Universitatea Națională de Știință și Tehnologie

POLITEHNICA București

Şcoala Doctorală de Inginerie Chimică și Biotehnologii

MATERIALE NANOSTRUCTURATE PE BAZĂ DE MAGNETITĂ OBȚINUTE PRIN TEHNICI MICROFLUIDICE

- Rezumatul tezei de doctorat -

Autor

Doina-Antonia MERCAN

Conducător de Doctorat

Prof. Dr. Ing. **Alexandru Mihai GRUMEZESCU**

-2025-

Cuprins

Partea I. Stadiul actual al cunoașterii 7

1.1. Introducere 7

1.2. Nanoparticule de oxid de fier 9

1.2.1. Clasificare, structură și proprietăți 9

1.2.2. Evoluția tehnicilor de sinteză a nanoparticulelor 11

1.2.2.1. Tehnici convenționale de sinteză a nanoparticulelor de oxid de fier 11

1.2.2.2. Sinteza microfluidică a nanoparticulelor de oxid de fier 16

1.3. Funcționalizarea și creșterea bioactivității nanoparticulelor de oxid de fier 25

1.3.1. Materiale utilizate în funcționalizarea IONPs 25

1.3.2. Strategii pentru acoperirea suprafeței IONPs 26

1.3.2.1. Schimb de liganzi 26

1.3.2.2. Încapsulare 29

1.3.2.3. Auto-asamblare 29

1.3.2.4. Silanizare 29

1.3.3. Progrese în acoperirea IONPs 30

1.3.3.1. Acoperiri sensibile la stimuli 30

1.3.3.2. Acoperiri bio-inspirate și biomimetice 34

1.3.4. Efectul funcționalizării asupra biocompatibilității 34

1.4. Aplicațiile nanoparticulelor de oxid de fier 35

1.4.1 Aplicații biomedicale 35

1.4.1.1. Agenți de contrast pentru imagistica prin rezonanță magnetică 35

1.4.1.2. Tratamentul prin hipertermie al cancerului 36

1.4.1.3. Sisteme de livrare a medicamentelor 37

1.4.1.4. Aplicații antimicrobiene și antifungice – studiu de caz 37

1.4.2. Aplicații de mediu 40

1.4.2.1. Purificarea apei și îndepărtarea metalelor grele 40

1.4.2.2. Aplicații industriale și energetice....41
1.5. Provocări și perspective viitoare....41
1.6. Importanța temei propuse....42
Partea a II-a. Contribuții personale....45
2.1. Fabricarea microfluidică cu amestecare in vortex a nanocompozitului magnetită–acid salicilic–silice încărcat cu micafungină, cu capacitate de eliberare susținută....47
2.2. Acoperiri antimicrobiene pe bază de nanoparticule hibride de oxid de fier....69
Concluzii Generale....97
Diseminarea Rezultatelor....101
Referințe....103

Partea I. Stadiul Actual al Cunoașterii

1.1. Introducere

Nanotehnologia reprezintă un domeniu multidisciplinar emergent, care implică manipularea și controlul materiei la scară nanometrică, bazându-se pe cunoștințe provenite din domenii științifice interconectate. Este un domeniu în continuă evoluție, în cadrul căruia fenomenele se manifestă la nivel nanometric[1,2]. În prezent, este utilizată într-o gamă largă de aplicații remarcabile din diverse domenii, inclusiv comunicații, energie, electronică și, în mod deosebit, medicină. Astfel, nanotehnologia se ocupă cu proiectarea, fabricarea și caracterizarea materialelor, structurilor, dispozitivelor și sistemelor care prezintă cel puțin o dimensiune sub 100 nm [3-5].

În domeniul medical, nanotehnologia a fost utilizată pentru optimizarea strategiilor terapeutice, creșterea eficacității tratamentelor, revoluționarea metodelor de diagnostic, furnizarea de terapii personalizate și țintite, precum și pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice [1,2,6]. În special în biomedicină, nanoparticulele (NP) au început să fie utilizate pentru potențialul lor de a crește solubilitatea și bioactivitatea compușilor, permițând în același timp eliberarea țintită a medicamentelor și reducerea toxicității sistemice. Avantajele NP, combinate cu abordarea microfluidică pentru sinteză, oferă posibilitatea obținerii unui control precis și a unei eficiențe sporite, conducând la dezvoltarea unor sisteme avansate [7].

În acest context, tehnologia microfluidică permite controlul și manipularea precisă a fluidelor prin canale de dimensiuni micrometrice. Astfel, microfluidica oferă avantaje precum transfer sporit de masă și căldură, control al fluxului laminar și consum minim de reactivi. În ceea ce privește sinteza de NP, microfluidica favorizează reglarea strictă a proceselor de nucleație, creștere și agregare, rezultând NP cu dimensiuni, morfologii și caracteristici de suprafață uniforme. Mai mult, această metodă de sinteză asigură reproductibilitate și scalabilitate în fabricarea de nanostructuri complexe, depășind numeroase limitări asociate metodelor convenționale [8].

Un domeniu esențial în care nanotehnologia deține un potențial major este combaterea rezistenței antimicrobiene (RAM). În prezent, RAM constituie o amenințare critică pentru sănătatea publică, fiind asociată cu 4,95 milioane de decese cauzate de infecții rezistente la tratament în anul 2019 [9]. Deși mortalitatea globală prin sepsis a scăzut, numărul deceselor asociate RAM a crescut în ultimele trei decenii [10]. Această criză a fost generată de utilizarea excesivă a antibioticelor atât la oameni, cât și la animale, depășind 35% la începutul secolului XXI [11]. Astfel, nanotehnologia reprezintă o strategie promițătoare pentru combaterea AMR și

deschide noi perspective în așa-numita „eră post-antibiotică”. NPs au capacitatea de a perturba sistemele bacteriene și de a inhiba formarea biofilmului, îmbunătățind în același timp livrarea medicamentelor și parametrii farmacocinetici [12].

Această teză își propune să evidențieze necesitatea critică a dezvoltării unor strategii terapeutice inovatoare pentru combaterea AMR, subliniind rolul promițător al nanoparticulelor de oxid de fier (NOF) în eradicarea infecțiilor și în dezvoltarea terapiilor avansate. Implementarea sistemelor microfluidice pentru fabricarea nanoparticulelor este prezentată drept o soluție scalabilă și precisă pentru obținerea nanomaterialelor antimicrobiene de generație nouă. În cele din urmă, această cercetare urmărește să stimuleze progresul științific și inovația în domeniu, facilitând aplicarea pe scară largă a soluțiilor bazate pe nanotehnologie în biomedicină și nu numai.

1.2. Nanoparticule de oxid de fier

Oxizii de fier există în natură sub diverse forme, precum magnetita (Fe_3O_4), hematita (α-Fe_2O_3), maghemita (γ-Fe_2O_3), akaganeitul (β-FeOOH), goetitul FeOH(OH) și wüstitul (FeO), și au început să fie utilizați pe scară largă sub formă nanometrică în diferite aplicații [13,14]. Dintre aceste posibilități, cei mai importanți oxizi de fier sunt hematita, magnetita și maghemita, care conțin planuri compacte de anioni oxigen, cu cationi de fier poziționați în situsuri interstițiale octaedrice sau tetraedrice [15].

Unul dintre cei mai studiați oxizi de fier este magnetita, datorită polimorfismului său, în special în formele nanometrice [15]. În comparație cu alți oxizi de fier, Fe_3O_4 prezintă proprietăți superioare, precum feromagnetism, conductivitate electrică ridicată la temperatura camerei și un comportament asemănător cu cel al unui semimetal. O altă proprietate notabilă a Fe_3O_4 este tranziția Verwey, reprezentând o schimbare de fază la temperaturi scăzute, ce conduce la reorganizarea electronilor [16,17].

Structura γ-Fe_2O_3 este, pe de altă parte, asemănătoare cu cea a Fe_3O_4 (Figura 1), fiind considerată o formă oxidată a acestuia. În plus, încărcarea sa este neutră, aspect menținut prin prezența vacanțelor cationice. Totodată, γ-Fe_2O_3 și Fe_3O_4 prezintă proprietăți fizice și mecanice similare [13,18]. Chiar dacă au o structură cubică tip spinel, similară, γ-Fe_2O_3 se caracterizează printr-o anizotropie magnetică redusă datorită lipsei momentului orbital al electronilor. De asemenea, spre deosebire de Fe_3O_4, care are bune proprietăți conductive și poate fi considerat un semiconductor, γ-Fe_2O_3 este privit ca un izolator. În ceea ce privește proprietățile magnetice, interacțiile de tip super-schimb între ionii din pozițiile tetraedrice și octaedrice determină ordonarea ferimagnetică în ambele materiale [19].

Mai mult, comparativ cu Fe_3O_4, α-Fe_2O_3 reprezintă o formă stabilă a oxidului de fier, cu o structură cristalină asemănătoare α-Al_2O_3 (Figura 1). Datorită acestei structuri, α-Fe_2O_3 prezintă o stabilitate termică și chimică ridicată, precum și stabilitate în soluții apoase, în condiții acide și ambientale [13,20,21]. Proprietățile magnetice ale α-Fe_2O_3 pot fi, de asemenea, ajustate prin doparea cu ioni de metale de tranziție (precum Sc^{3+}, Ga^{3+}). Totuși, există dezavantaje legate de utilizarea hematitei în diverse aplicații, precum conductivitatea electrică redusă, ceea ce face necesară combinarea acesteia cu alți semiconductori pentru a forma heterostructuri de tip II și pentru a îmbunătăți proprietățile [22].

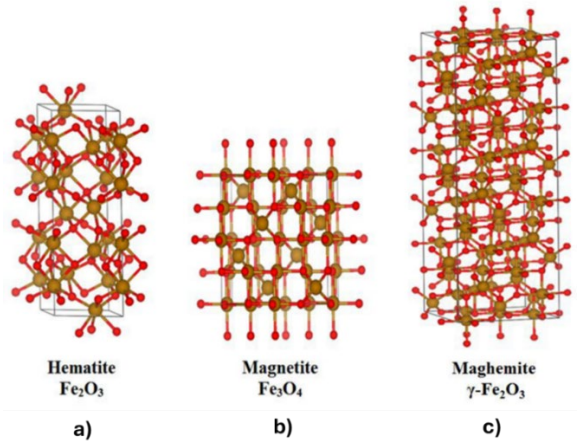


Figura 1. Comparație structurală a IONPs: a) Hematita – Fe_2O_3, b) Magnetita – Fe_3O_4, c) Maghemita – γ-Fe_2O_3. Reprodus dintr-o sursă open-access [23].

