

# SUPERPARAMAGNETNI NANODELCI IN NJIHOVA UPORABA V MAGNETNI HIPERTERMIJI

ANDREJA BUŽAN BOBNAR

Fakulteta za matematiko in fiziko  
Univerza v Ljubljani

Hipertermija predstavlja pomembno metodo zdravljenja v medicini, saj omogoča učinkovitejše zdravljenje rakavih obolenj. Zaradi možnosti selektivnega pregrevanja tkiva se vse bolj uveljavlja magnetna hipertermija z nanodelci. Princip delovanja temelji na pregrevanju tkiva zaradi magnetnih izgub, ki so posledica Néelove in Brownove relaksacije. Kako učinkovito je pregrevanje nam pove stopnja specifične absorpcije. Z ustrezno izbiro jakosti in frekvence magnetnega polja, ter uporabo nanodelcev ustreznih dimenzij, lahko dosežemo zelo visoke temperature (v nekaterih poskusih tudi do  $60^{\circ}\text{C}$ ). Magnetni nanodelci so splošno uporabni ne samo za zdravljenje s hipertermijo, temveč tudi kot nosilci zdravil. Ker je za uporabo v medicini potrebno zadostiti številnim kriterijem, se magnetne hipertermije zaenkrat še ne uporablja pri zdravljenju.

## SUPERPARAMAGNETIC NANOPARTICLES AND THEIR USE IN MAGNETIC HYPERTHERMIA

Hyperthermia is an important medical method for more efficient cancer treatment. Magnetic hyperthermia with nanoparticles enables localized heating of the treated tissue, which makes this method attractive. The method is based on heat generated by magnetic losses, due to Néel and Brown relaxation. The heating efficiency is defined by Specific Absorption Rate. With precisely selected strength and frequency of the magnetic field as well as the size of nanoparticles, very high tissue temperatures can be achieved (in certain cases even up to  $60^{\circ}\text{C}$ ). In addition to hyperthermia magnetic nanoparticles can be used also as a medium for drug delivery. Due to high standards in medicine magnetic hyperthermia with nanoparticles is not yet used in medical treatment.

### Uvod

Eden izmed najbolj zahtevnih in do sedaj še nerešenih problemov moderne medicine je učinkovito zdravljenje raka. Rak označuje obsežno skupino različnih bolezni, katerih glavna značilnost je nenadzorovana celična delitev in kopičenje rakastih tvorb, kar povzroči nastanek tumorja [1]. Tumore delimo v dve skupini. Benigni ali primarni tumorji ne kažejo znakov invazivnega vraščanja v sosednja tkiva ali metastaz in so omejeni na mesto nastanka. Grajeni so iz celic, ki so podobne normalnim, le da imajo omejeno sposobnost rasti. Če jih operativno odstranimo se praviloma ne ponovijo. Druga skupina tumorjev so maligni tumorji oziroma rak. Zanje je značilno, da so grajeni iz nenormalnih celic, ki imajo sposobnost invazivnega vraščanja v sosednja tkiva ali razširjanje preko obtočil ali limfnega sistema, kar povzroči tvorbo metastaz (zasevkov), oziroma sekundarnih tumorjev v drugih delih telesa. To je tudi razlog, da jih samo z operativnim posegom težko uspešno odstranimo.

Standardni pristopi k zdravljenju raka so kirurški posegi, obsevanje (radioterapija), zdravljenje z zdravili (kemoterapija) in imunsko zdravljenje, ponavadi pa jih med seboj zaradi boljše učinkovitosti kombinirajo. V zadnjih nekaj letih se vse bolj uveljavljajo alternativne metode zdravljenja raka, med katerimi je tudi hipertermija. S hipertermijo označujemo proces zdravljenja, kjer se tkivo izpostavi lokalno povišanim temperaturam ( $41 - 46^{\circ}\text{C}$ ) [2]. S tem poškodujemo rakave celice, kar lahko vodi v njihovo odmiranje (v primeru nekaj minutne izpostavljenosti temperaturi  $46^{\circ}\text{C}$ ) ali pa izboljša občutljivost celic za nadaljno terapijo (v primeru nekaj urne izpostavljenosti temperaturam med  $41 - 46^{\circ}\text{C}$ ) [2].

Poznamo več načinov pregrevanja tkiva, na primer mikrovalovno ali radiofrekvenčno sevanje, z implantanti (elektrode), z ultrazvokom ali z laserjem, ter s pomočjo superparamagnetnih nanodelcev.

Ker želimo pri zdravljenju zdravo tkivo čim manj poškodovati, je potrebno, da je naša metoda zdravljenja selektivna. Želimo namreč čim bolj natančno locirati bolno tkivo, zdravo pa pustiti nepoškodovano. Zaradi zdravja pacientov želimo, da je količina zdravil, ali drugih snovi uporabljenih pri zdravljenju čim manjša. Učinkovine morajo zadostiti tudi drugim kriterijem, kot so biokompatibilnost in netoksičnost.

V zadnjih letih so bile izvedene številne raziskave na področju lastnosti nanodelcev, od njihove sestave, velikosti, biokompatibilnosti in stopnje specifične absorpcije. Izvedene so bile tudi klinične raziskave, kjer so opazovali odziv tumorja na zdravljenje z magnetnimi nanodelci. Magnetno hipertermijo so preizkusili pri zdravljenju pacientov z multiformnim glioblastomom (GBM), ki predstavlja zelo agresivno obliko možganskega tumorja [3], [4]. Rezultati so pokazali zmanjšanje rasti tumorja, zaradi česar se je pričakovana življenjska doba pacientov podaljšala, hkrati pa so opazili visoko toleranco telesa na nanodelce, saj niso opazili nobenih toksičnih pojavov.

Članek se bo osredotočil na magnetno hipertermijo z superparamagnetnimi nanodelci, ki temelji na segrevanju nanodelcev zaradi magnetnih izgub. Metoda zdravljenja je zaradi možnosti priprave nanodelcev, ki ustrezajo zahtevam (glede na velikost, biokompatibilnost, multifunkcionalnost) zelo perspektivna.

## 1. Magnetizem

Ko snov postavimo v magnetno polje, se zaradi reorientacije magnetnih momentov pojavi magnetizacija  $M$ . Magnetizacija predstavlja gostoto magnetnega momenta in je za paramagnetne snovi sorazmerna z jakostjo zunanega magnetnega polja. Za šibka magnetna polja velja

$$M = \chi H, \quad (1)$$

sorazmernostni koeficient imenujemo magnetna susceptibilnost  $\chi$ .

Glede na vrednost magnetne susceptibilnosti delimo snovi na diamagnetne, paramagnetne in feromagnetne snovi. Poleg teh osnovnih skupin poznamo še antiferomagnetne, feromagnetne in superparamagnetne snovi. Večina snovi je magnetnih le ob prisotnosti zunanega magnetnega polja. Take snovi so paramagneti s susceptibilnostjo reda velikosti  $10^{-6}$  in diamagneti z negativno susceptibilnostjo reda velikosti  $10^{-5}$  [5]. Snovi, ki so magnetne tudi ob odsotnosti zunanega polja, so feromagneti. Lastna magnetizacija feromagnetov je posledica interakcije med magnetnimi momenti znotraj snovi. Pomembna lastnost feromagnetov (kakor tudi feromagnetov) je pojav magnetne histereze pri merjenju magnetizacije kot funkcije zunanega magnetnega polja. Širina magnetne histereze se močno zmanjša, ali pa povsem izgine, če velikost delcev zmanjšamo v področje nanometrov (takrat delec postane monodomenski). Takrat govorimo o superparamagnetnih nanodelcih.

