odjeljuju na temelju m/z . Osnovni dijelovi ICP-MS sustava prikazani su na Slici 13.^{35,36}



Slika 13. Shema ICP-MS s kvadrupolnim analizatorom mase³⁷

Prednosti plazma izvora za ionizaciju uzorka je u tome što se ionizacija odvija u kemijski inertnoj okolini pa nema nastajanja oksida, a ionizacija je potpunija. Temperatura plazme je kontinuirana tijekom mjerenja pa je samoapsorpcija vrlo mala. Za razliku od niskotemperaturnih izvora (npr. plamena) za molekularne ione, u plazmi sve kemijske veze pucaju pa sadržaj iona iz plazma izvora odgovara sadržaju pojedinog elementa u uzorku. Plazma ima veliku gustoću iona (Ar^+ i e^-) čime je omogućen veliki broj kolizijskih sudara što u kombinaciji s visokom temperaturom dovodi do maksimuma sudara. Na taj način se postiže velika gustoća iona analita i velika osjetljivost same metode. Uloga spektrometrije mase je dobivanje informacija o elementom sastavu tvari, strukturi anorganskih, organskih i bioloških molekula, određivanje kvalitativnog i kvantitativnog sastava složenih smjesa i određivanje izotopnog omjera atoma u uzorcima.

ICP-MS je robusna i osjetljiva metoda koja pruža točne i korisne informacije za potrebe određivanja elemenata u tragovima. Najznačajnijom prednošću naspram drugih analitičkih metoda, poput metoda plamene (FAAS) i neplamene atomske apsorpcijske spektrometrije (ETAAS ili GFAAS), je mogućnost simultane multielementne analize i analize izotopa, a navedene metode imaju mogućnost simultane analize značajno manjeg broja elemenata ili tek nekoliko. Osim toga, ima kratko vrijeme analize i relativno jednostavnu pripremu uzoraka. Najveći nedostatak njene primjene je visoka cijena samog instrumenta, prisutnost interferencija i ograničenost na otopine. Usporedba prednosti i nedostataka ICP-MS metode i metoda atomske apsorpcijske spektrometrije prikazano je u tablici 3.³⁷

Primjenom ICP-MS se javljaju interferencije koje mogu biti spektralne i nespektralne. Pod spektralne interferencije smatraju se izobarične interferencije i interferencije uzrokovane molekulskim ionima i dvostruko nabijenim ionima. Izobarične interferencije uzrokovane su izotopima različitih elemenata koji imaju jednaki omjer mase i naboja, a ne mogu se međusobno razdvojiti zbog slabe razlučivosti masenog spektrometra. Mogu se ukloniti ili smanjiti korištenjem drugog izotopa interferirajućeg elementa. Interferencije uzrokovane molekulskim ionima i dvostruko nabijenim ionima uzrokovane su ionima koji sadrže više atoma ili imaju višestruki naboj, primjerice $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ and $^{40}\text{Ca}^{35}\text{Cl}^+$, a najčešće se uklanjaju dodatkom dodatne ćelije s drugim reakcijskim plinom (npr. amonijakom) koji reagira s poliatomskim vrstama što rezultira drugačijim omjerom mase i naboja. Nespektralne interferencije su posljedica nebulizacije i procesa transporta iona na koje najviše utječe matrica samog uzorka.³⁰⁻³²

Tablica 3. Prednosti i nedostaci ICP-MS metode i metoda atomske apsorpcijske i emisijske spektroskopije³⁷

METODA	PREDNOSTI	NEDOSTACI
ICP-MS	Multielementna metoda Niske detekcijske granice Jednostavna priprava uzorka Visoka rezolucija Široko dinamičko područje	Visoka cijena instrumenta Visoka cijena plina Visoke interferencije
ICP-AES	Multielementna metoda Jednostavna priprava uzorka Široko dinamičko područje	Visoke detekcijske granice Visoka cijena instrumenta
FAE	Niska cijena instrumenta Jednostavna priprava uzorka	Analiza jednog elementa Ograničeni analitički raspon Visoke detekcijske granice
FAA	Niska cijena instrumenta Jednostavna priprava uzorka Niske interferencije	Analiza jednog elementa Ograničeni analitički raspon
GFAAS	Niske detekcijske granice Niska cijena instrumenta Niske interferencije	Analiza jednog elementa Ograničeni analitički raspon

*ICP-AES – induktivno spregnuta plazma s atomskom emisijskom spektrometrijom, FEA – plamena emisijska atomska spektrometrija, FAA – plamena atomska apsorpcijska spektrometrija, GFAAS – tehnika grafitne peći

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Kemikalije

- Željezov(III) klorid heksahidrat, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Acros Organics)
- Natrijev borhidrid, NaBH_4 (Alfa Aesar)
- 2,6-piridindikarboksilna kiselina (PDCA, dipikolinska kiselina), p.a
- Standardna otopina gadolinija za ICP ($\gamma = 999 \mu\text{g mL}^{-1}$, Pliva)
- Etanol, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- Dušična kiselina, HNO_3 , koncentrirana, p.a ($w = 65 \%$, Kemika)
- Natrijev hidroksid, NaOH
- Destilirana deionizirana voda ($\rho = 18 \text{ M } \Omega \text{ cm}^{-1}$)
- Dotarem[®] (0,5 mmol/mL, Guerbet)

3.2. Instrumentacija

- Analitička vaga (Mettler Toledo)
- Magnetska miješalica (Mettler Toledo)
- Orbitalna tresilica
- Automatska pipeta
- Filter (Whatman, ReZist srynge filter, 30 GF/92)
- Spektrometar ICP-MS Agilent 7900

3.3. Nanočestice željeza

3.3.1. Sinteza nanočestica

Sinteza nanočestica provedena je redukcijom željezovog(III) klorida heksahidrata ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) s natrijevim borhidridom (NaBH_4) pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku.