Structura și dimensiunile nanometrice ale NOF-urilor le conferă superparamagnetism, proprietate observată în cazul nanoparticulelor monodomeniu cu dimensiuni sub 10 nm [24]. De exemplu, hematita este antiferomagnetică în formă macrometrică, în timp ce magnetita și maghemita sunt ferimagnetice [13,25]. În plus, rutele de sinteză influențează aceste proprietăți, iar variația parametrilor precum temperatura, concentrația reactivilor, timpul de maturare și interacțiunile dintre suprafața nanoparticulelor și surfactanți și/sau agenți de acoperire contribuie la obținerea unor NOF-uri cu o varietate de forme [26].

O varietate de metode de sinteză au fost explorate pentru obținerea nanoparticulelor de oxid de fier, acestea fiind în principal împărțite în rute chimice, fizice și verzi sau biologice.

Dintre tehnicile chimice de sinteză, coprecipitarea ionilor ferici (Fe^{3+}) și ferosi (Fe^{2+}) în mediu alcalin apos reprezintă metoda cea mai simplă și cel mai frecvent utilizată. Ruta de sinteză prin coprecipitare este reprezentată schematic în Figura 2. Această metodă poate produce nanoparticule cu dimensiuni între 5 și 40 nm, influențate de factori precum tipul precursorului, pH, forța ionică, temperatura și viteza de agitare [27-31]. Totuși, deși această metodă prezintă avantaje (de ex., scalabilitate, solubilitate în apă a produselor, absența

subproduselor toxice), are și limitări, precum dificultatea menținerii distribuției dimensiunilor, obținerea unei cristalinități ridicate și reducerea aglomerării [27,32].

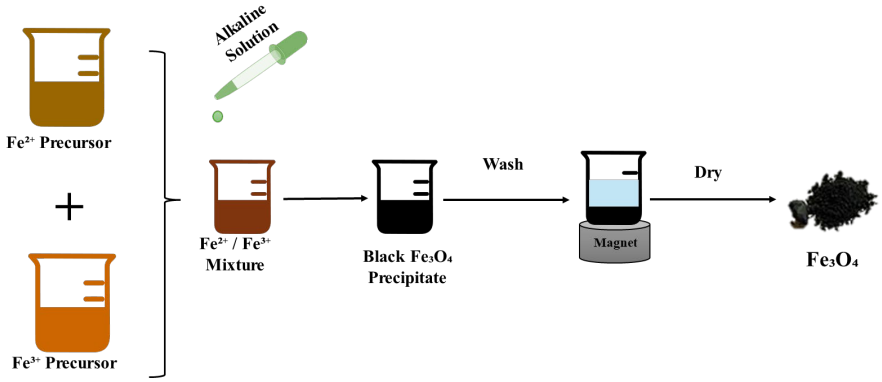


Figura 2. Sinteza Fe_3O_4 prin coprecipitare. Imagine creată pe baza informațiilor din [33,34].

Alte posibilități de sinteză chimică includ metodele hidrotermale și solvotermale – care necesită temperaturi ridicate pentru desfășurarea reacției chimice [27,35-37], metoda sol-gel – ilustrată în Figura 3 – ce constă în hidroxilarea și condensarea unui precursor metalic în apă sau alcool pentru obținerea unei soluții coloidale (sol). Această reacție este urmată de gelificare, formând rețele 3D de oxid de fier care sunt ulterior uscate prin calcinare pentru a obține particule cu dimensiuni între 15 și 50 nm [35,38,39]. Microemulsiile pot fi, de asemenea, utilizate pentru a sintetiza nanoparticule între 5 și 40 nm [24,40-42], în timp ce metoda poliol poate conduce la un interval mai larg de dimensiuni, cu particule rezultate între 4 și 100 nm [27,35].

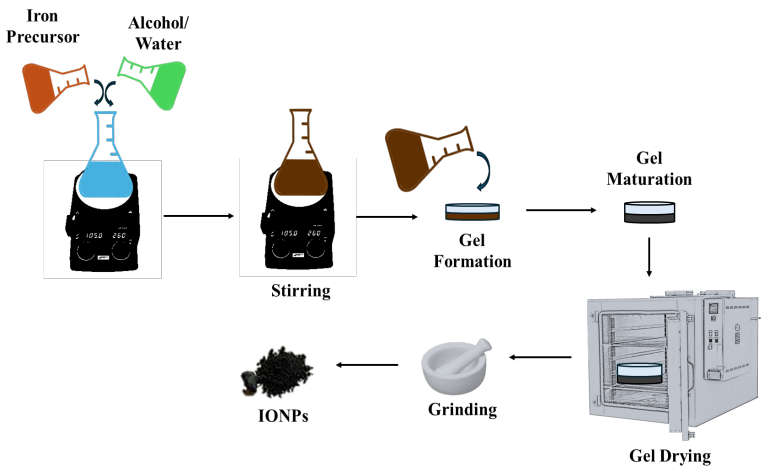


Figura 3. Sinteza NOF-urilor prin metoda sol-gel. Imagine creată pe baza informațiilor din[27,39].

A doua clasă de tehnici convenționale de sinteză cuprinde metode fizice, precum ablația laser pulsată, piroliza indusă de laser și depunerea prin pulverizare catodică (sputtering). Toate au în comun faptul că sunt tehnici „top-down”, adică pornesc de la materiale de bulk și conduc

la particule cu dimensiuni nanometrice. Primele două metode implică iradierea cu fascicul laser pentru reducerea dimensiunilor [36,43,44], în timp ce depunerea prin pulverizare presupune utilizarea unei catode solide de fier țintite de ioni de argon [35].

O tendință mai recentă este reprezentată de metodele biologice de sinteză, care presupun utilizarea unor reactivi netoxici, reducând riscul de produși secundari nocivi [29]. Acest tip de sinteză, ilustrat schematic în Figura 4, utilizează substanțe naturale (ex. extracte vegetale, culturi microbiene) ca agenți reducători sau stabilizatori, fiind mult mai eficientă din punct de vedere al costurilor și scalabilității, comparativ cu alte metode convenționale [29,45,46]. Totuși, sinteza verde prezintă și provocări, precum menținerea uniformității dimensiunilor particulelor și controlul structurii [47].

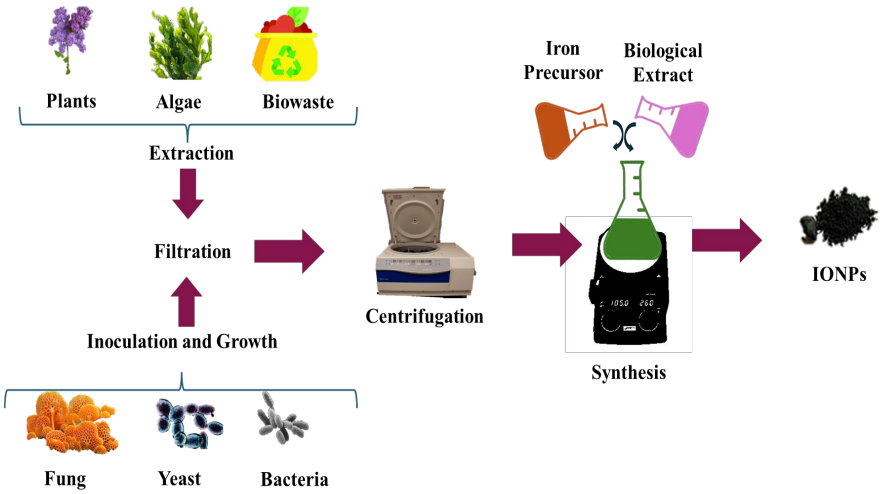


Figura 4. Sinteza verde a IONPs. Adaptat dintr-o sursă open-access [48].

O posibilitate emergentă de a sintetiza nanoparticule de oxid de fier cu control sporit asupra proprietăților este sinteza microfluidică. Această abordare utilizează manipularea unor volume minime de fluide (la scară de µL până la pL sau mai mici) prin canale de dimensiuni micrometrice, oferind control precis, reproductibilitate și scalabilitate în procesele de sinteză a nanoparticulelor [49-51].

Mai mulți factori interconectați influențează rezultatele sintezei microfluidice. Unul dintre cei mai importanți parametri este regimul de curgere. Din acest punct de vedere, microreactoarele sunt, în general, clasificate în flux continuu, flux segmentat și microreactoare pe bază de picături, fiecare prezentând modele diferite de amestecare în canalele microfluidice [48,52,53], reprezentate vizual în Figura 5.

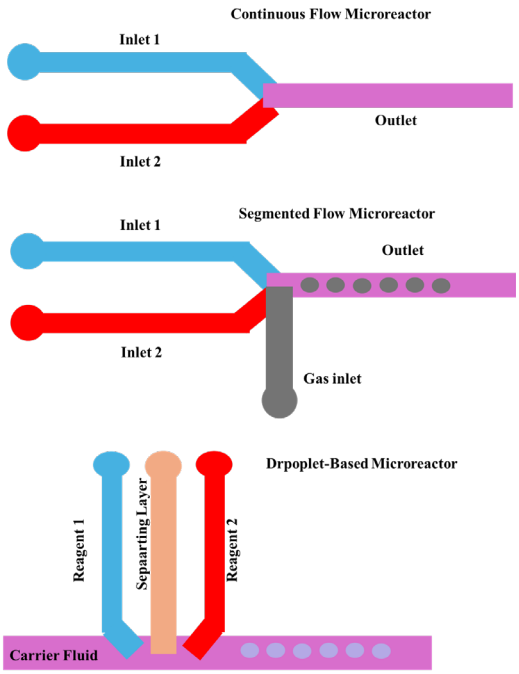


Figura 5. Clasificarea microreactoarelor în funcție de regimul de curgere. Creat pe baza informațiilor din [52,54].

Amestecarea reprezintă un alt factor important, ajutând la evitarea agregării particulelor sau a blocării canalelor [55]. Mixerele microfluidice pot fi pasive – amestecarea fluidelor având loc exclusiv prin modul în care sunt proiectate microcanalele – sau active, implicând surse externe de energie pentru eficiență sporită [56]. În ceea ce privește designul, numeroase geometrii pot fi utilizate pentru sinteza on-chip a oxizilor de fier. Cele mai frecvent raportate sunt geometriile de tip T și Y [53], dar în literatură au fost descrise cu succes și microreactoare de tip *flow-focusing* (de concentrare a fluxului) [57], *co-flow* (cu canale de admisie concentrice) [58], în formă de S [59], spirală [59], sau serpentine [59]. Platforme mai moderne au fost dezvoltate prin combinarea mai multor geometrii într-un singur cip, generând designuri complexe pentru obținerea unei amestecări îmbunătățite și un control mai bun asupra parametrilor de reacție [53,60].