## 1.1 Paramagnetizem

Paramagnetne snovi sestavljajo atomi z lastnim magnetnim momentom [6]. Magnetni moment je sorazmeren z vrtilno količino atoma in je sestavljen iz tirnega in spinskega prispevka. Za nadaljnjo obravnavo zaradi enostavnosti obravnavamo primer, ko lahko atome z magnetnim dipolnim momentom obravnavamo v klasični limiti. To velja v primeru zelo velike skupne vrtilne količine ( $J \rightarrow$  neskončno). V tem primeru se projekcija magnetnega momenta na smer zunanega magnetnega polja lahko zvezno spreminja. Predpostavimo tudi, da med posameznimi magnetnimi momenti ni interakcij, torej obravnavamo ansambel neodvisnih paramagnetnih centrov. Ob odsotnosti zunanjega magnetnega polja, so magnetni momenti atomov neurejeni (kažejo v vse smeri), tako da je povprečni moment 0, torej je tudi magnetizacija  $M = 0$ .

Ko vključimo zunanje polje, je le del magnetnih momentov usmerjen v smeri zunanega polja. Energija magnetnega momenta je odvisna od orientacije magnetnega momenta glede na smer magnetnega polja

$$W_m = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu B \cos \theta, \quad (2)$$

kjer je  $\mu$  magnetni moment,  $B$  gostota magnetnega polja, kot  $\theta$  pa predstavlja kot med magnetnim momentom in zunanjim magnetnim poljem.

Ko je zunanje magnetno polje enako nič, lahko naključno orientirane molekule opišemo z [7]

$$\frac{dN}{N} = \frac{d\Omega}{\Omega},$$

kjer je  $N$  število vseh dipolov in  $\Omega$  prostorski kot. Ker velja  $d\Omega = d\phi \sin \vartheta d\vartheta = 2\pi \sin \vartheta d\vartheta$  in ker je polni prostorski kot enak  $4\pi$ , se enačba prepíše v obliko

$$\frac{dN}{N} = \frac{d\vartheta}{\vartheta} = \frac{1}{2} \sin \vartheta d\vartheta$$

Vpliv orientacije magnetnih momentov na njihovo energijo v zunanjem magnetnem polju opisuje enačba 2.

Upoštevamo, da je verjetnostna porazdelitev sorazmerna z  $e^{-W/k_B T}$  (statistična termodinamika, kanonska porazdelitev). Iz tega sledi

$$\frac{dN}{N} = C e^{\vec{\mu} \cdot \vec{B} / k_B T} \sin \vartheta d\vartheta = C e^{\mu \cos \vartheta B / k_B T} \sin \vartheta d\vartheta,$$

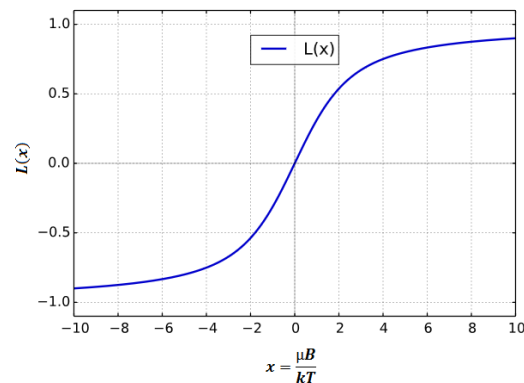
kjer  $C$  predstavlja normalizacijsko konstanto (integral od  $\frac{dN}{N}$  po celotnem prostorskem kotu ( $\vartheta$  teče od 0 do  $\pi$ ) je enak ena, kar nam da  $C = \frac{\mu B}{2k_B T} \frac{1}{\int_0^\pi \sin \vartheta d\vartheta}$ ). Delež magnetizacije znotraj intervala  $[\vartheta, \vartheta + d\vartheta]$  znaša  $dM = \frac{\mu \cos(\vartheta)}{V_1} \frac{dN}{N}$ , kjer je  $V_1$  volumen, ki pripada enemu dipolu ( $V_1 = \frac{V}{N}$ ). Od tu dobimo z integracijo po prostorskem kotu  $\vartheta$  vrednost magnetizacije

$$\langle M \rangle = n\mu \left[ \coth\left(\frac{\mu B}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{\mu B} \right]. \quad (3)$$

Tu prepoznamo Langevinovo funkcijo:  $L(x) = \coth(x) - \frac{1}{x}$ . Opazimo lahko, da je naklon funkcije odvisen od velikosti magnetnega momenta delca  $\mu$ .

Poglejmo vrednosti temperature in magnetnega polja za slučaj, ko je  $\frac{\mu_B}{kT} = 1$ , za dipolni magnetni moment pa vzemimo Bohrov magneton  $\mu_B$ .

Za magnetno polje jakosti  $B=1\text{T}$  je  $T = \frac{\mu_B B}{k_B} = 0,67\text{ K}$ , medtem ko je mejna jakost magnetnega polja pri sobni temperaturi ( $T=300\text{K}$ ) enaka  $B = \frac{k_B T_B}{\mu_B} = 445\text{ T}$ .



**Slika 1.** Magnetizacijska krivulja v paramagnetnih sistemih sledi Langevinovi krivulji [7] (enačba 3)

Za temperature blizu sobne, kjer velja  $\mu B \ll k_B T$ , se enačba poenostavi v

$$M = \frac{n\mu^2}{3k_B T} B. \quad (4)$$

Ob upoštevanju enačbe (1) torej vidimo, da je magnetna susceptibilnost podana kot

$$\chi = \mu_0 \frac{n\mu^2}{3k_B T}, \quad (5)$$

kar je znana Curiejeva odvisnost.

## 1.2 Feromagnetizem

V feromagnetnih snoveh je magnetizacija tudi ob odsotnosti zunanega magnetnega polja različna od nič (take snovi so tudi feromagnetne). Atomi v teh snoveh imajo prav tako spin in magnetni moment, le da v tem primeru med seboj interagirajo. Posledično se pri dovolj nizki temperaturi (nižji od Curiejeve temperature) uredijo. Medsebojno interakcijo med sosednjima spinoma  $\vec{S}_i$  in  $\vec{S}_j$  opišemo s Heisenbergovim hamiltonianom

$$H_{ij} = -J \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j, \quad (6)$$

ki opisuje izmenjalno magnetno interakcijo. Če te interakcije ne bi bilo, bi bili magnetni momenti neurejeni, saj bi bila energija zaradi termičnih fluktuacij večja od šibke dipol-dipolne interakcije med magnetnimi momenti.

Glede na vrednost sklopitvene konstante  $J$  delimo snovi na feromagnetene in antiferomagnetne. Snovi, za katere je  $J$  negativen so antiferomagnetne (glej sliko 2c). Magnetni momenti so pri minimalni energiji urejeni antiparalelno, povprečna magnetizacija pa je nič.

Snovi s pozitivnim  $J$  so feromagnetne. Pri minimalni energiji so magnetni momenti urejeni v isto smer (slika 2b). V tem primeru je tudi v odsotnosti zunanega magnetnega polja magnetizacija različna od nič. Magnetizaciji ob  $B = 0$  pravimo spontana magnetizacija.

Na sliki 2a lahko vidimo, da so v paramagnetni snovi magnetni dipoli naključno urejeni, povprečni magnetni moment je enak nič, medtem ko v antiferomagnetnem in feromagnetnem materialu opazimo urejenost dipolov, ki rezultira v povprečno magnetizacijo vzorca različno od nič (fero-) in enako nič (antiferomagnetni).