Pripremljene su vodene otopine željezovog(III) klorida heksahidrata i natrijevog borhidrida. Odvagano je 2,0560 g željezovog(III) klorida heksahidrata i otopljeno je u 200 mL destilirane deionizirane vode. Vodena otopina natrijevog borhidrida pripremljena je otapanjem 1,7433 g natrijevog borhidrida u 200 mL destilirane deionizirane vode. Čaša s vodenom otopinom željeza(III) stavi se na magnetsku miješalicu te se dodaje kap po kap vodene NaBH_4 uz kontinuirano miješanje. Kada dođe do crnog obojenja reakcijske otopine, preostala otopina NaBH_4 se doda odjednom i ostavi na miješalici dok reakcija ne završi, odnosno dok nema više razvijanja vodika. Nakon što redukcija završi (slika 14), bistra otopina iznad nanočestica se dekantira, a zaostale nanočestice isperu se još malom količinom etanola nekoliko puta. Nanočestice se pohrane u plastičnoj posudici u etanolu do daljnje obrade.

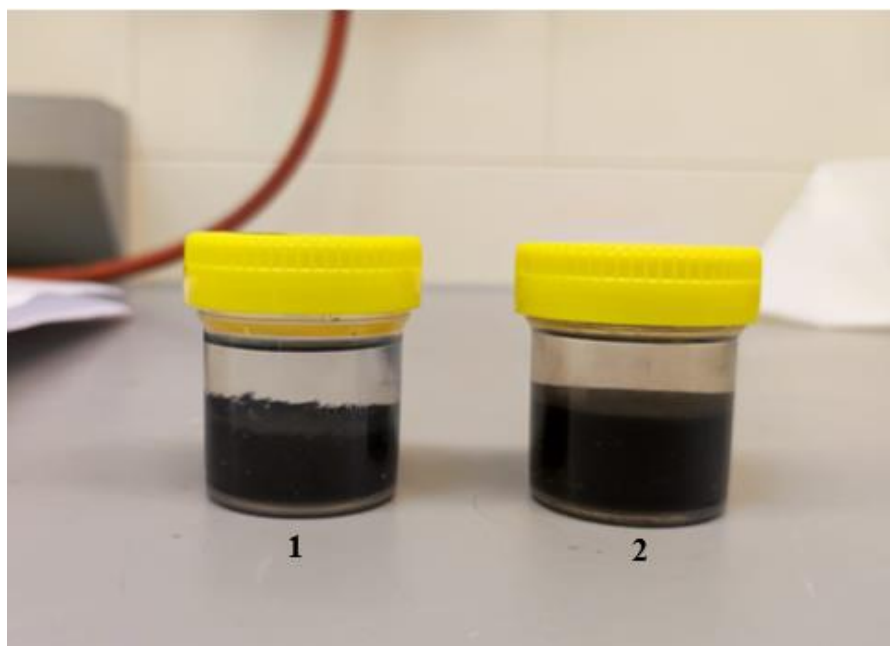


Slika 14. Reakcijska smjesa pri kraju redukcije

3.3.2. Sinteza nanočestica željeza modificiranih s PDCA

Neutralne nanočestice željeza pripravljene su redukcijom željeza(III) u bazičnoj vodenoj otopini željezovog(III) klorida heksahidrata uz natrijev borhidrid kao reducensom, a modificirane su uz dodatak vodene otopine 2,6-piridindikarboksilne kiseline (PDCA, dipikolinska kiselina) tako da je stehiometrijski omjer Fe:PDCA = 2:1. Reakcija se odvijala na sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku.

Odvagano je 4,0014 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i otopljeno u 400 mL deionizirane destilirane vode. Vodena otopina natrijevog borhidrida pripravljena je otapanjem 2,8293 g NaBH_4 u 360 mL destilirane deionizirane vode. Vodena otopina PDCA pripravljena je otapanjem 1,6751 g dipikolinske kiseline u 600 mL destilirane deionizirane vode, a otapanjem 4,1862 g natrijevog hidroksida u 40 mL destilirane deionizirane vode vode pripremi se 10 %-tna vodena otopina NaOH. Čaša s vodenom otopinom soli željeza stavi se na magnetsku miješalicu. U tu otopinu se kap po kap dodaje otopina NaBH_4 uz kontinuirano miješanje na miješalici. Nakon što se uoči pojavljivanje taloga u reakcijskoj smjesi, ostatak vodene otopine NaBH_4 doda se odjednom, a nakon toga se doda i pripravljena otopina PDCA. Cijela reakcijska smjesa miješa se još 10 minuta na magnetskoj miješalici. Nakon završetka reakcije, odjeljivanje sintetiziranih nanočestica od matičnice postiže se postavljanjem čaše na magnet pri čemu se nanočestice talože na dnu, a matičnica iznad taloga se ukloni automatskom pipetom. Nanočestice se nekoliko puta isperu malom količinom etanola, a pohranjuju se u zatvorenu plastičnu posudicu s etanolom (slika 15).