1.3. Funcționalizarea și creșterea bioactivității nanoparticulelor de oxid de fier

Pe lângă ruta de sinteză, proprietățile nanoparticulelor de oxid de fier pot fi proiectate și îmbunătățite prin diferite opțiuni de funcționalizare. În special deoarece nanoparticulele sunt predispuse să fie mai reactive față de agenți oxidanți și umiditate, având o tendință crescută de instabilitate și aglomerare, acestea necesită modificarea suprafeței [61].

În ceea ce privește utilizarea NP în diverse aplicații (ex. biomedicale, imagistică, detecție, energie), trebuie analizată dispersia acestora în diferite matrici și interacțiunea cu alte

molecule [62]. Astfel, stabilitatea NOF-urilor este esențială pentru stocare și pentru multiple aplicații. În acest caz, acoperirea suprafeței și funcționalizarea sunt factori cheie care asigură dispersia, stabilitatea coloidală și asamblarea controlată [61-63]. Mai mult, funcționalizarea NOF-urilor poate oferi un control mai bun asupra proprietăților magnetice, protecția și stabilizarea suprafeței nanoparticulelor, crescând astfel biocompatibilitatea și reducând potențialul toxic [61].

Schimbul de liganzi reprezintă o strategie comună utilizată pentru a modifica chimia de suprafață a NOF-urilor, transformând caracterul lor hidrofob într-unul hidrofil și facilitând astfel legarea chimică între NOF-uri și grupările funcționale. Mai mult, această strategie implică grupări funcționale care îmbunătățesc stabilitatea coloidală și biocompatibilitatea nanoparticulelor, înlocuind stabilizatori precum acizii oleici cu liganzi funcționali (ex. amine, acizi carboxilici, tioli) [27,64]. În ciuda avantajelor oferite, metoda schimbului de liganzi rămâne provocatoare în practică, din cauza dificultății de a controla densitatea de suprafață, afinitatea variabilă față de substrat, menținerea integrității nanoparticulelor în timpul schimbului și a faptului că strategia este limitată la liganzi cu masă moleculară mică sau monodentați, din cauza constrângerilor sterice și cinetice [65].

Încapsularea reprezintă o strategie alternativă utilizată pentru funcționalizarea NOF-urilor. Aceasta presupune legarea consecutivă cu un agent încapsulant în soluție și formarea unor straturi care includ NOF-urile în nanotransportori de tip *core-shell* (miez-înveliș) [61,66]. În acest tip de nanotransportor, NOF-urile constituie nucleul, iar învelișul este asociat cu stratul de acoperire de pe suprafața nanoparticulelor [67]. Această strategie este frecvent utilizată pentru NOF-urile destinate aplicațiilor biomedicale, ducând la formarea de nanoparticule hidrofile și biocompatibile [27].

Datorită dimensiunilor reduse ale NOF-urilor, magnetizarea fiecărei particule este scăzută, ceea ce limitează controlul mișcării și manipulării particulelor prin câmp magnetic extern. Pentru a depăși această limitare, cercetătorii au propus o strategie bazată pe auto-asamblarea asistată de polimeri, pentru a facilita încorporarea NOF-urilor în particule coloidale polimerice și pentru a controla morfologia și dimensiunile acestora. În acest sens, micelii sau veziculele polimerice pot crea straturi de acoperire pentru NOF-uri [68]. Totuși, această tehnică prezintă și unele dezavantaje precum condițiile complexe de mediu necesare pentru sinteză și reducerea reactivității suprafeței [69].

Silanizarea constituie o strategie cu costuri reduse pentru acoperirea materialelor bogate în grupări hidroxil (ex. oxizi metalici), datorită legării moleculelor de siliciu la suprafețele particulelor [70,71]. Această strategie oferă NOF-urilor o stabilitate coloidală crescută,

prevenind formarea aglomeratelor, și le îmbunătățește biocompatibilitatea, reprezentând o metodă adecvată de funcționalizare [27]. Totuși, în ciuda avantajelor, această abordare prezintă limitări, precum durata mare și costurile relativ ridicate. Mai mult, silanizarea este utilizată în special în aplicații de decontaminare, adsorbția de molecule și altele, oferind posibilitatea unor funcționalizări suplimentare [72,73].

Polimerii sensibili la stimuli reprezintă o clasă de materiale performante, caracterizate prin schimbări substanțiale și reversibile ale proprietăților fizico-chimice ca răspuns la factori externi (ex. temperatură, pH, condiții redox, glucoză, enzime, umiditate, lumină, câmpuri magnetice sau electrice, ultrasunete) [74,75]. În ceea ce privește modificarea suprafeței NOF-urilor cu polimeri sensibili la stimuli, sunt dezvoltate acoperiri „inteligente" pentru a obține sisteme care îmbunătățesc biodisponibilitatea în organismele utilizate în terapie și diagnostic [76].

De asemenea, materialele bio-inspirate și biomimetice sunt special proiectate și fabricate pentru a imita structurile biologice la nivel chimic, fizic sau morfologic. Datorită nivelului micro- și submicromolecular al materiei, aceste materiale au potențialul de a depăși performanțele materialelor existente [77,78]. Astfel, utilizarea materialelor bio-inspirate, precum membrane celulare, proteine, exozomi și peptide [79], este deosebit de valoroasă în aplicații biomedicale (ex. inginerie tisulară și medicină regenerativă), dar și în alte domenii [80]. În ceea ce privește NOF-urile, combinate cu aceste materiale, ele pot fi utilizate pentru a crea nanotransportori acoperiți, destinați livrării de medicamente, imagisticii, diagnosticării și sistemelor de detecție [81].

1.4. Aplicațiile nanoparticulelor de oxid de fier

Numeroase studii de cercetare au demonstrat că NOF-urile reprezintă o strategie promițătoare pentru aplicații variate în domenii diferite. Datorită dimensiunilor reduse, suprafeței specifice mari, biodegradabilității, toxicității scăzute, susceptibilității magnetice ridicate, superparamagnetismului și biocompatibilității, NOF-urile pot fi utilizate într-o gamă largă de aplicații, inclusiv biomedicale, de mediu, stocare de date, producția de vitroceramică și cataliză [82-85].

NOF-urile sunt utilizate în diagnostic, terapie, inginerie tisulară și medicină regenerativă, având potențial în activități anticancer, antibacteriene și de etichetare celulară [82,85,86]. În imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), NOF-urile sunt în general folosite ca agenți de contrast negativ T_2 datorită comportamentului superparamagnetic și magnetizării de saturație ridicate, ceea ce duce la scurtarea eficientă a timpului de relaxare T_2 [87]. Hipertermia

magnetică (HM) reprezintă o abordare minim invazivă pentru tratamentul cancerului, implicând utilizarea NOF-urilor, în special a SPION-urilor (‘*superparamagnetic iron oxide nanoparticles*’ – nanoparticule superparamagnetice de oxid de fier), care generează căldură în timpul aplicării unui câmp magnetic alternativ [88,89]. Această metodă poate provoca moarte celulară directă în tumori, dar totodată crește sensibilitatea acestora la chimioterapie și radioterapie, promovând un efect terapeutic sinergic. Studiile subliniază că utilizarea SPION-urilor asigură o selectivitate crescută și reduce semnificativ efectele adverse comparativ cu terapiile hipertermice sau fototermice tradiționale [90]. NOF-urile sunt, de asemenea, larg utilizate în sisteme de livrare direcționată a medicamentelor și în transferul de gene, datorită proprietăților lor avantajoase. Ele cresc eficiența medicamentelor și reduc toxicitatea sistemică, în special deoarece pot fi direcționate către un anumit țesut prin intermediul unui câmp magnetic extern și pot elibera local încărcătura terapeutică prin mecanisme sensibile la stimuli [91,92].

NOF-urile pot fi considerate o strategie eficientă și în combaterea microorganismelor, având proprietăți antimicrobiene și antifungice, datorită raportului mare suprafață/volum, încărcării de suprafață ajustabile și capacității de a genera specii reactive de oxigen (ROS). Activitatea antimicrobiană a NOF-urilor se realizează, în general, prin două mecanisme principale: (i) disrupția membranei, prin aderarea la suprafețele bacteriene electronegative și formarea de clustere care destabilizează peretele celular; (ii) stres oxidativ, prin generarea de ROS în cadrul reacțiilor de tip Fenton care deteriorează lipidele, ADN-ul și proteinele [93,94]. Astfel, NOF-urile pot constitui o alternativă în depășirea rezistenței la antibiotice, consolidând activitatea antimicrobiană. Așa cum s-a menționat, NOF-urile pot produce leziuni celulare prin alterarea membranelor și generarea de ROS, facilitând pătrunderea mai eficientă a antibioticelor, mai ales împotriva tulpinilor multirezistente. Studiile din literatură raportează utilizarea cu succes a formulărilor pe bază de oxid de fier împotriva unei game largi de bacterii Gram-negative și Gram-pozitive, precum și împotriva unor tulpini fungice de importanță clinică [95]. Aceste rezultate evidențiază potențialul promițător al nanoparticulelor în terapiile infecțiilor.

Pe lângă aplicațiile biomedicale, NOF-urile au atras o atenție semnificativă datorită potențialului lor ca strategie eficientă pentru purificarea apei. Există mai multe mecanisme prin care acești nanomateriali se pot lega de contaminanți, facilitând îndepărtarea acestora din surse de apă poluate [96]. NOF-urile pot fi utilizate ca materiale unice, capabile să elimine ciuperci și bacterii din apă prin activitatea antimicrobiană intrinsecă, sau pot fi încorporate în compozite pentru a obține rezultate performante în eliminarea pesticidelor și a altor contaminanți organici. În plus, atunci când sunt integrate în diferite matrici, NOF-urile conferă proprietăți de separare

magnetică și reciclabilitate [97]. NOF-urile pot fi, de asemenea, utilizate în alte aplicații, precum fabricarea de fotocatalizatori semiconductori, datorită stabilității chimice, activității sub lumină vizibilă și costurilor reduce [98], sau în aplicații de stocare a energiei, cum ar fi fabricarea de baterii litiu-ion și supercapacitori [99].

1.5. Provocări și perspective viitoare

În ciuda multitudinii de proprietăți avantajoase, NOF-urile prezintă și o serie de limitări care împiedică utilizarea lor pe scară largă.