Pri dovolj visoki- kritični (Curiejevi) temperaturi  $T_c$ , ki ji ustreza  $J \approx k_B T_c$ , pride do faznega prehoda iz feromagnetnega v paramagnetno stanje. To pomeni, da smo za  $T < T_c$  v feromagnetnem ali antiferomagnetnem stanju, kjer so magnetni momenti urejeni, za  $T > T_c$  pa preidemo v paramagnetno stanje, kjer magnetni momenti postanejo neurejeni.

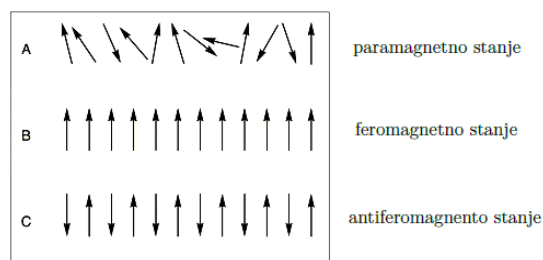
V feromagnetnem stanju je energijsko ugodneje, da magnetizacija razpade na magnetne domene. Znotraj posamezne domene vsi magnetni momenti kažejo v isto smer, smeri posameznih domen pa so različne.

Okoli kosa feromagnetne snovi s homogeno magnetizacijo je magnetno polje, zaradi česar se poveča magnetna energija. Ta se lahko zmanjša, če magnetizacija v celi snovi ne kaže v isto smer, temveč razpade na domene, v katerih kaže magnetizacija izmenično v nasprotnih smereh, tako da sta povprečna magnetizacija in magnetno polje okoli feromagneta enaka nič. Ravnovesna velikost domen je določena z energijo sten med domenami  $W_s$ . Čim manjše so domene, tem manjša je energija magnetnega polja, poveča pa se energija sten [6].

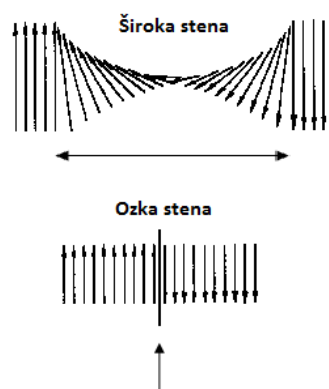
Razpadanje na domene je omejeno z energijo domenskih sten  $W_s$ . Prehod med dvema domenama (domenska stena, slika 3) zahteva neko energijo za nastanek in vzdrževanje meje, saj magnetni momenti niso več poravnani tako, da bi minimalizirali Heisenbergovo interakcijo (enačba 6). Pri zmanjševanju velikosti domen se zmanjšuje magnetna energija in se povečuje energija domenskih sten. Zato obstaja ravnovesna velikost domen pri kateri je vsota teh dveh energij najmanjša.

Kot primer si oglejmo sliko 3. Širina domenske stene je določena z območjem, kjer se smer magnetizacije spremeni. Orientacija magnetnih dipolov se v prvem primeru spremeni počasi, v

drugem pa hitro, kar pomeni, da je izmenjalna energija (določena z enačbo 6) v prvem primeru manjša od izmenjalne energije v drugem primeru. Nasprotno je energija anizotropije (o ani-



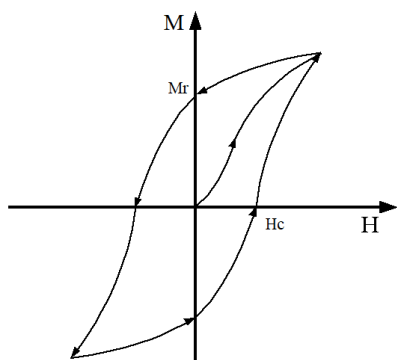
**Slika 2.** Ureditev magnetnih momentov. Zgornja slika predstavlja paramagnetno, srednja feromagnetno, spodnja pa antiferomagnetno stanje. Povzeto po [8].



**Slika 3.** Domenske stene. Puščice označujejo širino domenske stene. Povzeto po [9].

zotropiji bomo podrobneje govorili v naslednjih poglavjih) v prvem primeru večja od energije drugega primera. Zaradi prispevkov obeh energij ima domenska stena končno širino.

Ko postavimo snov v zunanje magnetno polje opazimo, da se domene, kjer je magnetizacija vzporedna s poljem, povečajo, nasprotno orientirane domene pa se na račun prvih zmanjšajo. Posledično se snov namagnetni. Domenske stene se navadno težko premikajo (trenje med stenami), zato tudi po izključitvi zunanjega polja ostanejo nekatere domene večje, druge pa manjše, kar pomeni, da je vzorec kljub izključenemu zunanjem polju namagnetnen. To magnetizacijo imenujemo remanentna magnetizacija  $M_r$ . Če želimo magnetizacijo vzorca znižati, moramo zmanjšati jakost zunanjega polja. Ko dosežemo koercivno jakost magnetnega polja  $H_c$ , pade magnetizacija vzorca na nič. Magnetne lastnosti snovi določata tako koercivna jakost magnetnega polja, kot tudi remanentna gostota magnetnega polja, kar je razvidno iz slike 4. Pojav magnetenja snovi opišemo s histerezno zanko  $M(H)$ . Širina histerezne zanke je sorazmerna s trenjem med domenskimi stenami. Lažje kot se stene premikajo, torej manjše kot je trenje med stenami, ožja je zanka, in obratno. Trenje pa je, kot bomo videli, povezano z energijskimi izgubami.



**Slika 4.** Magnetilna krivulja feromagnetne snovi.  $H_c$  predstavlja koercivno jakost magnetnega polja,  $M_r$  pa remanentno magnetizacijo. Povzeto po [6].

Glede na širino histerezne zanke ločimo trdoželezne in mehkoželezne magnete. Trdoželezne magnete je težje namagnetiti in razmagnetiti (potrebujemo večje zunanje polje), kar pomeni, da imajo veliko koercivno jakost magnetnega polja, torej je njihova histerezna zanka širša. Nasprotno pa za mehkoželezne magnete potrebujemo manjša magnetna polja da jih namagnetimo, torej imajo manjšo koercivno jakost in posledično ožjo histerezno zanko [10], zaradi česar so tudi magnetne izgube manjše. Zaradi te lastnosti se trdoželezni magneti uporabljajo kot permanentni magneti, medtem ko mehkoželezne uporabljamo v napravah, ki zahtevajo izmenično magnetno polje, npr. transformatorji.

Kot primer si oglejmo koercivno jakost najboljših trdo- in mehkoželeznih materialov. Trenutno najboljši permanentni magneti so neodim magneti (NdFeB) in samarij-kobalt magneti (SmCo), s koercivno jakostjo magnetnega polja 0.875–1.99 MA/m (neodim) in 0.493–1.59 MA/m (samarij-kobalt), medtem ko je koercivna jakost za najboljše mehke magnete 0,0025 kA/m (supermalloy, FeNiMo). Kot vidimo, so razlike precej velike (tudi do  $10^7$ ) [11]. V nadaljevanju nas bo zanimal predvsem  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , za katerega je koercivna jakost polja med 2.4 in 20 kA/m [12].