Slika 15. Sintetizirane: 1) neutralne nanočestice željeza 2) modificirane neutralne nanočestice željeza s PDCA

3.4. Priprava uzoraka

3.4.1. Priprava otopina gadolinija za analizu ICP-MS

Za ispitivanje sorpcije gadolinija na neutralnim nanočesticama željeza je pripremljeno 9 otopina različitih koncentracija gadolinija(III) pomoću ishodne standardne otopine gadolinija(III) čija koncentracija je 999 mg L^{-1} . Iz te standardne otopine pripremljene su 4 radne otopine čije koncentracije iznose $0,1 \text{ mg L}^{-1}$, 1 mg L^{-1} , 10 mg L^{-1} i 100 mg L^{-1} . Pomoću njih su pripremljene standardne otopine u odmjernim tikvicama od 25 mL redom sljedećih koncentracija: 0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 5,0 i $10,0 \text{ mg L}^{-1}$ (tablica 4). Iz svake od tih standardnih otopina uzet je alikvot od 1 ml u odmjernu tikvicu od 100 ml i dopunjen destiliranom deioniziranom vodom do oznake, a zatim 1 mL te otopine razrijeđen do 10 ml u odmjernoj tikvici od 10 mL što u konačnici dovodi do razrjeđenja od 1000 puta u odnosu na ishodno pripremljene standardne otopine.

Za ispitivanje sorpcije gadolinija na neutralnim nanočesticama željeza modificiranih s PDCA primijenjen je način pripreve standardnih otopina kao i za neutralne nanočestice željeza. Također je pripravljeno 9 standardnih otopina volumena 25 mL redom koncentracija: 0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 5,0 i 10,0 mg L⁻¹ pomoću 4 radne otopine koncentracija 0,1, 1, 10 i 100 mg L⁻¹. Za svaku od otopina je provedeno razrjeđenje 1000 puta.

Tablica 4. Masene koncentracije standardnih otopina gadolinija s pripadajućim volumenom radne otopine za pripremu te standardne otopine

n (otopina)	γ_I (stand. otopina Gd) / mg L ⁻¹	γ_0 (radna otopina Gd) / mg L ⁻¹	V (radna otopina Gd) / mL
1	0,01	1	0,25
2	0,025	1	0,625
3	0,05	10	0,125
4	0,1	10	0,25
5	0,25	10	0,625
6	0,5	100	0,125
7	1,0	100	0,25
8	5,0	1000	0,125
9	10,0	1000	0,25

3.4.2. Priprava otopina gadolinijevog kontrasta

Polazna otopina Dotarema[®] je koncentracije 0,5 mmol L⁻¹ što odgovara koncentraciji gadoteratne kiseline u obliku megluminske soli pri čemu je koncentracija Gd(III) 0,5 mol L⁻¹ ili 78620 mg L⁻¹.

Iz otopine Dotarema[®] automatskom pipetom odmjeren je 0,127 mL uzorka u odmjernoj tikvici od 10 mL i dopunjeno do oznake. Iz tako pripremljene otopine uzet je alikvot od 1 mL i dodan u odmjernu tikvicu od 50 mL i dopunjen do oznake. Dobivenoj otopini koncentracija iznosi 20 mg L⁻¹. Iz te otopine pripremljene su 2 serije po 3 različitih koncentracija gadolinija volumena 25 mL redom 1,0, 5,0 i 10,0 mg L⁻¹ (tablica 5).

Tablica 5. Masene koncentracije otopina gadolinija iz Dotarema[®] i pripadajući volumeni polazne otopine otopine uzorka (γ_0 (Gd) = 20 mg L⁻¹)

n (otopina)	γ_1 (Gd) / mg L ⁻¹	V (Dotarem [®]) / mL
1	1,0	1,25
2	5,0	6,25
3	10,0	12,5

3.4.3. Sorpcija na nanočesticama željeza

U 9 različitih Erlenmeyerovih tikvica od 50,0 mL odvagano je po 10 mg sintetiziranih neutralnih nanočestica željeza (3.1.1.) koje su prije vaganja prenesene na satno stakalce i puštene da se osuše na zraku 25 - 30 minuta. Isto tako je pripravljena još jedna serija od 9 odvaga po 10 mg sintetiziranih neutralnih nanočestica željeza modificiranih s PDCA (3.1.2.), također osušenih na zraku. U svaku tikvicu s nanočesticama pojedinačno je dodano 25 ml pripravljene standardne otopine gadolinija. Erlenmeyerove tikvice s otopinama gadolinija i nanočesticama zatvorene su ubrušenim čepom i stavljene na orbitalnu tresilicu 30 minuta. Dobivene suspenzije se profiltriraju metodom ekstrakcije na čvrstoj fazi (eng. *solid phase extraction*, SPE) s nastavcima od silikagela u kivete od 10 mL.

Za mjerenje metodom ICP-MS iz svake kivete s pripremljenom standardnom otopinom gadolinija nakon sorpcije na nZVI i modificiranih nZVI s PDCA uzeo se alikvot od 1 ml. U 1 ml alikvota otopine dodano je 0,2 ml koncentrirane dušične kiseline kako bi mjerenja bila provedena u 2%-tnoj kiselini i dopunjeno destiliranom deioniziranim vodom do oznake u odmjerne tikvici od 10,0 ml. Postupak se ponovio za obje serije otopina (2 serije po 9 otopina standarda).