O provocare majoră pentru NOF-uri este translația clinică, din cauza potențialelor efecte citotoxice ale acestor nanoparticule, determinate de dimensiunile, doza, acoperirea de suprafață și compoziția lor chimică [100]. În plus, biodistribuția NOF-urile reprezintă o altă dificultate importantă, având în vedere tendința lor ridicată de a se acumula la nivelul ficatului și splinei, ceea ce impune necesitatea unor studii mai riguroase [101]. Un alt dezavantaj al NOF-urilor poate fi reprezentat de gama limitată de tipuri de medicamente explorate în dezvoltarea sistemelor de eliberare controlată. În acest sens, literatura poate constitui un punct de plecare esențial în proiectarea unor astfel de nanotransportori. Totuși, agenți terapeutici precum antibioticele, antifungicele și antiinflamatoarele necesită studii detaliate pentru dezvoltarea unor sisteme multifuncționale [102].

Din cauza lipsei de scalabilitate și reproductibilitate a metodelor actuale de sinteză a NOF-urilor, este nevoie de îmbunătățiri tehnologice în aceste procese. În acest context, microfluidica oferă o soluție adecvată, prin furnizarea unui mediu de sinteză reproductibil și ajustabil. Din păcate, designurile actuale de amestecare 2D nu asigură randamente ridicate. Astfel, studiile recente au început să se concentreze pe sinteza și funcționalizarea NOF-urilor prin dispozitive microfluidice tridimensionale [103,104]. Mai mult, inteligența artificială și învățarea automată (*machine learning*) pot fi introduse pentru a ajusta parametrii de sinteză, obținând NOF-uri optimizate [101]. Prin urmare, o abordare multidisciplinară, care să integreze inovațiile tehnologice și biologice împreună cu cadrele de reglementare, va facilita valorificarea completă a potențialului NOF-urilor.

1.6. Importanța temei propuse

În contextul RAM, marcat de o creștere semnificativă a deceselor cauzate de infecții cu astfel de tulpini, situația nu reprezintă doar o urgență, ci și o provocare științifică și o necesitate medicală stringentă de a evita infecțiile persistente, spitalizările prelungite și mortalitatea crescută. Astfel, nanotehnologia constituie un domeniu emergent ce contribuie la descoperirea

și dezvoltarea de noi oportunități terapeutice, reducând semnificativ riscurile și îmbunătățind calitatea serviciilor medicale și, implicit, calitatea vieții pacienților.

Numeroase materiale nanometrice sunt explorate pentru aplicații biomedicale, varietatea și versatilitatea lor neavând limite atunci când sunt riguros proiectate, combinate și funcționalizate, pentru a obține specificitate, biocompatibilitate sporită, degradabilitate optimă, distribuție biodinamică adecvată și lipsa efectelor adverse sistemice.

Dintre multitudinea de strategii nanotehnologice, NOF-urile au atras atenția datorită biocompatibilității lor, răspunsului la câmpuri magnetice și ușurinței în funcționalizarea suprafeței, precum și datorită potențialului antimicrobian remarcabil, în special atunci când sunt funcționalizate cu agenți bioactivi. Totuși, aplicabilitatea NOF-urilor obținute prin metode convenționale este adesea limitată de dezavantajele acestor tehnici, care includ costuri operaționale ridicate, complexitatea proceselor, necesitatea unor echipamente scumpe, precum și calitatea redusă a particulelor obținute.

În acest context, utilizarea platformelor microfluidice pentru obținerea NOF-urilor reprezintă un pas semnificativ, deoarece această tehnologie oferă un control precis asupra condițiilor de reacție în timpul sintezei (de exemplu, debitul, temperatura și concentrația precursorilor). Spre deosebire de metodele convenționale, sinteza microfluidică permite producerea de NOF-uri cu dimensiuni uniforme și morfologii bine definite, oferind avantaje precum reproductibilitatea și posibilitatea de sinteză la scară largă. În același timp, platformele microfluidice facilitează reacții rapide și continue, reduc consumul de reactivi și sunt rentabile din punct de vedere economic.

Prin urmare, prezenta teză își propune să se alinieze tendințelor internaționale de cercetare și să extindă cunoașterea în domeniul sintezei microfluidice a nanoparticulelor de magnetită cu potențial antimicrobian. În acest sens, au fost stabilite și urmărite următoarele obiective:

1. Fabricarea de NOF-uri funcționalizate cu acid salicilic și silice pe o platformă microfluidică cu amestecare vortex și încărcarea ulterioară cu un medicament antifungic
2. Fabricarea de nanocompozite hibride antimicrobiene pe bază de oxid de fier, printr-un proces în două etape ce combină sinteza asistată microfluidic cu modificarea de suprafață post-sintetică
3. Caracterizarea fizico-chimică avansată a materialelor sintetizate
4. Investigații biologice pentru evaluarea biocompatibilității și a potențialului antimicrobian al straturilor hibride

Astfel, activitatea experimentală desfășurată pe parcursul stadiului doctoral evidențiază promisiunea metodelor de sinteză microfluidică în obținerea de strategii terapeutice personalizate, cu potențialul de a revoluționa domeniul medical și de a îmbunătăți prognosticul pacienților. Studiul individual s-a axat pe dezvoltarea de nanocompozite cu proprietăți antibacteriene și antifungice, utilizând nanoparticule și acoperiri pe bază de NOF-uri pentru optimizarea sistemelor de eliberare a medicamentelor și pentru obținerea unor rezultate terapeutice superioare.

Partea a II-a. Contribuții Personale

Această teză de doctorat a examinat aplicarea tehnologiilor microfluidice în dezvoltarea de nanocompozite multifuncționale destinate eliberării controlate de medicamente și obținerii de acoperiri antimicrobiene. Rezultatele au fost diseminate cu succes în reviste de prestigiu indexate ISI, subliniind potențialul materialelor fabricate „*on-chip*” pentru aplicații biomedicale ulterioare.

Studiile publicate s-au concentrat pe prezentarea a două strategii antimicrobiene inovatoare bazate pe NOF-uri, materialele fiind obținute cu ajutorul unei platforme microfluidice tridimensionale cu amestecare vortex. Primul material a implicat sinteza microfluidică a nanoparticulelor de magnetită acoperite cu acid salicilic, urmată de o a doua funcționalizare „*on-chip*” cu silice sub câmp magnetic controlat și, ulterior, de încapsularea medicamentului antifungic micafungin. Al doilea studiu a pornit, de asemenea, de la sinteza și funcționalizarea simultană „*on-chip*” a NOF-urilor cu acid salicilic. Nanoparticulele au fost apoi modificate cu nanostructuri de argint și oxid de cupru, fiind ulterior integrate în acoperiri de aerogel pe bază de silice. Aplicabilitatea materialelor dezvoltate a fost demonstrată prin profilele favorabile de eliberare a medicamentului, în primul caz, și prin activitatea antimicrobiană puternică, în al doilea.

O serie de metode avansate de caracterizare au fost utilizate pentru evaluarea proprietăților fizice, chimice și biologice ale nanocompozitelor dezvoltate, incluzând: difracție de raze X (XRD), spectroscopie de împrăștiere dinamică a luminii (DLS), spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR), microscopie electronică prin transmisie (TEM), difracție electronică pe arie selectată (SAED), spectroscopie și microscopie confocală RAMAN, analiza Brunauer–Emmett–Teller (BET), spectroscopie ultraviolet–vizibil (UV–Vis), spectrometrie FT-ICR, test MTT, determinarea concentrației minime inhibitorii și studii histologice.

2.1. Fabricarea microfluidică cu amestecare in vortex a nanocompozitului magnetită–acid salicilic–silice încărcat cu micafungină, cu capacitate de eliberare susținută





Primul studiu abordat în cadrul tezei doctorale explorează dezvoltarea unui sistem nanocompozit de tip miez–coajă, obținut cu ajutorul unei platforme microfluidice cu amestecare vortex, conceput pentru eliberarea controlată a agentului antifungic micafungin. Astfel, a fost utilizată o platformă microfluidică vortex, construită din 13 straturi de polimetilmetacrilat, menită să faciliteze reacții rapide și controlate.

Procesul de sinteză a implicat un miez magnetic reprezentat de Fe_3O_4, care a fost simultan funcționalizat cu acid salicilic (SA), rezultând nanocompozitul Fe_3O_4-SA. Nanoparticulele Fe_3O_4-SA au fost apoi utilizate ca miez pentru creșterea unui strat protector de silice (SiO_2). Acest proces a presupus utilizarea unei platforme microfluidice poziționată între doi magneți de neodim, care generau un câmp magnetic de 0,3 Tesla, conferind stabilitate și orientare nanoparticulelor Fe_3O_4-SA, obținându-se astfel Fe_3O_4-SA-SiO_2. Încărcarea micafunginului în nanocompozit a fost realizată printr-o metodă de evaporare graduală a solventului, care a crescut semnificativ eficiența de încărcare în structura poroasă a silicei.

Comparativ cu metodele tradiționale, această abordare microfluidică reduce timpul de reacție, complexitatea operațională și consumul de resurse. Eficiența sistemului de eliberare a medicamentului și profilul de eliberare al micafunginului au fost evaluate prin spectroscopie UV-VIS. În acest sens, sistemul a prezentat un profil de eliberare bifazic, caracterizat de o eliberare inițială rapidă („*burst*”), urmată de o eliberare lentă și constantă pe parcursul a două ore. Doar 50% din medicament a fost eliberat în acest interval, ceea ce susține potențialul unei terapii antifungice de lungă durată, cu frecvență redusă a administrării. Rezultatele au fost confirmate și prin spectrometrie FT-ICR-MS, care a identificat structura moleculară intactă a micafunginului în soluția de eliberare. Astfel, acest nanocompozit reprezintă o platformă promițătoare pentru eliberarea țintită și controlată a micafunginului, oferind beneficii semnificative în tratamentul infecțiilor fungice persistente și contribuind la creșterea aderenței pacienților la tratament.

2.2. Acoperiri antimicrobiene pe bază de nanoparticule hibride de oxid de fier





Al doilea studiu a vizat dezvoltarea de nanocompozite hibride bazate pe Fe_3O_4 funcționalizat cu acid salicilic, ulterior modificat cu nanoparticule de argint sau oxid de cupru, apoi integrat în aerogeli de silice pentru a obține acoperiri cu proprietăți antimicrobiene destinate aplicațiilor biomedicale. Nanoparticulele de Fe_3O_4 au fost obținute prin tehnologie microfluidică utilizând un cip 3D vortex și au fost funcționalizate *in situ* cu SA. Ulterior, au fost aplicate straturi externe de Ag sau CuO prin metode de reducere chimică și precipitare, rezultând nanomaterialele hibride Fe_3O_4/SA-Ag și Fe_3O_4/SA-CuO, concepute pentru a spori eficacitatea antimicrobiană, îmbunătățind în același timp biocompatibilitatea.