### 1.3 Superparamagnetizem in magnetni nanodelci

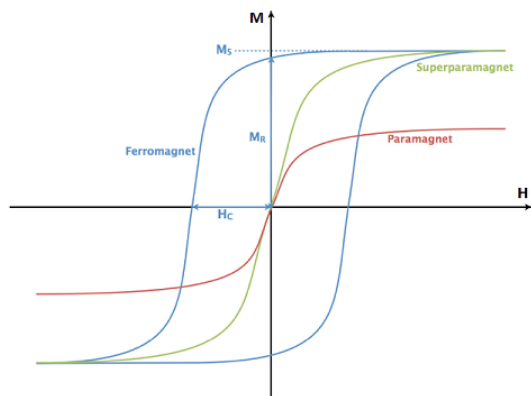
Kot smo že prej omenili, feromagnetne snovi razpadejo na magnetne domene. Vendar pa je razpadanje na manjše podenote omejeno, saj se z manjšanjem vzorca energija domenskih sten povečuje in bi bila za premajhne delce prevelika. Takrat postane delec monodomenski. Za magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) se prehod v monodomensko stanje zgodi pri delcih manjših od 40 nm [13]. Če velikost delca še zmanjšujemo (do velikosti nekaj 10 nm), preidemo v območje superparamagnetizma.

Superparamagnetizem [14] je oblika magnetizma, značilna za dovolj majhne feromagnetne (kot tudi ferimagnetne) nanodelce. Ti delci so, kot že omenjeno, monodomenski, torej se obnašajo kot en sam velik magnetni dipolni moment, torej kot da ima delec velik efektivni spin  $S$ . Tipične velikosti nanodelcev se gibljejo med 10 nm in 30 nm.

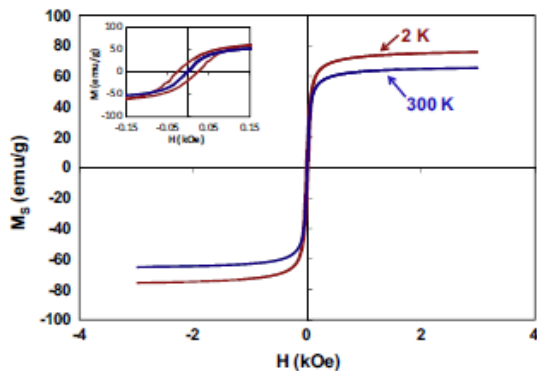
Njihova glavna značilnost je, da se ob prisotnosti zunanjega magnetnega polja magnetni momenti posameznih nanodelcev orientirajo vzporedno z njim, ob odsotnosti zunanjega polja pa zaradi termičnih fluktuacij magnetni momenti naključno spreminjajo orientacijo, zato se zdi, da je povprečni magnetni moment delca enak 0. Pravimo, da je nanodelec v superparamagnetnem stanju.

V primeru superparamagnetnih nanodelcev odvisnost  $M(H)$  opiše Langevinova funkcija (prikazuje jo slika 1, kjer  $\mu$  predstavlja magnetni moment celotnega delca), saj postanejo za dovolj majhne delce (tipično pri velikosti 15 nm) histerezne izube zanemarljive.

Če primerjamo magnetizacijo paramagnetnih, superparamagnetnih in feromagnetnih snovi, dobimo graf, ki ga prikazuje slika 5. Vidimo, da paramagnetni in superparamagnetni materiali v odsotnosti zunanjega polja nimajo remanentne magnetizacije, magnetna saturacija  $M_s$  pa je v superparamagnetnih vzorcih bistveno večja kot v navadnih paramagnetnih (graf je bolj strm, saj je magnetni moment za superparamagnetne delce večji od momenta paramagnetnih delcev). V primeru feromagnetnega materiala imamo histerezno zanko (remanentna magnetizacija je različna od nič) in veliko magnetno saturacijo.



**Slika 5.** Odvisnost  $M(H)$  za feromagnetno, paramagnetno in superparamagnetno snov. Feromagnetnim snovem ustreza histerezna zanka, paramagnetne in superparamagnetne snovi pa opišemo z Langevinovo funkcijo, kjer je saturacijska magnetizacija za superparamagnetne delce višja kot za paramagnetne delce (spomnimo se, da so superparamagnetni delci feromagnetni nanodelci z zelo velikim magnetnim momentom). Povzeto po [3].



**Slika 6.** Odvisnost  $M(H)$  za magnetit pri 300 K (sobna temperatura) in 2 K. Opazimo, da pri 300 K odvisnost ustreza Langevinovi funkciji, pri nizkih temperaturah pa se pojavi histereza (razcep je prikazan na vstavljeni sliki). 1 kOe ustreza 80 kA/m. Povzeto po [15].

Oglejmo si izmerjeno histerezo zanko magnetita  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , pri dveh različnih temperaturah. Slika 6 prikazuje odvisnost  $M(H)$  za nanodelce  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Kot smo teoretično napovedali, opišemo superpamagnetne snovi z Langevinovo funkcijo, kar se tudi ujema z eksperimentalnimi podatki za magnetit pri 300 K. Ko zmanjšujemo temperaturo pa opazimo, da se Langevinova funkcija razcepi (glej vstavljeno sliko 6). Ponovno dobimo histerezo zanko, kar pa je v nasprotju z našo napovedjo. Sklepamo lahko, da v naši Langevinovi teoriji nekaj manjka - dinamika.

## 2. Energijske izgube magnetnih nanodelcev

Magnetni nanodelci postajajo zaradi svojih fizikalnih in kemijskih lastnosti center zanimanja številnih področij, kot na primer tehnologije, biomedicine, kemije. Posebej zanimivi so zaradi velike magnetne anizotropije, magnetne rezistence in močnega magnetokaloričnega učinka.

Opravljenе so bile številne raziskave o toplotnih učinkih oziroma segrevanju delcev, ko so le ti izpostavljeni izmeničnemu zunanemu magnetnemu polju.

V splošnem se magnetne snovi zaradi visoko frekvenčnega zunanjega polja začnejo segreti. To poteka preko štirih med seboj neodvisnih mehanizmov [2]: vrtnični tokovi, histerezne izgube ter Brownova in Néelova relaksacija. Vpliv posameznega mehanizma je močno odvisen od velikosti snovi.

V razsežnejših snoveh (reda velikosti nekaj cm) ima vrtnični tok, ki se inducira zaradi spreminjanja magnetnega pretoka skozi snov, znaten prispevek k pregrevanju. Prav tako k segrevanju več domenskih materialov (reda velikosti 100 nm in več) prispevajo histerezne izgube (o njih bomo govorili v nadaljevanju). Za delce manjše od 100 nm pa prevladata Néelova in Brownova relaksacija.

Ker nas zanimajo delci na nanoskali, se bomo osredotočili predvsem na histerezne izgube in izgube zaradi relaksacije.

### 2.1 Histerezne izgube

Ko postavimo feromagnetno snov v zunanje magnetno polje jakosti  $H$  in vrednost jakosti polja spreminjamo med maksimalno in minimalno vrednostjo, se pri tem gostota magnetnega polja

spreminja v skladu z magnetilno krivuljo oz. histereznno zanko, ki jo predstavlja slika 5.

Delo, ki ga je snov prejela v enem ciklu histerezne zanke, izračunamo z integracijo histerezne krivulje

$$A = V \oint B dH. \quad (7)$$

Zaradi tega dela se snov segreje, toploto pa preda okolici, kar vodi do lokalnega pregrevanja.