Za sorpciju gadolinija iz Dotarema[®] pripravljeno je 3 odvage od 10 mg neutralnih nanočestica željeza te 3 odvage po 10 mg nZVI modificiranih s PDCA u Erlenmeyerovim tikvicama. U svaku tikvicu s nZVI dodana je po jedna pripravljena otopina uzorka (n = 1 – 3, tablica 5). Otopine jednakih koncentracija iz druge serije dodane su u tikvice s modificiranim nZVI. Tako pripravljenim uzorcima u tikvicama stavi se ubrušeni čep te se svih 10 uzoraka

stavi na orbitalnu tresilicu na 30 minuta. Nakon što je sorpcija završena, suspenzije se profiltriraju ekstrakcijom na čvrstoj fazi s nastavcima od silikagela u kivete od 10,0 mL.

U odmjerne tikvice od 10,0 mL doda se po 1 mL svake otopine uzorka nakon sorpcije, doda se 0,2 ml koncentrirane dušične kiseline i svaka tikvica se dopuni do oznake destiliranom deioniziranom vodom te se tako pripremljenim otopinama snimi koncentracija gadolinija pomoću ICP-MS.

3.5. Mjerni postupci

3.5.1. Priprema i mjerenje uzoraka pomoću ICP-MS

Prije mjerenja uzoraka pripremljeno je 5 otopina gadolinija za kalibraciju instrumenta koje su redom iznosile 0, 5, 10, 50 i 100 ng L⁻¹. Za pripremu dvije serije po 9 standardnih otopina gadolinija u rasponu od 0,01 do 10,0 ng L⁻¹ (tablica 4) korištena je certificirana standardna otopina gadolinija masene koncentracije 999 mg L⁻¹. Dvije jednake serije otopine uzorka Dotarema[®] (tablica 5) početnih koncentracijama gadolinija od 1,0, 5,0 i 10,0 ng L⁻¹ pripremljena je iz otopine Dotarema[®] čija polazna množinska koncentracija 0,5 mmol mL⁻¹ odgovara koncentraciji gadoteratne kiseline u uzorku.

Standardne otopine gadolinija i otopine uzorka su nakon sorpcije na nanočesticama filtrirane u radne kivete ekstrakcijom na čvrstoj fazi pomoću patrona od silikagela. U tikvice od 10 mL dodali su se alikvoti od 1 mL pojedinačnih filtrata, a u svaku tikvicu doda se još 0,1 mL koncentrirane dušične kiseline i dopuni destiliranom deioniziranom vodom do oznake. Tako pripremljene otopine analiziraju se spektrometrijom mase uz induktivno spregnutu plazmu.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Preliminarna ispitivanja metodom ICP-MS

Analizi zaostalog gadolinija u otopinama nakon sorpcije na nZVI i nanočesticama s PDCA prethodila je kalibracija instrumenta ICP-MS. Za kalibraciju su korištene 4 otopine gadolinija koncentracija 5,0, 10,0, 50,0 i 100,0 ng L⁻¹. Na temelju tih kalibracijskih otopina određena je linearnost i osjetljivost mjerenja za izotop ¹⁵⁷Gd. Koeficijent korelacije R^2 je 0,9997, a detekcijska granica instrumenta za ispitivani analit je 1,5 ng L⁻¹.

4.2. Uklanjanje gadolinija sorpcijom na nanočesticama

4.2.1. Učinkovitost uklanjanja iona gadolinija sorpcijom iz vodenih otopina standarda

Koncentracija gadolinija u otopini nakon sorpcije standardnih otopina gadolinija na neutralnim nanočesticama željeza (tablica 6) i nanočesticama modificiranim s PDCA (tablica 7) kvantitativno je određena metodom ICP-MS.

Tablica 6. Početne koncentracije gadolinija (γ_0) i koncentracije gadolinija u vodenim otopinama standarda (γ_1) nakon sorpcije na nZVI