Această configurație a minimizat citotoxicitatea Ag și CuO prin reducerea eliberării ionilor metalici și limitarea interacțiunii directe nanoparticulă–celulă provenite din componentele de Ag și CuO. Testele de citotoxicitate efectuate au demonstrat că ambele sisteme hibride prezintă o biocompatibilitate îmbunătățită comparativ cu nanoparticulele de Ag și CuO în formă *bulk*, fiind observată absența unei reduceri semnificative a viabilității celulelor HaCaT la concentrații de până la 200 µg/mL, precum și o toleranță variabilă în celulele VERO, în funcție de formulare. Mai mult, testele *in vivo* au evidențiat biodistribuția nanohibrizilor, indicând absența bioacumulării în organe vitale precum creierul, ficatul și rinichii, fapt ce susține siguranța sistemică a acestor nanostructuri. Cel mai important, lipsa acumulării la nivel cerebral confirmă faptul că nanoparticulele Fe_3O_4/SA nu traversează bariera hemato–encefalică, ceea ce le validează pentru utilizări sistemice.

În ceea ce privește efectul antimicrobian, nanomaterialele pe bază de Fe_3O_4/SA au demonstrat proprietăți antibacteriene diferențiate, dar eficiente, împotriva *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*, Fe_3O_4/SA-CuO prezentând cea mai puternică inhibiție, urmat de Fe_3O_4/SA-Ag. În același timp, Fe_3O_4/SA simplu a prezentat doar o activitate moderată, explicabilă prin generarea modestă de specii reactive de oxigen de către Fe_3O_4 și proprietățile antimicrobiene intrinseci ale acidului salicilic.

Aceste nanosisteme au fost introduse într-un aerogel pe bază de silice, care a acționat ca suport stabilizator, prevenind aglomerarea nanoparticulelor și asigurând o distribuție uniformă pe suprafața acoperirii. Rezultatele obținute subliniază potențialul materialelor hibride pe bază de Fe_3O_4 în aplicații biomedicale, iar direcțiile viitoare vizează integrarea acestora în terapii multifuncționale.

Concluzii Generale

Nanotehnologia s-a afirmat ca un domeniu interdisciplinar aflat într-o continuă expansiune, oferind noi direcții pentru numeroase aplicații variate. Oamenii de știință din întreaga lume au explorat o gamă largă de strategii bazate pe nanomateriale pentru îmbunătățirea rezultatelor biomedicale. Considerate agenți multifuncționali cu un potențial ridicat în aplicații biomedicale, nanoparticulele de oxid de fier (NOF-urile) au fost raportate drept platforme deosebit de promițătoare pentru sisteme de eliberare a medicamentelor, posedând în același timp un potențial antimicrobian ce poate fi amplificat prin funcționalizare cu agenți bioactivi. Astfel, nanocompozitele pe bază de NOF-uri pot fi obținute, evaluate și implementate pentru reducerea riscurilor clinice.

Valorificând avantajele materialelor pe bază de NOF-uri, cercetătorii au utilizat diverse metode de sinteză pentru obținerea acestora, fiecare cu beneficii și limitări specifice, în funcție de aplicația vizată. În general, căile convenționale de sinteză chimică și fizică prezintă dezavantaje, inclusiv necesitatea unor echipamente voluminoase și costisitoare, proceduri de durată, probleme legate de mediu și o reproductibilitate scăzută. Pe de altă parte, metodele „verzi” reprezintă o abordare mai modernă; totuși, nu a fost încă pe deplin elucidat modul în care aceste tehnici influențează polidispersitatea, stabilitatea, biocompatibilitatea și biodistribuția nanoparticulelor.

Pentru a depăși limitările existente, tehnologia microfluidică a fost recent utilizată ca metodă de sinteză promițătoare. Astfel de platforme oferă un control mai strict asupra formării nanoparticulelor, conducând la procese reproductibile, operațiuni mai puțin consumatoare de timp, reducerea consumului de reactivi și generarea minimă de deșeuri. Mai mult, nanoparticulele obținute prezintă o calitate superioară comparativ cu cele sintetizate prin metode tradiționale, caracterizându-se prin distribuție dimensională îngustă, morfologii reglabile și caracteristici de suprafață controlabile. Cu toate acestea, domeniul microfluidicii este încă în dezvoltare, existând un potențial considerabil de îmbunătățire și explorare pentru a-i extinde aplicabilitatea.

În acest context, prezenta teză se aliniază celor mai recente tendințe în microfluidică, explorând utilizarea unei platforme microfluidice 3D cu amestecare vortex pentru dezvoltarea unor nanocompozite inovatoare și eficiente, pe bază de IONPs, cu acțiune antimicrobiană. Acest obiectiv a fost atins prin realizarea succesivă a obiectivelor propuse:

1. Fabricarea de NOF-uri funcționalizate cu acid salicilic și silice pe o platformă microfluidică cu amestecare vortex și încărcarea ulterioară cu un medicament antifungic
2. Fabricarea de nanocompozite hibride antimicrobiene pe bază de oxid de fier, printr-un proces în două etape ce combină sinteza asistată microfluidic cu modificarea de suprafață post-sintetică
3. Caracterizarea fizico-chimică avansată a materialelor sintetizate
4. Investigații biologice pentru evaluarea biocompatibilității și a potențialului antimicrobian al straturilor hibride

Astfel, activitatea experimentală desfășurată pe parcursul etapei doctorale a urmărit aceste obiective, finalizate cu succes prin publicarea a două articole științifice, rezumate succint în această teză.

Ambele studii incluse oferă informații valoroase privind aplicarea platformelor microfluidice în dezvoltarea nanocompozitelor inovatoare cu destinație biomedicală. Împreună, rezultatele susțin utilizarea acestor nanosisteme în terapii antifungice și antibacteriene avansate, cu siguranță sistemică și aplicabilitate în domeniul medical.

Astfel, prezenta teză aduce un element de noutate în domeniul sintezei nanomaterialelor prin metode microfluidice, extinzând cunoștințele privind proiectarea și fabricarea nanoparticulelor antimicrobiene cu proprietăți bine controlate și activitate sporită împotriva agenților patogeni relevanți.

Importanța rezultatelor experimentale obținute este reflectată și de publicarea lor în jurnale științifice indexate Web of Science, situate în prima cuartilă a ierarhiei factorului de impact. De asemenea, pe parcursul stagiului doctoral, rezultatele au fost prezentate la conferințe internaționale, confirmând noutatea soluțiilor nanotehnologice propuse și a metodelor de sinteză microfluidică.

Diseminarea Rezultatelor

Articole incluse în teza de doctorat

- **Mercan, D.-A.;** Niculescu, A.-G.; Bîrcă, A.C.; Cristea, D.-E.; Moroșan, A.; Tudorache, D.-I.; Purcăreanu, B.; Vasile, B.Ș.; Radu, D.; Grigoroscuta, M.A.; *et al*. Vortex-Mixing Microfluidic Fabrication of Micafungin-Loaded Magnetite–Salicylic Acid–Silica Nanocomposite with Sustained-Release Capacity. *Materials* **2024**, *17*, 5816. https://doi.org/10.3390/ma17235816.
- **Mercan, D.-A.;** Tudorache, D.-I.; Niculescu, A.-G.; Mogoantă, L.; Mogoşanu, G.D.; Bîrcă, A.C.; Vasile, B.Ș.; Hudiță, A.; Voinea, I.C.; Stan, M.S.; *et al*. Antimicrobial Coatings Based on Hybrid Iron Oxide Nanoparticles. *Nanomaterials* **2025**, *15*, 637. https://doi.org/10.3390/nano15090637.

Articole conexe temei, dar neincluse în teza de doctorat

- **Mercan, D.-A.;** Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M. Nanoparticles for Antimicrobial Agents Delivery—An Up-to-Date Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 13862. https://doi.org/10.3390/ijms232213862.
- Grămadă (Pintilie), A.M.; **Mercan, D.-A.;** Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M.; Moldoveanu, E.T.; Tudorache (Trifa), D.-I.; Balaure, P.C.; Rădulescu, M.; Alberts, A. Shifting From Traditional Antibiotics To Nanoparticle-Based Therapeutics As Promising Alternatives Against Multi-Drug-Resistant Pathogens. *U.P.B. Scientific Bulletin Series B* **2025,** *87*.

Participări la conferințe

- Moldoveanu, E.T.; **Mercan, D.-A.;** Niculescu, A.-G.; Bîrcă, A.C.; Tudorache (Trifa), D.-I.; Vasile, B.Ș.; Hadibarata, T.; Mihaiescu, D.E.; Hudiță, A.; Rădulescu, M.; Grumezescu, A.M. Aerogel Magnetic Nanoparticle Synthesis Using Microfluidic Devices for Healthcare and Environmental Applications. *ICSM 2025 – 10th International Conference on Superconductivity and Magnetism – Session „Magnetism of Nanoparticles, Nano-Wires and Nano-Structures".* Ölüdeniz-Fethiye/Muğla, Turcia, 26 Aprilie – 3 Mai **2025**.

- Tudorache (Trifa), D.-I.; Bîrcă, A.C.; Niculescu, A.-G.; **Mercan, D.-A.;** Trușcă, R.D.; Vasile, B.Ș.; Hadibarata, T.; Mihaiescu, D.E.; Hudiță, A.; Rădulescu, M.; Grumezescu, A.M. Optimization of Magnetic Nanoparticle Synthesis Using Microfluidic Devices. *ICSM 2025 – 10th International Conference on Superconductivity and Magnetism – Session „Magnetism of Nanoparticles, Nano-Wires and Nano-Structures".* Ölüdeniz-Fethiye/Muğla, Turcia, 26 Aprilie – 3 Mai **2025.**

- **Mercan, D.-A.;** Niculescu, A.-G.; Bîrcă, A.C.; Tudorache (Trifa), D.-I.; Burdușel, A.C.; Vasile, B.Ș.; Hadibarata, T.; Mihaiescu, D.E.; Hudiță, A.; Rădulescu, M.; Grumezescu, A.M. Advanced On-Chip Synthesis and Application of Magnetic Core-Shell Nanoparticles and Aerogels for Pollution Mitigation. *ICSM 2025 – 10th International*

Conference on Superconductivity and Magnetism – Session „Magnetism of Nanoparticles, Nano-Wires and Nano-Structures”. Ölüdeniz-Fethiye/Muğla, Turcia, 26 Aprilie – 3 Mai **2025.**