## 2.2 Néelova relaksacija

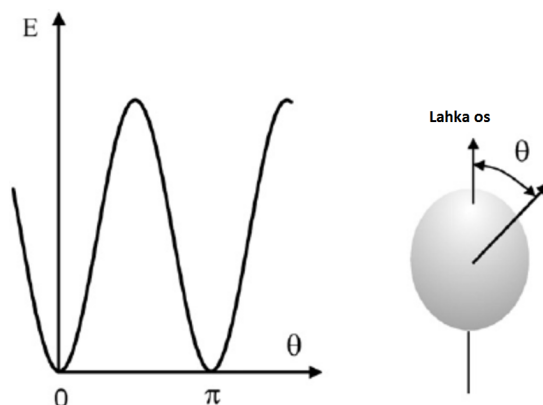
Če monodomenskemu delcu zmanjšujemo volumen, pridemo v območje, kjer prevladajo izgube zaradi relaksacije. V materialu se magnetizacija vedno vzpostavi vzdolž neke preferenčne kristalne osi (ti. lahka os). Za to je odgovorna magnetna anizotropija, ki ima različne vzroke: magneto-kristalno anizotropijo, anizotropijo oblike, anizotropijo povezano z notranjo napetostjo in zunanji vplivi, ter izmenjalno anizotropijo.

Za magnetne nanodelce ima največji vpliv površinska anizotropija [4]. Ta je odvisna od površine delca in je posledica spremembe simetrije okolice in kristalne strukture, kar vpliva na orientacijo magnetnih ionov na površini delca.

Najpreprostejši model magnetne anizotropije je enoosna anizotropija. Energijo opišemo kot

$$W_{MA}(\theta) = KV \sin^2 \theta, \quad (8)$$

kjer je anizotropna energija odvisna od smeri orientacije magnetizacije glede na smer lahke osi (kot  $\theta$ ). Konstanta  $K$  predstavlja konstanto anizotropije,  $V$  pa volumen delca. Odvisnost energije magnetne anizotropije od nagiba delca glede na lahko os predstavlja slika 7. Vidimo, da so smeri, z najnižjo energijo vzporedne lahki osi.



**Slika 7.** Odvisnost anizotropne energije od orientacije magnetizacije glede na lahko os. Povzeto po [4].

V odsotnosti zunanjega polja je pogoj za minimum energije izpolnjen, ko je orientacija magnetnega momenta  $M$  vzporedna s smerjo magnetokristalinične anizotropne osi (lahke osi). V tem primeru sta sosednja minimuma ločena z bariero višine  $KV$ . Če naj se magnetizacija obrne med stanjema z minimalno energijo anizotropije (glej enačbo 8), mora delec prečkati energijsko bariero višine  $\Delta W_{MA} \sim KV$ .

V primeru Néelove relaksacije [2] magnetni moment niha med paralelno in antiparalelno orientacijo s preklopnim časom enakim času Néelove relaksacije

$$\tau_N = \frac{\tau_0}{2} \sqrt{\pi \frac{kT}{KV}} e^{KV/k_B T}. \quad (9)$$

Tipične vrednosti  $\tau_N$ , ki se uporabljajo za raziskave, so reda velikosti  $10^{-6}$ . Predeksponentni člen  $\tau_0$  je reda velikosti  $10^{-9}$  in je odvisen od številnih parametrov [4], kot na primer giromagnetnega razmerja, magnetizacije nasičenja, konstante anizotropije, višine energijske bariere...

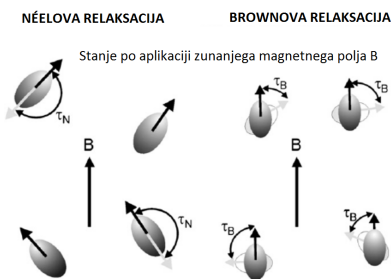
Izraz za Néelovo relaksacijo določa karakteristični čas potreben za doseg termičnega ravnovesja v sistemu neinteragirajočih monodomenskih magnetnih delcev. Ta čas moramo primerjati z značilnim časom  $\tau_{meas}$  naše eksperimentalne metode merjenja (npr. periodo nihanja zunanega magnetnega polja). Ob višjih temperaturah,  $KV/k_B T \ll 1$ , je čas, potreben da sistem preide v stanje z minimalno energijo, kratek v primerjavi s karakterističnim časom merjenja  $\tau_{meas}$ , zato pričakujemo, da sistem ne bo kazal magnetne histereze. V primeru nižjih temperatur,  $KV/k_B T \gg 1$ , pa je lahko čas, potreben za doseg ravnovesne lege zelo dolg, odvisno od delca. Če je čas meritve mnogo večji od Néelovega relaksacijskega časa,  $\tau_{meas} \gg \tau_N$ , je sistem v superparamagnetnem stanju in skokovito doseže ravnovesno magnetizacijo (sistem hitro sledi spremembam temperature ali zunanega polja). Če pa je čas meritve krajši,  $\tau_{meas} \ll \tau_N$ , sistem ob spremembi zunanega polja ne doseže ravnovesnega stanja v času  $\tau_{meas}$ . Ker se njegova magnetizacija ne spremeni skokovito, lahko opazimo histerezo.

Če povzamemo: Néelov relaksacijski čas je definiran kot tipičen čas, potreben, da se magnetni dipolni moment nanodelca zasuče. V primeru velike anizotropije je magnetizacija usmerjena v smeri lahke osi, ki ustreza minimalni energiji. Néelova relaksacija je v tem primeru definirana kot čas v katerem magnetizacija spremeni orientacijo paralelno ali antiparalelno z lahko osjo.

### 2.3 Brownova relaksacija

Če je konstanta anizotropije  $K$  dovolj velika, potem se magnetizacija delca ne bo hotela obrniti ločeno od delca niti v zelo močnih magnetnih poljih. Posledično se bo delec obračal enako kot magnetizacija.

V zunanjem magnetnem polju na delec deluje magnetni navor  $\vec{M} = \vec{\mu} \times \vec{B}$ , ( $\mu$  predstavlja magnetni dipolni moment nanodelca), ki vrta delec. Magnetnemu navoru nasprotuje navor zaradi viskoznega upora. Ko je zunanje izmenično magnetno polje dovolj veliko, da premaga navor zaradi viskoznega upora, začne delec rotirati v tekočini. Tako obliko relaksacije imenujemo Brownova relaksacija. Shematičen prikaz mehanizma delovanja obeh relaksacij predstavlja slika 8.



**Slika 8.** Primerjava Néelove in Brownove relaksacije. Črna puščica označuje smer lahke osi, siva pa smer magnetizacije ob vklopljenem polju. Vidimo, da se v prvem primeru obrne le smer magnetizacije, v drugem pa celoten delec. Povzeto po [4].

V primeru Brownove relaksacije je za reorientacijo nanodelca ključna strižna napetost med delcem in okoliško tekočino. Od tu tudi sledi močna odvisnost relaksacije od viskoznosti okoliškega medija in hidrodinamičnega volumna delca. Brownovo relaksacijo opišemo kot [2]

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (10)$$

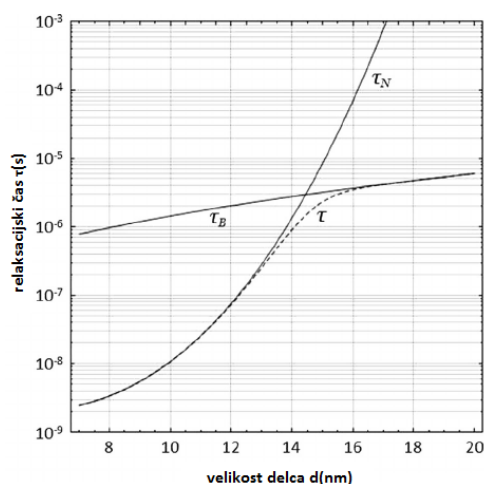
kjer  $V_H$  predstavlja hidrodinamični volumen,  $\eta$  pa viskoznost okoliške tekočine.