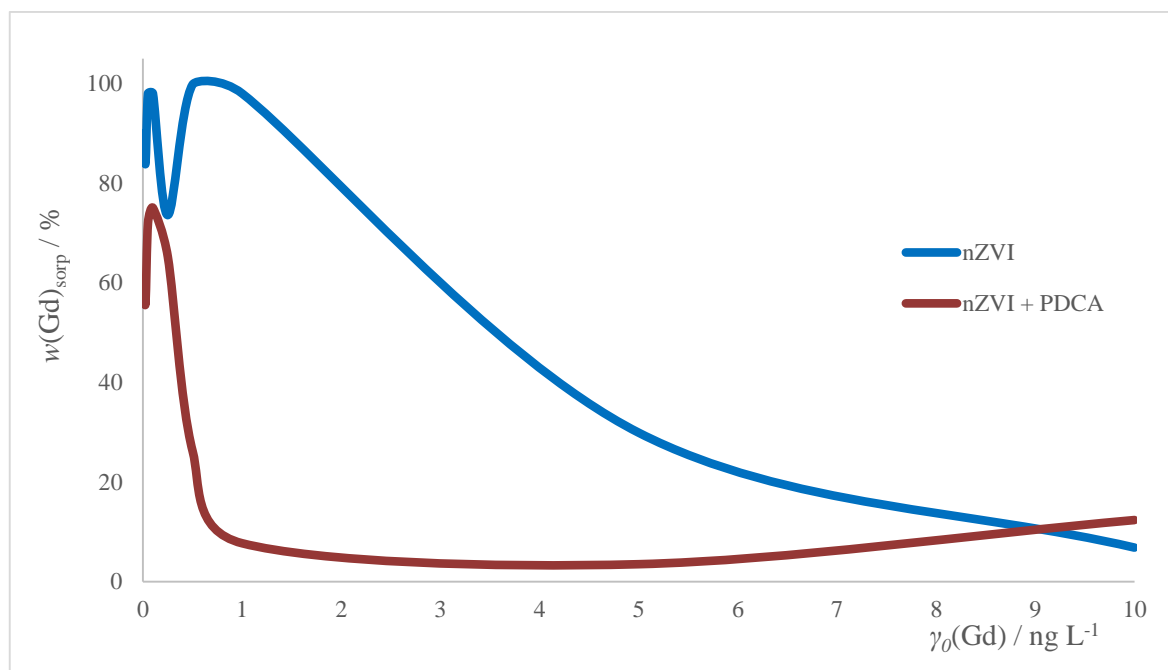
n (otopina)	$\gamma_0(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$\gamma_1(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$w(\text{Gd})_{\text{otopina}} / \%$	$w(\text{Gd})_{\text{sorp}} / \%$
1	0,01	0,001	10,0	90,0
2	0,025	0,004	16,0	84
3	0,05	0,001	2,0	98
4	0,1	0,002	2,0	98
5	0,25	0,066	26,4	73,6
6	0,5	0,001	0,2	99,8
7	1,0	0,02	2,0	98
8	5,0	3,504	70,08	29,9
9	10,0	9,314	93,14	6,9

Iz rezultata dobivenih ICP-MS metodom uočeno je uklanjanje gadolinija do maksimuma od 99,8% koji odgovara početnoj koncentraciji od 0,5 ng L⁻¹. Pri početnim koncentracijama niže vrijednosti od 0,5 ng L⁻¹ također dolazi do uspješne sorpcije u vrijednostima od 73,6% – 98%. Nakon postizanja maksimuma sorpcije, pri većim početnim koncentracijama pada učinkovitost uklanjanja gadolinija pa je pri koncentraciji od 10,0 ng L⁻¹ učinkovitost uklanjanja tek 6,86 %.

Tablica 7. Početne koncentracije gadolinija (γ_0) i koncentracije gadolinija u vodenim otopinama standarda (γ_1) nakon sorpcije na nanočesticama modificiranim s PDCA

n (otopina)	$\gamma_0(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$\gamma_1(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$w(\text{Gd})_{\text{otopina}} / \%$	$w(\text{Gd})_{\text{sorp}} / \%$
1	0,01	0,004	40,0	60,0
2	0,025	0,011	44,0	56,0
3	0,05	0,014	28,0	72,0
4	0,1	0,025	25,0	75,0
5	0,25	0,087	34,8	65,2
6	0,5	0,369	73,8	26,2
7	1,0	0,923	92,3	7,7
8	5,0	4,825	96,5	3,5
9	10,0	8,764	87,6	12,4

Rezultati mjerenih koncentracija zaostalog gadolinija metodom ICP-MS nakon sorpcije standardnih otopina na modificiranim nZVI pokazuju da je maksimum sorpcije postignut pri početnoj koncentraciji od 0,1 ng L⁻¹ koja iznosi 75%. Pri koncentracijama većim od 0,1 ng L⁻¹ dolazi do pada učinkovitosti njegovog uklanjanja iz otopine, a pri manjim koncentracijama je učinkovitost uklanjanja između 60 % i 72%. Najmanje gadolinija je adsorbirano kada je početna koncentracija 5,0 ng L⁻¹ i tad iznosi 3,5%.



Slika 16. Ovisnost sorpcije gadolinija na nZVI (plavo) i modificiranim nanočesticama s PDCA o početnoj koncentraciji gadolinija u standardnim otopinama (crveno)

Iz grafičke usporedbe (slika 16) učinkovitosti sorpcije ovisno o početnoj koncentraciji gadolinija, vidljive su jasne razlike u efikasnosti uklanjanja s nZVI i modificiranim nZVI. U području manjih početnih koncentracija, između 0 i 0,5 ng L^{-1} za obje vrste nanočestica je uklanjanje gadolinija najučinkovitije – adsorbirano je od 60% do 100% gadolinija te se s obje vrste nanočestica u tom intervalu postiže maksimum sorpcije. Pri koncentracijama većim od 0,5 ng L^{-1} sorpcija na nZVI pada s porastom koncentracije u ishodnoj otopini, a minimalna je za početnu koncentraciju od 10,0 ng L^{-1} .