- **Mercan, D.-A.;** Niculescu, A.-G.; Bîrcă, A.C.; Tudorache (Trifa), D.-I.; Moldoveanu, E.T.; Vasile, B.Ș.; Hadibarata, T.; Mihaiescu, D.E.; Hudiță, A.; Rădulescu, M.; Grumezescu, A.M. Novel 3D-printed microfluidic platform tested for the production of nanocomposites used in water decontamination applications. *ICSM 2025 – 10th International Conference on Superconductivity and Magnetism – Session „Magnetism of Nanoparticles, Nano-Wires and Nano-Structures”.* Ölüdeniz-Fethiye/Muğla, Turcia, 26 Aprilie – 3 Mai **2025.**

Referințe

1. Nasrollahzadeh, M.; Sajadi, S.M.; Sajjadi, M.; Issaabadi, Z. Chapter 1 - An Introduction to Nanotechnology. In *Interface Science and Technology*, Nasrollahzadeh, M., Sajadi, S.M., Sajjadi, M., Issaabadi, Z., Atarod, M., Eds.; Elsevier: 2019; Volume 28, pp. 1-27.
2. Prasad, R.D.; Charmode, N.; Shrivastav, O.P.; Prasad, S.R.; Moghe, A.; AnantSamant, A.; Sarvalkar, P.D.; Prasad, N.R. A Review on Concept of Nanotechnology in Veterinary Medicine. *ES Food & Agroforestry* **2021**, *4*, 28-60, doi:10.30919/esfaf481.
3. Malik, S.; Muhammad, K.; Waheed, Y. Nanotechnology: A Revolution in Modern Industry. *Molecules* **2023**, *28*, doi:10.3390/molecules28020661.
4. Haleem, A.; Javaid, M.; Singh, R.P.; Rab, S.; Suman, R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Global Health Journal* **2023**, *7*, 70-77, doi:https://doi.org/10.1016/j.glohj.2023.02.008.
5. Khan, Y.; Sadia, H.; Ali Shah, S.Z.; Khan, M.N.; Shah, A.A.; Ullah, N.; Ullah, M.F.; Bibi, H.; Bafakeeh, O.T.; Khedher, N.B.; et al. Classification, Synthetic, and Characterization Approaches to Nanoparticles, and Their Applications in Various Fields of Nanotechnology: A Review. *Catalysts* **2022**, *12*, doi:10.3390/catal12111386.
6. Satalkar, P.; Elger, B.S.; Shaw, D.M. Defining Nano, Nanotechnology and Nanomedicine: Why Should It Matter? *Science and Engineering Ethics* **2016**, *22*, 1255-1276, doi:10.1007/s11948-015-9705-6.
7. Agha, A.; Waheed, W.; Stiharu, I.; Nerguizian, V.; Destgeer, G.; Abu-Nada, E.; Alazzam, A. A review on microfluidic-assisted nanoparticle synthesis, and their applications using multiscale simulation methods. *Discover Nano* **2023**, *18*, 18, doi:10.1186/s11671-023-03792-x.
8. Zhao, X.; Bian, F.; Sun, L.; Cai, L.; Li, L.; Zhao, Y. Microfluidic Generation of Nanomaterials for Biomedical Applications. *Small* **2020**, *16*, 1901943, doi:https://doi.org/10.1002/smll.201901943.
9. Murray, C.J.L.; Ikuta, K.S.; Sharara, F.; Swetschinski, L.; Robles Aguilar, G.; Gray, A.; Han, C.; Bisignano, C.; Rao, P.; Wool, E.; et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* **2022**, *399*, 629-655, doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
10. Naghavi, M.; Vollset, S.E.; Ikuta, K.S.; Swetschinski, L.R.; Gray, A.P.; Wool, E.E.; Robles Aguilar, G.; Mestrovic, T.; Smith, G.; Han, C.; et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet* **2024**, *404*, 1199-1226, doi:10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
11. Zhu, X.; Tang, Q.; Zhou, X.; Momeni, M.R. Antibiotic resistance and nanotechnology: A narrative review. *Microbial Pathogenesis* **2024**, *193*, 106741, doi:https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106741.
12. Chakraborty, N.; Jha, D.; Roy, I.; Kumar, P.; Gaurav, S.S.; Marimuthu, K.; Ng, O.-T.; Lakshminarayanan, R.; Verma, N.K.; Gautam, H.K. Nanobiotics against antimicrobial resistance: harnessing the power of nanoscale materials and technologies. *Journal of Nanobiotechnology* **2022**, *20*, 375, doi:10.1186/s12951-022-01573-9.
13. Baabu, P.R.; Kumar, H.K.; Gumpu, M.B.; Babu K, J.; Kulandaisamy, A.J.; Rayappan, J.B. Iron Oxide Nanoparticles: A Review on the Province of Its Compounds, Properties and Biological Applications. *Materials* **2023**, *16*, doi:10.3390/ma16010059.
14. Savari, M.-N.; Jabali, A. Properties of Iron Oxide Nanoparticles (IONPs). In *Theranostic Iron-Oxide Based Nanoplatforms in Oncology: Synthesis, Metabolism, and Toxicity for Simultaneous Imaging and Therapy*, Savari, M.-N., Jabali, A., Eds.; Springer Nature Singapore: Singapore, 2023; pp. 49-65.
15. Campos, E.; Pinto, D.; Oliveira, J.; Mattos, E.; Lazzarini Dutra, R. Synthesis, Characterization and Applications of Iron Oxide Nanoparticles - a Short Review. *Journal of Aerospace Technology and Management* **2015**, *7*, 267-276, doi:10.5028/jatm.v7i3.471.

16. Nguyen, M.D.; Tran, H.-V.; Xu, S.; Lee, T.R. Fe3O4 Nanoparticles: Structures, Synthesis, Magnetic Properties, Surface Functionalization, and Emerging Applications. *Applied Sciences* **2021**, *11*, doi:10.3390/app112311301.
17. Ajinkya, N.; Yu, X.; Kaithal, P.; Luo, H.; Somani, P.; Ramakrishna, S. Magnetic Iron Oxide Nanoparticle (IONP) Synthesis to Applications: Present and Future. *Materials* **2020**, *13*, doi:10.3390/ma13204644.
18. Andronenko, S.I.; Nikolaev, A.M.; Suharzhevsky, S.M.; Sinelnikov, A.A.; Kovalenko, A.S.; Ivanova, A.G.; Shilova, O.A. Phase Composition and Magnetic Properties of Nanoparticles with Magnetite–Maghemite Structure. *Ceramics* **2023**, *6*, 1623-1631, doi:10.3390/ceramics6030099.
19. Shokrollahi, H. A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of maghemite. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2017**, *426*, 74-81, doi:https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.11.033.
20. Wan Ahmad, W.R.; Mamat, M.; Zoolfakar, A.; Khusaimi, Z.; Rusop, M. *A review on hematite α-Fe2O3 focusing on nanostructures, synthesis methods and applications*; 2016; pp. 1-6.
21. Powell, C.D.; Lounsbury, A.W.; Fishman, Z.S.; Coonrod, C.L.; Gallagher, M.J.; Villagran, D.; Zimmerman, J.B.; Pfefferle, L.D.; Wong, M.S. Nano-structural effects on Hematite (α-Fe2O3) nanoparticle radiofrequency heating. *Nano Convergence* **2021**, *8*, 8, doi:10.1186/s40580-021-00258-7.
22. Wan, H.; Hu, L.; Liu, X.; Zhang, Y.; Chen, G.; Zhang, N.; Ma, R. Advanced hematite nanomaterials for newly emerging applications. *Chem Sci* **2023**, *14*, 2776-2798, doi:10.1039/d3sc00180f.
23. Kuchma, E.; Kubrin, S.; Soldatov, A. The Local Atomic Structure of Colloidal Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Theranostics in Oncology. *Biomedicines* **2018**, *6*, doi:10.3390/biomedicines6030078.
24. Savari, M.-N.; Jabali, A. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle (SPION) Synthesis. In *Theranostic Iron-Oxide Based Nanoplatforms in Oncology: Synthesis, Metabolism, and Toxicity for Simultaneous Imaging and Therapy*, Savari, M.-N., Jabali, A., Eds.; Springer Nature Singapore: Singapore, 2023; pp. 35-47.
25. Ngoi, K.H.; Wong, J.C.; Chiu, W.S.; Chia, C.H.; Jin, K.S.; Kim, H.-J.; Kim, H.-C.; Ree, M. Morphological structure details, size distributions and magnetic properties of iron oxide nanoparticles. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2021**, *95*, 37-50, doi:https://doi.org/10.1016/j.jiec.2020.11.027.
26. Mihai, A.D.; Chircov, C.; Grumezescu, A.M.; Holban, A.M. Magnetite Nanoparticles and Essential Oils Systems for Advanced Antibacterial Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21*, doi:10.3390/ijms21197355.
27. Salehirozveh, M.; Dehghani, P.; Mijakovic, I. Synthesis, Functionalization, and Biomedical Applications of Iron Oxide Nanoparticles (IONPs). *Journal of Functional Biomaterials* **2024**, *15*, doi:10.3390/jfb15110340.
28. Kumar, S.; Manoj, K.; and Singh, A. Synthesis and characterization of iron oxide nanoparticles (Fe2O3, Fe3O4): a brief review. *Contemporary Physics* **2021**, *62*, 144-164, doi:10.1080/00107514.2022.2080910.
29. Jabbar, K.Q.; Barzinjy, A.A.; Hamad, S.M. Iron oxide nanoparticles: Preparation methods, functions, adsorption and coagulation/flocculation in wastewater treatment. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management* **2022**, *17*, 100661, doi:https://doi.org/10.1016/j.enmm.2022.100661.
30. Muñoz-Leon, M.L.; Zubieta-Otero, L.F.; Coral, D.F.; Villaquiran-Raigoza, C.F.; Rodriguez-García, M.E. Assessing the Effectiveness of the Coprecipitation Method in Synthesizing Magnetic Nanocomposites Based on Iron Oxides Coated with Hydroxyapatite. *ACS omega* **2025**, *10*, 13797-13806, doi:10.1021/acsomega.4c05427.
31. Mao, Y.; Li, Y.; Guo, Z.; Chen, B.; Qin, Z.; Zhang, Z.; Sun, J.; Gu, N. The coprecipitation formation study of iron oxide nanoparticles with the assist of a gas/liquid mixed phase fluidic reactor. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2022**, *647*, 129107, doi:https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129107.
32. Besenhard, M.O.; LaGrow, A.P.; Hodzic, A.; Kriechbaum, M.; Panariello, L.; Bais, G.; Loizou, K.; Damilos, S.; Margarida Cruz, M.; Thanh, N.T.K.; et al. Co-precipitation synthesis of stable iron oxide nanoparticles with NaOH: New insights and continuous production via flow chemistry. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *399*, 125740, doi:https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125740.
33. Kritika; Roy, I. Therapeutic applications of magnetic nanoparticles: recent advances. *Materials Advances* **2022**, *3*, 7425-7444, doi:10.1039/D2MA00444E.
34. Antarnusa, G.; Jayanti, P.D.; Denny, Y.R.; Suherman, A. Utilization of co-precipitation method on synthesis of Fe3O4/PEG with different concentrations of PEG for biosensor applications. *Materialia* **2022**, *25*, 101525, doi:https://doi.org/10.1016/j.mtla.2022.101525.
35. Ansari, S.A.; Ficiarà, E.; Ruffinatti, F.A.; Stura, I.; Argenziano, M.; Abollino, O.; Cavalli, R.; Guiot, C.; D'Agata, F. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Functionalization for Biomedical Applications in the Central Nervous System. *Materials* **2019**, *12*, doi:10.3390/ma12030465.
36. Samrot, A.V.; Sahithya, C.S.; Selvarani A, J.; Purayil, S.K.; Ponnaiah, P. A review on synthesis, characterization and potential biological applications of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry* **2021**, *4*, 100042, doi:https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2020.100042.