Oba opisana mehanizma, Néelov in Brownov, sta prisotna hkrati, zato definiramo efektivni relaksacijski čas

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N}. \quad (11)$$

Vidimo, da krajša komponenta bistveno vpliva na efektivni čas. Glede na mehanizem delovanja, Brownova relaksacija dominira za delce z večjim volumnom in nižjo viskoznostjo, Néelova pa za manjše delce in viskozne okolice. Prispevek posameznega mehanizma prikazuje slika 9. V eksperimentalnih metodah se največkrat uporabljajo polja, ki jim ustrezajo delci s  $\tau \approx 10^{-6}$ s, kar pomeni, da ima Néelova relaksacija bistven vpliv za delce manjše od 15 nm.

Ob primerjavi efektivnega časa  $\tau$  s frekvenco zunanjskega polja  $\tau_{meas}$  opazimo, da lahko v primeru, ko je  $\tau_{meas} \ll \tau$ , izmerimo histerezno zanko (meritev opravljamo hitreje, kot se uspe delec vrniti v ravnovesno lego).



**Slika 9.** Relaksacijski čas za monodomenski sferični nanodelec v vodi ( $K=25 \text{ kJ/m}^3$ ,  $T=310 \text{ K}$ ,  $\mu = 8,9 * 10^{-14} \text{ Pas}$ ). Krivulje prikazujejo Néelov, Brownov in efektivni relaksacijski čas. V eksperimentalnih raziskavah se največkrat uporabljajo delci z relaksacijski časi reda  $10^{-6}$ , kar pomeni, da za delce manjše od 15 nm prevlada Néelova relaksacija. Povzeto po [2].

### 3. Hipertermija

Poznamo tri različne vrste hipertermije: lokalna hipertermija, kjer segrevamo majhno območje (tumor), regionalna hipertermija za večja tkiva in organe in hipertermija celotnega telesa.

Da bomo razumeli, zakaj je segrevanje tako učinkovita metoda zdravljenja, si oglejmo kaj se zgodi s celico, ko je le ta izpostavljena visokim temperaturam. V normalnem tkivu se pri povišani temperaturi pretok krvi poveča, s čimer se tkivo hladi, poleg tega pa zdrave celice razvijejo termotoleranco (odpornost na toplotno obdelavo), tako da so poškodbe zdravih celic minimalne. Tumorsko tkivo te sposobnosti nima, saj so krvne žilice zaradi hitre rasti tumorja poškodovane. Ob povišani temperaturi zato popokajo, kar vodi do slabše prekrvavljenosti in nabiranja mlečne kisline v tumorju (kisel pH) [16]. To lastnost izkoriščajo pri zdravljenju, saj v kombinaciji z radioterapijo zaradi poškodovane celične membrane X- žarki v celico vstopijo z večjo destruktivno močjo, medtem ko v kombinaciji s kemoterapijo zdravila lažje prehajajo v tumor.

Poznamo več načinov pregrevanja tkiva (mikrovalovno ali radiofrekvenčno sevanje, z implantanti (elektrode), z ultrazvokom ali z laserjem), za nas pa bo najbolj zanimiva magnetna hipertermija s pomočjo izmeničnega zunanega magnetnega polja. Zaenkrat se za magnetno hipertermijo uporabljajo magnetni implantanti, ki jih ustavimo direktno v tumor [16], vedno bolj pa se uveljavljajo tudi magnetni nanodelci.

#### 3.1 Magnetni nanodelci za uporabo v hipertermiji

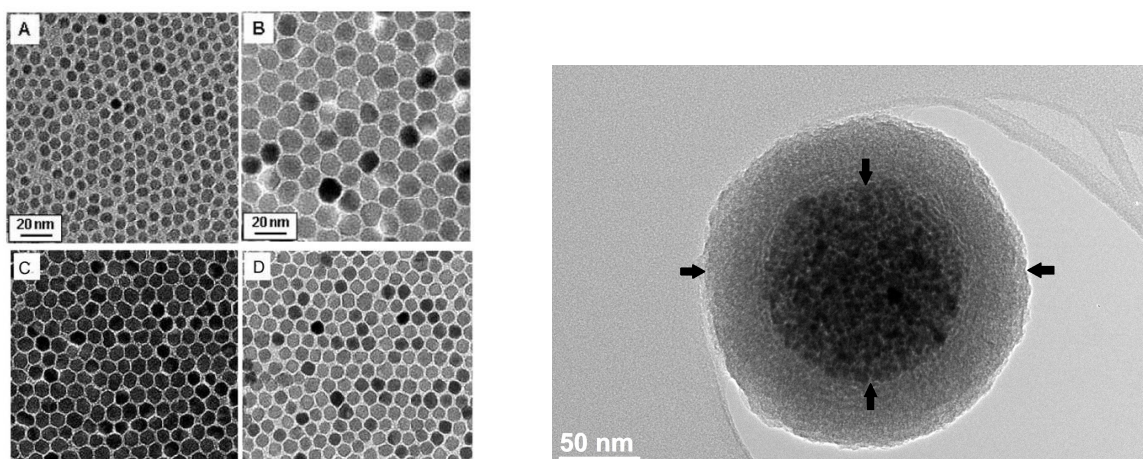
Magnetna hipertermija nam omogoča inducirati toploto preko energijskih izgub magnetnega nanodelca v nihajočem magnetnem polju. Povedano drugače, zaradi sposobnosti magnetnih nanodelcev (MNP), da "pretvorijo" elektromagnetno energijo v toploto, omogočajo lokalno dvig temperature na mestu njihovega nahajanja. Segrevanje lahko dobro kontroliramo, saj lahko s spreminjanjem jakosti in frekvence magnetnega polja vplivamo na prejeto energijo nanodelca.

Za uporabo magnetnih nanodelcev v medicini, morajo le ti izpolniti številne kriterije. Nanodelci morajo biti biokompatibilni, netoksični, morajo imeti nizko proteinsko adsorpcijo, prav tako pa morajo po koncu terapije zapustiti telo brez večjih komplikacij [17]. Prav tako je za uporabo v biomedicini zaželeno, da so MNP superparamagnetni, kar pomeni, da v odsotnosti zunanega magnetnega polja magnetizacija izgine. To pomeni, da nimamo interakcij med magnetnimi dipoli. Kakršne koli interakcije bi lahko vodile v kopičenje nanodelcev, kar lahko povzroči številne zaplete (npr. nastajanje krvnih strdkov).

Če želimo doseči čim višjo temperaturo, mora biti magnetna saturacija čim višja, kar je močno povezano z velikostjo in porazdelitvijo nanodelcev: če povečamo velikost nanodelca, se njegov magnetni dipolni moment poveča, vendar pa moramo biti pozorni, saj je velikost nanodelca omejena s kritičnim volumnom  $V_c$ , nad katerim delec postane feromagnetni.

Za občutek o velikosti in porazdelitvi nanodelcev si oglejmo sliko 10a. Opravljena je bila z elektronskim mikroskopom, prikazuje pa nanodelce  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  in  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ , velikosti 6 nm, 12 nm in 14 nm. Vidimo, da je porazdelitev po velikosti majhna- imamo monodisperzne vzorce.