Nanočestice željeza u lančanom obliku imaju veliku sposobnost adsorpcije slobodnog iona Gd^{3+} zbog čega je njihova sposobnost uklanjanja iz otopine vrlo visoka. Modifikacijom s PDCA nanočestice mijenjaju oblik iz lančastog u elipsoidni te imaju veću sposobnost agregacije. Razlikom u obliku nanočestica može se objasniti veća učinkovitost sorpcije na nZVI nego na modificiranim nZVI tako što je kod lančastih nanočestica veća brzina difuzije iona Gd^{3+} između čestica željeza pri manjim početnim koncentracijama i na taj način je sorpcija uspješnija, dok pri većim početnim koncentracijama prevladava površinska difuzija iona, a sorpcija je manje zastupljena. Nanočestice modificirane s PDCA imaju elipsoidni oblik pri čemu je difuzija iona Gd^{3+} otežana što ima za posljedicu manju učinkovitost uklanjanja iona iz otopine od nZVI.

4.2.2. Učinkovitost uklanjanja iona gadolinija iz otopina gadolinijevog kontrasta

Nakon ispitavanja standardnih otopina, provedena je sorpcija iona gadolinija iz otopina gadolinijevog kontrasta, Dotarema[®], a koncentracija gadolinija je određena metodom ICP-MS (tablica 8 i 9).

Tablica 8. Početne koncentracije iona gadolinija u otopini Dotarema[®] i koncentracije iona gadolinija nakon sorpcije na nanočesticama željeza

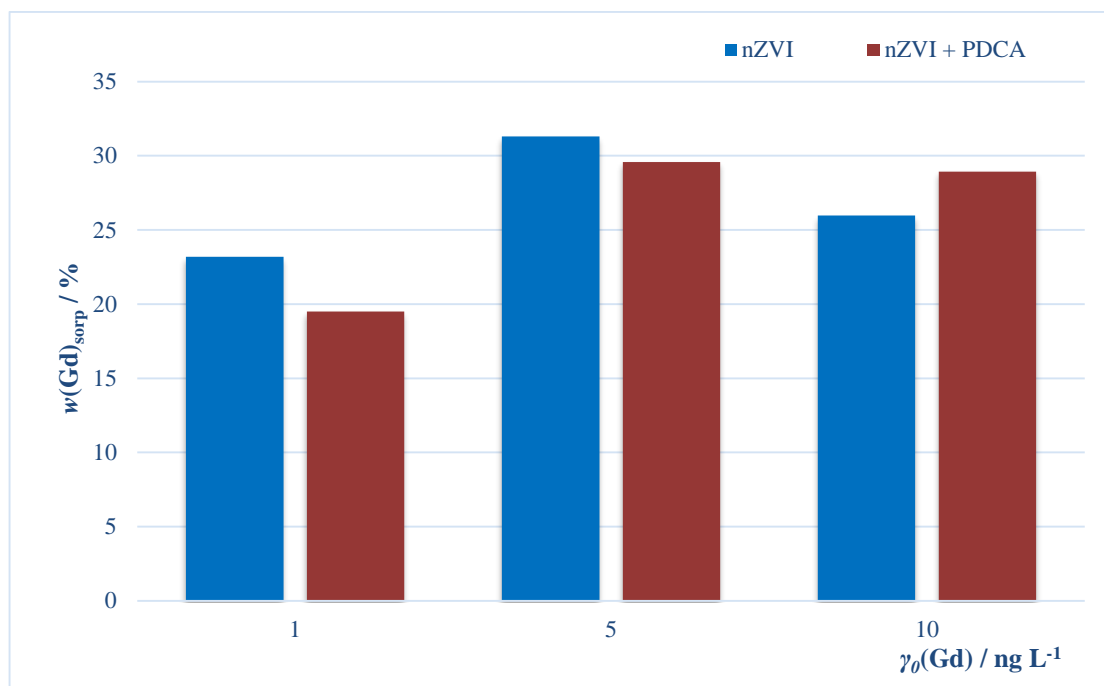
n (otopina)	$\gamma_0(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$\gamma_1(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$w(\text{Gd})_{\text{otopina}} / \%$	$w(\text{Gd})_{\text{sorp}} / \%$
1	1	0,768	76,8	23,2
2	5	3,435	68,7	31,3
3	10	7,403	74,0	26,0

Sposobnost uklanjanja gadolinija sorpcijom iz otopine kontrastnog sredstva je 31,3% za početnu koncentraciju od 10 ng L⁻¹, dok za ostale koncentracije nisu značajne razlike.

Tablica 9. Početne koncentracije gadolinija u otopini Dotarema[®] i koncentracije gadolinija nakon sorpcije na nanočesticama željeza modificiranih s PDCA

n (otopina)	$\gamma_0(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$\gamma_1(\text{Gd}) / \text{ng L}^{-1}$	$w(\text{Gd})_{\text{otopina}} / \%$	$w(\text{Gd})_{\text{sorp}} / \%$
1	1	0,805	80,5	19,5
2	5	3,521	70,4	29,6
3	10	7,108	71,1	28,9

Sorpcijom gadolinija iz otopine kontrasta na modificiranim nanočesticama se postiže uklanjanje iz otopine do 29,6% za početnu koncentraciju od 5,0 ng L⁻¹, a tek nešto manja učinkovitost je za početnu koncentraciju od 10,0 ng L⁻¹.



Slika 17. Ovisnost sorpcije gadolinija iz Dotarema[®] na nZVI (plavo) i modificiranim nanočesticama s PDCA o početnoj koncentraciji gadolinija u lijeku (crveno)

Usporedbom sorpcije (slika 17) nema značajnih razlika između učinkovitosti uklanjanja s nZVI i modificiranih nZVI s PDCA.