37. Rafienia, M.; Bigham, A.; Hassanzadeh-Tabrizi, S.A. Solvothermal Synthesis of Magnetic Spinel Ferrites. *Journal of Medical Signals & Sensors* **2018**, *8*.
38. Yousif, N.A.; Al-Jawad, S.M.; Taha, A.A.; Stamatis, H. A Review of Structure, Properties, and Chemical Synthesis of Magnetite Nanoparticles. *Journal of Applied Sciences and Nanotechnology* **2023**, *3*, 18-31, doi:10.53293/jasn.2022.5179.1178.
39. Bokov, D.; Turki Jalil, A.; Chupradit, S.; Suksatan, W.; Javed Ansari, M.; Shewael, I.H.; Valiev, G.H.; Kianfar, E. Nanomaterial by Sol-Gel Method: Synthesis and Application. *Advances in Materials Science and Engineering* **2021**, *2021*, 5102014, doi:https://doi.org/10.1155/2021/5102014.
40. Salvador, M.; Gutiérrez, G.; Noriega, S.; Moyano, A.; Blanco-López, M.C.; Matos, M. Microemulsion Synthesis of Superparamagnetic Nanoparticles for Bioapplications. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22010427.
41. Morán, D.; Gutiérrez, G.; Mendoza, R.; Rayner, M.; Blanco-López, C.; Matos, M. Synthesis of controlled-size starch nanoparticles and superparamagnetic starch nanocomposites by microemulsion method. *Carbohydrate Polymers* **2023**, *299*, 120223, doi:https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120223.
42. Chaudhari, D.; Panda, G. A brief overview on iron oxide nanoparticle synthesis, characterization, and applications. *Materials Today: Proceedings* **2023**, doi:https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.10.087.
43. Maneeratanasarn, P.; Khai, T.V.; Kim, S.Y.; Choi, B.G.; Shim, K.B. Synthesis of phase-controlled iron oxide nanoparticles by pulsed laser ablation in different liquid media. *physica status solidi (a)* **2013**, *210*, 563-569, doi:https://doi.org/10.1002/pssa.201228427.
44. Kim, M.; Osone, S.; Kim, T.; Higashi, H.; Seto, T. Synthesis of Nanoparticles by Laser Ablation: A Review. *KONA Powder and Particle Journal* **2017**, *34*, 80-90, doi:10.14356/kona.2017009.
45. Jadoun, S.; Arif, R.; Jangid, N.; Meena, R. Green synthesis of nanoparticles using plant extracts: a review. *Environmental Chemistry Letters* **2021**, *19*, pages355–374, doi:10.1007/s10311-020-01074-x.
46. Aarthye, P.; Sureshkumar, M. Green synthesis of nanomaterials: An overview. *Materials Today: Proceedings* **2021**, *47*, 907-913, doi:https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.04.564.
47. Khan, F.; Shariq, M.; Asif, M.; Siddiqui, M.A.; Malan, P.; Ahmad, F. Green Nanotechnology: Plant-Mediated Nanoparticle Synthesis and Application. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* **2022**, *12*, doi:10.3390/nano12040673.
48. Kulkarni, M.B.; Goel, S. Microfluidic devices for synthesizing nanomaterials—a review. *Nano Express* **2020**, *1*, doi:10.1088/2632-959X/abcca6.
49. Abedini-Nassab, R.; Pouryosef Miandoab, M.; Şaşmaz, M. Microfluidic Synthesis, Control, and Sensing of Magnetic Nanoparticles: A Review. *Micromachines* **2021**, *12*, doi:10.3390/mi12070768.
50. Popa, M.L.; Preda, M.D.; Neacșu, I.A.; Grumezescu, A.M.; Ginghină, O. Traditional vs. Microfluidic Synthesis of ZnO Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24*, doi:10.3390/ijms24031875.
51. Wang, J.; Song, Y. Microfluidic Synthesis of Nanohybrids. *Small* **2017**, *13*, 1604084, doi:https://doi.org/10.1002/smll.201604084.
52. Hao, N.; Nie, Y.; Zhang, J.X.J. Microfluidic synthesis of functional inorganic micro-/nanoparticles and applications in biomedical engineering. *International Materials Reviews* **2018**, *63*, 461-487, doi:10.1080/09506608.2018.1434452.
53. Niculescu, A.-G.; Mihaiescu, D.E.; Grumezescu, A.M. A Review of Microfluidic Experimental Designs for Nanoparticle Synthesis. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, doi:10.3390/ijms23158293.
54. Amreen, K.; Goel, S. Review—Miniaturized and Microfluidic Devices for Automated Nanoparticle Synthesis. *ECS Journal of Solid State Science and Technology* **2021**, *10*, 017002, doi:10.1149/2162-8777/abdb19.
55. Liu, Y.; Yang, G.; Hui, Y.; Ranaweera, S.; Zhao, C.-X. Microfluidic Nanoparticles for Drug Delivery. *Small* **2022**, *18*, 2106580, doi:https://doi.org/10.1002/smll.202106580.
56. Fan, J.; Li, S.; Wu, Z.; Chen, Z. Chapter 3 - Diffusion and mixing in microfluidic devices. In *Microfluidics for Pharmaceutical Applications*, Santos, H.A., Liu, D., Zhang, H., Eds.; William Andrew Publishing: 2019; pp. 79-100.
57. Wu, J.; Gao, C.; Sun, D.; Yang, L.; Ye, B.; Wang, T.; Zhou, P. Thermally mediated double emulsion droplets formation in a six-way junction microfluidic device. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2023**, *661*, 130961, doi:https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.130961.
58. Guerrero, J.; Chang, Y.-W.; Fragkopoulos, A.A.; Fernandez-Nieves, A. Capillary-Based Microfluidics—Coflow, Flow-Focusing, Electro-Coflow, Drops, Jets, and Instabilities. *Small* **2020**, *16*, 1904344, doi:https://doi.org/10.1002/smll.201904344.
59. Wong, W.D.; Majnis, M.F.; Lai, C.W.; Sagadevan, S.; Muhd Julkapli, N. Enhancement of mixing and reaction efficiency of various fluids applications at different microfluidic configuration and design. *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification* **2024**, *198*, 109729, doi:https://doi.org/10.1016/j.cep.2024.109729.

60. Yao, F.; Zhu, P.; Chen, J.; Li, S.; Sun, B.; Li, Y.; Zou, M.; Qi, X.; Liang, P.; Chen, Q. Synthesis of nanoparticles via microfluidic devices and integrated applications. *Microchimica Acta* **2023**, *190*, 256, doi:10.1007/s00604-023-05838-4.
61. Nosrati, H.; Salehiabar, M.; Davaran, S.; Ramazani, A.; Manjili, H.K.; Danafar, H. New advances strategies for surface functionalization of iron oxide magnetic nano particles (IONPs). *Research on Chemical Intermediates* **2017**, *43*, 7423-7442, doi:10.1007/s11164-017-3084-3.
62. Rizvi, M.; Gerengi, H.; Gupta, P. Functionalization of Nanomaterials: Synthesis and Characterization. In *Functionalized Nanomaterials for Corrosion Mitigation: Synthesis, Characterization, and Applications*; ACS Symposium Series; American Chemical Society: 2022; Volume 1418, pp. 1-26.
63. Turcheniuk, K.; Tarasevych, A.V.; Kukhar, V.P.; Boukherroub, R.; Szunerits, S. Recent advances in surface chemistry strategies for the fabrication of functional iron oxide based magnetic nanoparticles. *Nanoscale* **2013**, *5*, 10729-10752, doi:10.1039/C3NR04131J.
64. Kumar, Y.; Sinha, A.S.K.; Nigam, K.D.P.; Dwivedi, D.; Sangwai, J.S. Functionalized nanoparticles: Tailoring properties through surface energetics and coordination chemistry for advanced biomedical applications. *Nanoscale* **2023**, *15*, 6075-6104, doi:10.1039/D2NR07163K.
65. Ahmad, F.; Salem-Bekhit, M.M.; Khan, F.; Alshehri, S.; Khan, A.; Ghoneim, M.M.; Wu, H.F.; Taha, E.I.; Elbagory, I. Unique Properties of Surface-Functionalized Nanoparticles for Bio-Application: Functionalization Mechanisms and Importance in Application. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* **2022**, *12*, doi:10.3390/nano12081333.
66. Zhao, S.; Yu, X.; Qian, Y.; Chen, W.; Shen, J. Multifunctional magnetic iron oxide nanoparticles: an advanced platform for cancer theranostics. *Theranostics* **2020**, *10*, 6278-6309, doi:10.7150/thno.42564.
67. Hernández-Hernández, A.A.; Aguirre-Álvarez, G.; Cariño-Cortés, R.; Mendoza-Huizar, L.H.; Jiménez-Alvarado, R. Iron oxide nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in diagnosis and treatment of cancer. *Chemical Papers* **2020**, *74*, 3809-3824, doi:10.1007/s11696-020-01229-8.
68. Yildirim, T.; Pervez, M.; Li, B.; O'Reilly, R.K. Size-controlled clustering of iron oxide nanoparticles within fluorescent nanogels using LCST-driven self-assembly. *Journal of Materials Chemistry B* **2020**, *8*, 5330-5335, doi:10.1039/C9TB02868D.
69. Comanescu, C. Recent Advances in Surface Functionalization of Magnetic Nanoparticles. *Coatings* **2023**, *13*, doi:10.3390/coatings13101772.
70. Boccafoschi, F.; Fusaro, L.; Cannas, M. 15 - Immobilization of peptides on cardiovascular stent. In *Functionalised Cardiovascular Stents*, Wall, J.G., Podbielska, H., Wawrzyńska, M., Eds.; Woodhead Publishing: 2018; pp. 305-318.
71. Elkholy, A.E.A.; Poon, K.; Singh, G.; Giansiracusa, M.; Callaghan, K.L.; Boskovic, C.; Ellis, A.V.; Kingshott, P. Electrosynthesis of Silane-Modified Magnetic Nanoparticles for Efficient Lead Ion Removal. *ChemSusChem* **2025**, *18*, e202402098, doi:https://doi.org/10.1002/cssc.202402098.
72. Villa, S.; Riani, P.; Locardi, F.; Canepa, F. Functionalization of Fe3O4 NPs by Silanization: Use of Amine (APTES) and Thiol (MPTMS) Silanes and Their Physical Characterization. *Materials* **2016**, *9*, doi:10.3390/ma9100826.
73. Roto, R. Surface Modification of Fe3O4 as Magnetic Adsorbents for Recovery of Precious Metals. In *Advanced Surface Engineering Research*, Chowdhury, M.A., Ed.; IntechOpen: Rijeka, 2018.
74. García, M.C. 14 - Ionic-strength-responsive polymers for drug delivery applications. In *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications*, Makhlouf, A.S.H., Abu-Thabit, N.Y., Eds.; Woodhead Publishing: 2019; pp. 393-409.
75. Jose, J.; Athira, V.P.; Michel, H.; Hafeela, A.R.; Bhat, S.G.; Thomas, S.; Pereira Maria, L. Chapter 1 - Hydrogels: An overview of the history, classification, principles, applications, and kinetics. In *Sustainable Hydrogels*, Thomas, S., Sharma, B., Jain, P., Shekhar, S., Eds.; Elsevier: 2023; pp. 1-22.
76. Javanbakht, S.; Shadi, M.; Mohammadian, R.; Shaabani, A.; Ghorbani, M.; Rabiee, G.; Amini, M.M. Preparation of Fe3O4@SiO2@Tannic acid double core-shell magnetic nanoparticles via the Ugi multicomponent reaction strategy as a pH-responsive co-delivery of doxorubicin and methotrexate. *Materials Chemistry and Physics* **2020**, *247*, 122857, doi:https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122857.
77. Harun-Ur-Rashid, M.; Jahan, I.; Foyez, T.; Imran, A.B. Bio-Inspired Nanomaterials for Micro/Nanodevices: A New Era in Biomedical Applications. *Micromachines* **2023**, *14*, doi:10.3390/mi14091786.
78. Gong, Z.; Zhang, Y.; Yu, X. Review on Bio-inspired Materials with Nanotechnology Applications in Medical Devices. *Journal of Physics: Conference Series* **2021**, *1948*, 012227, doi:10.1088/1742-6596/1948/1/012227.
79. Cui, K.; Ren, F.; Yu, J.; Pan, H. Bioinspired nanomedicines for the management of osteosarcoma: Recent progress and perspectives. *Materials Today Bio* **2025**, *32*, 101607, doi:https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101607.
80. Siddiqui, M.A.S.; Rabbi, M.S.; Ahmed, R.U.; Alam, F.; Hossain, M.A.M.; Ahsan, S.; Miah, N.M. Bioinspired composite structures: A comprehensive review of natural materials, fabrication methods, and engineering