Slika 10

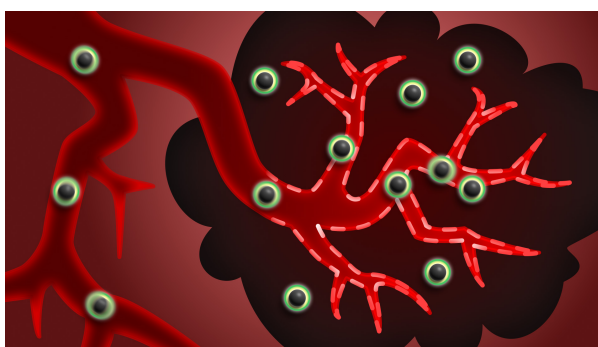


a Slika nanodelcev, opravljena z elektronskim mikroskopom. Na sliki A in B so  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanodelci, velikosti 6 nm in 12 nm, na sliki C so 14 nm  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  nanodelci, D pa predstavlja  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  nanodelce velikosti 14 nm. Povzeto po [18].

b TEM slika nanodelca maghemita obdanega z lupino silicijevega dioksida. Navpični puščici označujeta velikost jedra nanodelca, vodoravni pa hidrodinamski volumen, ki ga uporabimo v izračunih SAR. Povzeto po [19].

Po drugi strani pa želimo čim manjše nanodelce. Majhni delci namreč lažje prodrejo v težko dostopna tkiva tumorja, saj lahko potujejo po kapilarah, ki skrbijo za prekrvavljenost tumorja in tako poskrbijo za boljšo porazdelitev delcev znotraj tumorja, kar vodi v učinkovitejše pregrevanje.

Shematsko je to predstavljeno na sliki 11. Skozi poškodovane krvne žilice magnetni nanodelci lažje preidejo v tkivo tumorja. Ker so žile, ki obdajajo zdravo tkivo nepoškodovane, se nanodelci v zdravem tkivu ne nabirajo, zato so poškodbe zdravega tkiva pri nadaljni terapiji minimalne, zdravljenje pa uspešnejše.



Slika 11. Poškodovane krvne žilice, ki prepletajo tumor, omogočijo prehod nanodelcev v tkivo tumorja. Povzeto po [20].

Še ena uporabna lastnost MNP je, da jih lahko z različnimi tehnikami usmerimo na območje, ki ga želimo segreti. To storimo s funkcionalizacijo njihove površine. S tem zagotovimo, da se fizikalne in kemične lastnosti delca ne bodo spremenile, ko bo vstopil v tkivo. Prav tako lahko površino prevlečemo s posebnimi ligandi, ki bodo poskrbeli, da se bodo nanodelci vezali

na željene molekule v tkivu. To dosežemo tako, da delec prevlečemo z materiali, kot so različni polimeri, virusi, antitelesa (za prepoznavanje proteinov). Najbolj pogosta tehnika vstavitve MNP v telo je intravenozno z injekcijo. Na tem mestu se izkažejo MNP za zelo uporabne, saj jih lahko s pomočjo zunanega magnetnega polja vodimo po krovožilju do željene lokacije, kjer se potem vežejo na tkiva (v skladu s snovmi, ki smo jih nanесли na njegovo površino). Za aplikacijo v hipertermiji je zaželjeno, da MNP ostanejo na željenem mestu dovolj dolgo, da omogočijo več zaporednih terapij. To zagotovimo z moderacijo nanodelca in sicer delec obdamo z lupino, ki zagotovi, da se njegove fizikalne in kemijske lastnosti ohranijo. Kot primer si oglejmo sliko 10b, ki predstavlja TEM sliko  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , obdanega z lupino iz silicijevega dioksida  $\text{SiO}_2$ .

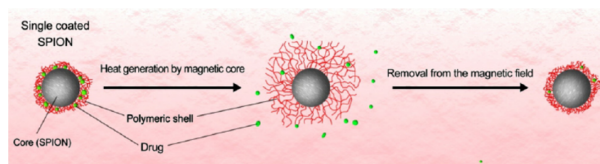
Modifikacija površine pa ne zagotovi samo zaščite delca, ampak tudi izboljša SAR (specifična stopnja absorpcije, glej spodaj). To je pri hipertermiji zelo pomembno, saj želimo s čim manjšo koncentracijo delcev doseči ustrezno temperaturo. Funkcionalizacija površine torej močno izboljša natančnost lociranja MNP in posledično bolj selektivno pregrevanje željenega tkiva.

Opravili so številne raziskave z različnimi magnetnimi nanomateriali [21], kot na primer: železnooksidni ( $\text{FeO}$ ) nanodelci, kovinski nanodelci ( $\text{Mn}$ ,  $\text{Fe}$ ,  $\text{Co}$ ,  $\text{Ni}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{Gd}$ ,  $\text{Mg}$ ) in njihovi oksidi. Najbolj znani so magnetni nanodelci ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), stabilizirani z različnimi ligandi (npr. dekstran). Obsežno kategorijo predstavljajo tudi MNP ki temeljijo na železu ( $\text{Fe}$ ), kot so kobaltov ferit ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ), manganov ferit ( $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ), nikeljev ferit ( $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ ), itd..

Kljub številnim možnostim, so MNP, ki temeljijo na železovem oksidu ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) najbolj uporabni, saj so netoksični, dobro biokompatibilni, prav tako pa jih telo lahko metabolizira in tvori hemoglobim in s tem zagotavlja homeostazo v celicah [2][21].

### 3.2 Pametni sistemi za multi-namensko uporabo

Pametne sisteme sestavlja magnetno jedro za ustvarjanje toplote in multi-stimuli občutljiva lupina (glej sliko 10b). Sistemi naj bi močno izboljšali zdravljenje. Zdravilo vnesemo v lupino delca in ga obdamo s prevleko, ki preprečuje neželjeno sprostitve zdravila (glej sliko 12). Ko delec dosega željeno mesto, se temperatura jedra povečuje, kar povzroči spremembe v strukturi, zaradi česar se lupina predre in zdravilo se izloči v okolico, v tem primeru v bolno tkivo. Prav tako lahko za prevleko ali lupino uporabimo drugačne, ne le toplotno občutljive materiale, ampak tudi pH občutljive snovi [4]. Tak sistem je zašeljen v kemoterapevtskih aplikacijah, kjer bi povezali sprostitve zdravil in magnetno hipertermijo (večja učinkovitost zdravila in manj invazivno za telo).



Slika 12. Shema delovanja multinamenskega sistema. Povzeto po [4].

#### 4. Specifična stopnja absorpcije

Pomembna količina, ki nam pove veliko o učinkovitosti procesa je specifična stopnja absorpcije [4] (SAR, *Specific Absorbtion Rate*). Z njo opišemo koliko elektromagnetne energije v enoti časa na enoto mase absorbira snov.

Disipacija toplote magnetnih nanodelcev je posledica zamika relaksacije delca glede na nihajoče zunanje magnetno polje. Povedano drugače, če je perioda nihanja polja krajša od karakterističnega časa relaksacije delca, delec ne more dovolj hitro slediti spremembam (pojavi se histereza), kar vodi v segrevanje okolice.

Segrevanje okolice je posledica magnetnih izgub (to lahko najlažje predstavimo s histerezno zanko, kjer površina pod grafom, oziroma integral  $BdH$  predstavlja magnetne izgube, zaradi katerih se MNP segrejejo in oddajajo toploto okolici).