4.2.3. Usporedba učinkovitosti uklanjanja iona gadolinija iz vodenih otopina standarda i otopina gadolinijevog kontrasta

Nanočestice željeza uslijed odličnih adsorpcijskih svojstava omogućuju uspješno uklanjanje iona gadolinija iz standardnih otopina do 99,8%. Uspješnost sorpcije određivana je u koncentracijskom području 0,01 – 10,0 ng L⁻¹ za koje je maksimum odjeljivanja za početnu koncentraciju gadolinija od 0,5 ng L⁻¹. Nakon postizanja maksimuma, učinkovitost adsorpcije iona na nanočesticama željeza pada. Sorpcijom iona gadolinija iz standardnih otopina na modificiranim nanočesticama dolazi do nešto niže adsorpcije iona od čega je maksimum 75,0% za početnu koncentraciju gadolinija od 0,1 ng L⁻¹. Razlika u efikasnosti odjeljivanja iona pripisuje se razlici u strukturi nZVI i nanočestica željeza modificiranim s organskim ligandom PDCA.

U otopinama gadolinijevog kontrasta ion Gd^{3+} je zarobljen u makrocikličkom ligandu DOTA za razliku od vodenih otopina standarda u kojima je ion slobodan. Organski kompleks sprječava difuziju samog iona čime je njegova adsorpcija na nanočestice otežana, ali ipak je moguća te je ovim eksperimentalnim radom dokazano da se ion gadolinija za početne koncentracije $1,0 - 10,0 \text{ ng L}^{-1}$ može adsorbirati do 31,3% na nZVI ukoliko se nalazi u složenoj matrici. Točan mehanizam njegovog odjeljivanja nanočesticama iz otopina realnog uzorka još uvijek nije poznat. Otežana sorpcija iona u prisutnosti organskog liganda može se objasniti pretpostavkom da DOTA utječe na redukcijski potencijal samih nanočestica željeza i njihovu adsorpcijsku sposobnost jer može stvarati interakcije s Fe ili PDCA pri čemu nastaju novi kompleksi koji mijenjaju strukturu samih nanočestica i/ili Gd-DOTA kompleksa te može doći do veće agregacije nanočestica čime se smanjuje njihova specifična površina. Osim toga, steričke smetnje liganda utječu na interakciju između površine nanočestice i iona Gd^{3+} . S obzirom na to, ne uočava se značajan utjecaj vrste nanočestica kojima se provela sorpcija na uklanjanje iona Gd^{3+} iz složene matrice kao što je uočeno kod odjeljivanja iona iz standardnih otopina pri kojima je učinkovitost značajno bolja na nZVI nego na nanočesticama s PDCA.

§ 5. ZAKLJUČAK

Metodom redukcije željezovog(III) klorida heksahidrata s natrijevim borhidridom, pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku, sintetizirane su neutralne nanočestice željeza i nanočestice željeza modificirane s PDCA u stehiometrijskom omjeru Fe:PDCA = 2:1. Metodom ICP-MS ispitana je učinkovitost uklanjanja gadolinija sorpcijom na sintetiziranim nanočesticama iz standardnih vodenih otopina gadolinija i otopina gadolinijevog kontrasta za MR u koncentracijskom rasponu od 0,01 do 10,0 ng L⁻¹.

Učinkovitost uklanjanja gadolinija iz standardnih otopina neutralnim nanočesticama iznosi 99,8% pri početnoj koncentraciji od 0,5 ng L⁻¹, a modificiranim nZVI uklonjeno je 75,0% kada je početna koncentracija 0,1 ng L⁻¹. Maksimum uklanjanja iz standardnih otopina se postiže u nižem koncentracijskom području do 0,5 ng L⁻¹, a pri većim koncentracijama dolazi do pada učinkovitosti sorpcije pa je pri koncentraciji od 10,0 ng L⁻¹ uklanjanje s nZVI značajno manje, tek 6,9%. Nanočestice željeza lančastog oblika karakteriziraju veća adsorpcijska svojstva dok modificirane nanočestice imaju elipsoidni oblik uslijed čega imaju manju adsorpcijsku sposobnost jer ioni Gd³⁺ otežanu difundiraju kroz takve nanočestice.

Učinkovitost uklanjanja gadolinija iz otopina gadolinijevog kontrasta (Gd-DOTA) ne ovisi o vrsti primijenjenih nanočestica. Mjerenjem koncentracija gadolinija ICP-MS metodom nakon uklanjanja sorpcijom na obje vrste nanočestica je moguće do 31,3% s nZVI za početnu koncentraciju od 5,0 ng L⁻¹. Gadolinijev kontrast, osim iona Gd³⁺, sadrži i organski ligand DOTA koji sterički utječe na difuziju i mobilnost iona gadolinija zbog čega je sorpcija znatno smanjena s obzirom na sorpciju iona iz standardnih otopina.