applications. *Composites Part C: Open Access* **2025**, *17*, 100578, doi:https://doi.org/10.1016/j.jcomc.2025.100578.
81. Tietze, R.; Alexiou, C. SPION based nanoformulations: bio-inspired design and functionalization strategies for applications in medicine. *Precision Nanomedicine* **2022**, *5*, doi:10.33218/001c.35650.
82. de Jesus Andrade Fidelis, R.; Pires, M.; de Resende, D.S.; Costa Lima, G.F.; de Paiva, P.R.P.; Bezerra, A.C.d.S. Magnetite: Properties and applications – A review. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2025**, *614*, 172770, doi:https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2025.172770.
83. Lakshmipriya, T.; Gopinath, S.C.B. 1 - Introduction to nanoparticles and analytical devices. In *Nanoparticles in Analytical and Medical Devices*, Gopinath, S.C.B., Gang, F., Eds.; Elsevier: 2021; pp. 1-29.
84. Ali, A.F.; Atwa, S.M.; El-Giar, E.M. 6 - Development of magnetic nanoparticles for fluoride and organic matter removal from drinking water. In *Water Purification*, Grumezescu, A.M., Ed.; Academic Press: 2017; pp. 209-262.
85. Meng, Y.Q.; Shi, Y.N.; Zhu, Y.P.; Liu, Y.Q.; Gu, L.W.; Liu, D.D.; Ma, A.; Xia, F.; Guo, Q.Y.; Xu, C.C.; et al. Recent trends in preparation and biomedical applications of iron oxide nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology* **2024**, *22*, 24, doi:10.1186/s12951-023-02235-0.
86. Pillarisetti, S.; Uthaman, S.; Huh, K.M.; Koh, Y.S.; Lee, S.; Park, I.-K. Multimodal Composite Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine* **2019**, *16*, 451-465, doi:10.1007/s13770-019-00218-7.
87. Lu, H.; Chen, A.; Zhang, X.; Wei, Z.; Cao, R.; Zhu, Y.; Lu, J.; Wang, Z.; Tian, L. A pH-responsive T1-T2 dual-modal MRI contrast agent for cancer imaging. *Nature Communications* **2022**, *13*, 7948, doi:10.1038/s41467-022-35655-x.
88. Dadfar, S.M.; Roemhild, K.; Drude, N.I.; von Stillfried, S.; Knüchel, R.; Kiessling, F.; Lammers, T. Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications. *Advanced drug delivery reviews* **2019**, *138*, 302-325, doi:10.1016/j.addr.2019.01.005.
89. Farzanegan, Z.; Tahmasbi, M. Evaluating the applications and effectiveness of magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment: A systematic review. *Applied Radiation and Isotopes* **2023**, *198*, 110873, doi:https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110873.
90. Pucci, C.; Degl'Innocenti, A.; Belenli Gümüş, M.; Ciofani, G. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: recent advancements, molecular effects, and future directions in the omics era. *Biomaterials Science* **2022**, *10*, 2103-2121, doi:10.1039/D1BM01963E.
91. Alphandéry, E. Iron oxide nanoparticles for therapeutic applications. *Drug Discovery Today* **2020**, *25*, 141-149, doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.020.
92. Ahmadi, M. 16 - Iron oxide nanoparticles for delivery purposes. In *Nanoengineered Biomaterials for Advanced Drug Delivery*, Mozafari, M., Ed.; Elsevier: 2020; pp. 373-393.
93. Shoudho, K.N.; Uddin, S.; Rumon, M.M.H.; Shakil, M.S. Influence of Physicochemical Properties of Iron Oxide Nanoparticles on Their Antibacterial Activity. *ACS omega* **2024**, *9*, 33303-33334, doi:10.1021/acsomega.4c02822.
94. Gudkov, S.V.; Burmistrov, D.E.; Serov, D.A.; Rebezov, M.B.; Semenova, A.A.; Lisitsyn, A.B. Do Iron Oxide Nanoparticles Have Significant Antibacterial Properties? *Antibiotics (Basel, Switzerland)* **2021**, *10*, doi:10.3390/antibiotics10070884.
95. Rumyantceva, V.; Rumyantceva, V.; Andreeva, Y.; Tsvetikova, S.; Radaev, A.; Vishnevskaya, M.; Vinogradov, V.; Drozdov, A.S.; Koshel, E. Magnetically Controlled Carbonate Nanocomposite with Ciprofloxacin for Biofilm Eradication. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22126187.
96. Aragaw, T.A.; Bogale, F.M.; Aragaw, B.A. Iron-based nanoparticles in wastewater treatment: A review on synthesis methods, applications, and removal mechanisms. *Journal of Saudi Chemical Society* **2021**, *25*, 101280, doi:https://doi.org/10.1016/j.jscs.2021.101280.
97. Furlan, P.Y.; Fisher, A.J.; Furlan, A.Y.; Melcer, M.E.; Shinn, D.W.; Warren, J.B. Magnetically Recoverable and Reusable Antimicrobial Nanocomposite Based on Activated Carbon, Magnetite Nanoparticles, and Silver Nanoparticles for Water Disinfection. *Inventions* **2017**, *2*, doi:10.3390/inventions2020010.
98. Tabasum, N.; Saeed, A.; Shafiq, R.; Khan, B.S.; Bashir, M.; Yousaf, M.; Rafiq, S.; Shaik, M.R.; Khan, M.; Alwarthan, A.; et al. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles via Atmospheric Pressure Microplasma for High-Performance Energy Storage and Environmental Applications. *Catalysts* **2025**, *15*, doi:10.3390/catal15050444.
99. Tanaka, S.; Kaneti, Y.V.; Septiani, N.L.W.; Dou, S.X.; Bando, Y.; Hossain, M.S.A.; Kim, J.; Yamauchi, Y. A Review on Iron Oxide-Based Nanoarchitectures for Biomedical, Energy Storage, and Environmental Applications. *Small Methods* **2019**, *3*, 1800512, doi:https://doi.org/10.1002/smtd.201800512.
100. Wu, L.; Wen, W.; Wang, X.; Huang, D.; Cao, J.; Qi, X.; Shen, S. Ultrasmall iron oxide nanoparticles cause significant toxicity by specifically inducing acute oxidative stress to multiple organs. *Particle and Fibre Toxicology* **2022**, *19*, 24, doi:10.1186/s12989-022-00465-y.

101. Zúñiga-Miranda, J.; Guerra, J.; Mueller, A.; Mayorga-Ramos, A.; Carrera-Pacheco, S.E.; Barba-Ostria, C.; Heredia-Moya, J.; Guamán, L.P. Iron Oxide Nanoparticles: Green Synthesis and Their Antimicrobial Activity. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* **2023**, *13*, doi:10.3390/nano13222919.
102. Arias, L.S.; Pessan, J.P.; Vieira, A.P.; Lima, T.M.; Delbem, A.C.; Monteiro, D.R. Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity, and Toxicity. *Antibiotics* **2018**, *7*, doi:10.3390/antibiotics7020046.
103. Niculescu, A.; Alexandra Catalina, B.; Moroşan, A.; Oprea, O.; Vasile, B.; Purcareanu, B.; Mihaiescu, D.; Grumezescu, A. SIMULTANEOUS MICROFLUIDIC SYNTHESIS AND SILANIZATION OF IRON OXIDE NANOPARTICLES. *UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science* **2025**, *87*, 2025.
104. James, M.; Revia, R.A.; Stephen, Z.; Zhang, M. Microfluidic Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* **2020**, *10*, doi:10.3390/nano10112113.