§ 6. LITERATURNI IZVORI

1. F. Nastase, D. S. Radaschin, E. Niculet, B. I. Stefanescu, A. Nechita, D. Miruna, L. Baroiu, A. Manuela, A. L. Tatu, *Exp Ther Med* **21** (2021) 530
2. <https://www.insideradiology.com.au/gadolinium-contrast-medium/> (datum pristupa 9.kolovoza 2022.)
3. Q. Li, Z. Chen, H. Wang, H. Yang, T. Wen, S. Wang, B. Hu, X. Wang, *Sci. Total Environ.* **792** (2021) 148546.
4. R. Prasad, V. Kumar, M. Kumar, D. Choudhary, Nanobiotechnology in Bioformulations *Nanotechnol. Life Sci.* (2019) 187–224.
5. T. A. Aragaw, F. M. Bogale, B. A. Aragaw, *J. Saudi Chem. Soc.* **25** (2021) 101280
6. S. H. Rashmi, G. M. Madhu, A. A. Kittur, R. Suresh, *Int. J. Curr. Eng. Technol. Special Issue 1* (2013) 37-42.
7. Khan, I. et al., Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arab. J. Chem.* **12** (2019) 908-931.
8. B. I. Kharisov, H. V. R. Dias, O. V. Kharissova, V. M. Jimenez-Perez, B. O. Perez, B. Munoz Flores, *RSC Adv.* **2** (2012) 9325–9358.
9. J. Adusei-Gyamfia, Victor Acha, *RSC Adv.* **6** (2016) 91025–91044
10. Y. P. Sun, X. Li, J. Cao, W. Zhang, H. P. Wang, *Adv. Colloid Interface Sci.* **120** (2006) 47–56.
11. H. K. How, W. Zuhairi W.Y. *AIP Conference Proceedings* **1678** 020016 (2015)
12. S. Rončević, I. Nemet, T. Zubin Ferri, D. Matković-Čalogović, *RSC Adv.* **9** (2019) 31043–31051.
13. S. Rončević, I. Nemet, V. Zagorec, *New J. Chem.* **44** (2020) 17840-17848.
14. M. Stefaniuk, P. Oleszczuk, Y.S. Ok, Review on nano zerovalent iron (nZVI): From synthesis to environmental applications, *J. Chem. Eng.* **287** (2015) 618-632
15. C. Liosis, A. Papadopoulou *Materials* **14** (2021) 7500
16. T. A. Aragaw, F. M. Bogale, B. A. Aragaw, *J. Saudi Chem. Soc.* **25** (2021) 101280
17. C. Xia, J. Liu, *J. Nanopart. Res.* **12** (2020) 188
18. H. Tang, W. Cheng, Y. Yi, C. Ding, X. Nie, *Chemosphere* **278** (2021) 130229

19. <https://auremo.net/metals-rare/668-gadolinium-element-64-metal-rare-bell-metal-gd-pieces-9995.html> (datum pristupa: 2.kolovoza 2022.)
20. <https://www.britannica.com/science/gadolinium> (datum pristupa: 2.kolovoza 2022.)
21. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Gadolinium> (datum pristupa: 2.kolovoza 2022.)
22. A. D. Sherry, P. Caravan, R. E. Lenkinski, *Magn. Reson. Imaging* **30** (2009) 1240-1248.
23. <https://www.buyisotope.com/gadolinium-isotopes.php> (datum pristupa: 3.kolovoza 2022.)
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482487/> (datum pristupa: 5.kolovoza 2022.)
25. M. Yon, C. Billotey, J. D. Marty, *Int. J. Pharm* **569** (2019) 118577
26. M. Rogosnitzky, S. Branch, *BioMetals* **29** (2016) 365-376.
27. T. Kanda, H. Oba, K. Toyoda, K. Kitajima, S. Furui, *Jpn. J. Radiol.* **34(1)** (2016) 3-9.
28. T. J. Fraum, D. R. Ludwig, M. R. Bashir, K. J. Fowler, *J. Magn. Reson. Imaging* **46** (2017) 338-353.
29. <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Dotarem-SPC.pdf> (datum pristupa: 16. kolovoza 2022.)
30. N. Viola-Villegas, R. P. Doyle, *Coordination Chemistry Reviews* **253** (2009) 1906–1925.
31. <https://www.rxlist.com/dotarem-drug.htm> (Datum pristupa: 2.rujna 2022.)
32. M. Hortsmann, R. Gonzalez de Vega, D. P. Bishop, U. Karst, P. A. Doble, D. Cases, *J. Anal. At. Spectrom.* **36** (2021) 767
33. <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=103596> (Datum pristupa: 31.kolovoza 2022.)
34. A. A. Ammann, *J. Mass Spectrom.* **42** (2007) 419-427.
35. <http://www.ecs.umass.edu/eve/facilities/equipment/ICPMS/ICPMS%20quick%20guide.pdf> (datum pristupa: 26. kolovoza 2022.)
36. H. J. Jenn, *Determination od elements by ICP-AES and ICP-MS*, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, 2004.
37. S. C. Wilschefski, M. R. Baxter, *Clin. Biochem. Rev.* **40(3)** (2019) 115-133.

§ 7. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Petra Pikec

Datum rođenja: 16.ožujka 1998.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2004.–2012. Osnovna škola Matije Gupca, Gornja Stubica

2012.–2016. Zdravstveno učilište, Zagreb

2016.–2020. Preddiplomski studij Kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

2022. Sudjelovanje u provedbi 1. Simpozija analitičke atomske spektrometrije

Knjiga sažetaka 1. Simpozija analitičke atomske spektrometrije, str. 40

Postersko priopćenje:

„Određivanje gadolinija metodom ICP-MS nakon sorpcije na nanočesticama željeza“

Petra Pikec, Sanda Rončević, Ivan Nemet