Magnetne izgube so povezane s frekvenčno odvisnostjo relaksacije delcev [22]. Ker v izmeničnem zunanjem polju frekvence  $\omega$  magnetizacija vzorca ni v fazi z magnetnim poljem, lahko to opišemo s kompleksno susceptibilnostjo:  $\chi(\omega) = \chi'(\omega) + i\chi''(\omega)$ . Odvisnost določimo eksperimentalno z merjenjem spektra kompleksne susceptibilnosti  $\chi$ , kjer je imaginarni del susceptibilnosti  $\chi''$  povezan z magnetnimi izgubami. SAR zaradi magnetnih izgub opišemo kot

$$SAR(\omega, H) = \frac{1}{2\rho} \omega \mu_0 \chi_0 H_0^2 \frac{\omega \tau}{1 + \omega^2 \tau^2}, \quad (12)$$

kjer  $\chi_0$  predstavlja magnetno susceptibilnost sistema in jo opišemo kot  $\chi_0 = \mu_0 M_s^2 \frac{V}{k_b T}$ ,  $M_s$  predstavlja magnetizacijo nasičenja,  $\omega$  in  $H$  pa predstavljata frekvenco in amplitudo zunanjega magnetnega polja.

V eksperimentu [3] so uporabili ferrofluid, ki so ga sestavljali 3-15 nm  $Fe_2O_3$  nanodelci. Poskus so izvedli v izmeničnem magnetnem polju jakosti 6,8 kA/m in frekvenci 1,1 MHz. Izmerjene vrednosti SAR so se gibale med 6-370 mW na mg Fe. Za delce z največjim SAR so ugotovili, da bi se pri frekvenci polja 1 MHz in moči SAR 1 MW/m<sup>3</sup>, lahko temperatura tkiva povečala za 5°C/min, v primeru, da bi bila koncentracija delcev 1 mg Fe na cm<sup>3</sup> tkiva. Na podlagi rezultatov raziskave so ugotovili, da je k segrevanju tkiva najbolj prispevala Néelova relaksacija.

Iz enačbe 12 lahko razberemo, da ima SAR maksimum ob  $\omega\tau = 1$ , kar definiramo kot kritično frekvenco sistema [2].

Pod to kritično frekvenco,  $\omega\tau \ll 1$ , se enačba prepiše v

$$SAR_{\omega\tau} = \frac{1}{2\rho} \omega^2 \tau \mu_0 \chi_0 H^2. \quad (13)$$

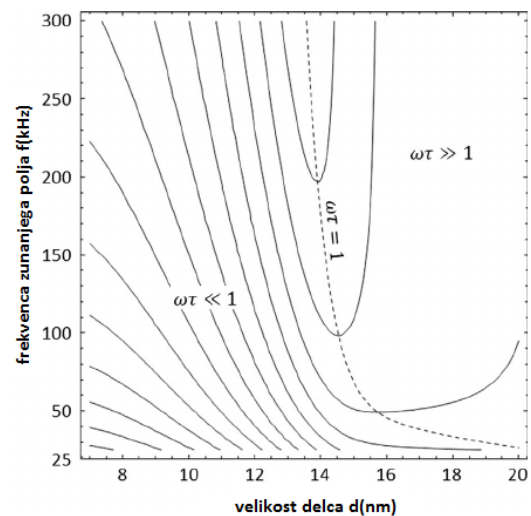
Izgube v tem primeru naraščajo s kvadratom frekvence in amplitude polja. Za frekvence višje od kritične,  $\omega\tau \gg 1$ , se enačba poenostavi v

$$SAR_{\omega\tau} = \frac{\mu_0 \chi_0 H^2}{2\tau \rho} \quad (14)$$

in SAR postane neodvisen od frekvence polja.

Slika 13 predstavlja SAR, izračunan z enačbo 12, v odvisnosti od velikosti delcev in jakosti magnetnega polja. Velikost delcev je omejena na monodomske delce, jakost polja pa na jakosti, ki jih uporabljamo v eksperimentih na živih tkivih. Kljub temu, da velikost delcev v enačbi 12 eksplicitno ne nastopa, je njena odvisnost zajeta v relaksacijskem času (glej enačbi 9 in 10). Iz slike lahko razberemo, da je za nanodelce velikosti 15 nm optimalna frekvenca okoli 70 kHz, za manjše delce pa ta strmo narašča.

Poznamo številne parametre, ki vplivajo na učinkovitost segrevanja, kot so fizične in magnetne lastnosti delca, kot tudi amplituda in frekvenca zunanega polja. Ogleдали si bomo vpliv faktorjev, ki imajo bistven vpliv.



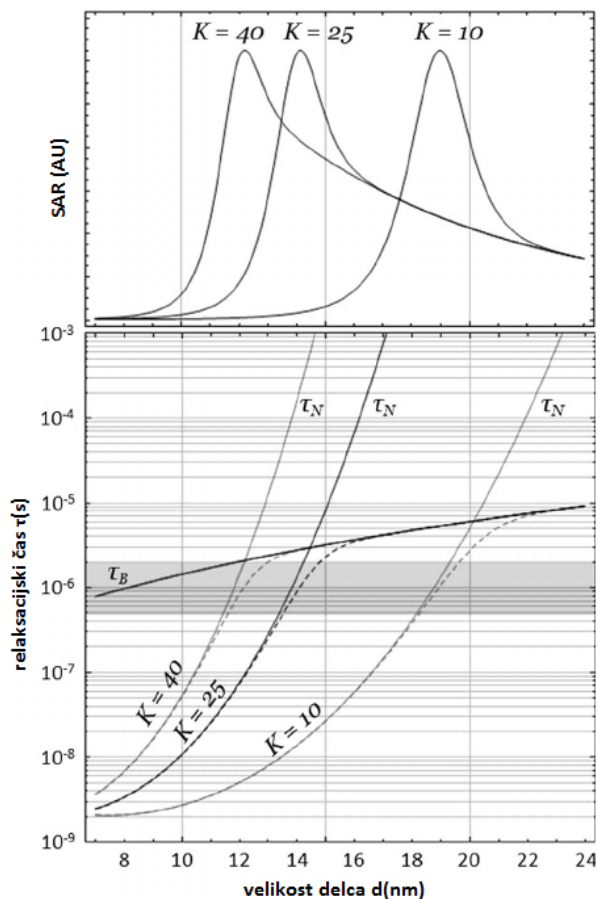
**Slika 13.** SAR za monodomske delce magnetita ( $K = 25\text{kJ/m}^3$ ,  $T = 310\text{K}$ ,  $\eta = 8,9 \cdot 10^{-4}\text{Pas}$ ). Vsaka linija predstavlja dvakratno povečanje SARA. Črtna črta predstavlja  $\omega\tau = 1$ , kjer je SAR maksimalen. Povzeto po [2].

#### 4.1 Izbira optimalnih magnetnih nanodelcev

Pri izbiri nanodelcev se odločamo glede na njihovo velikost in magnetno anizotropijo. Oba vplivata na relaksacijske čase in posledično na SAR.

Poznamo tri primarne mehanizme segrevanja magnetnih nanodelcev: histerezne izgube ter Brownova in Néelova relaksacija. Kateri mehanizem prevlada je močno odvisno od velikosti delca. Histerezne izgube dominirajo za večje delce ( $>100\text{ nm}$ ). Ti delci niso več monodomski in zato tudi ne superparamagnetni ampak feromagnetni, zato lahko govorimo o običajnih histereznih izgubah, ki jih srečamo v feromagnetnih materialih. Ti delci so preveliki za klinično uporabo [22], saj jih je težko vstaviti in razporediti po tumorju. Prav tako lahko večji delci v telesu sprožijo bakterijski obrambni mehanizem.

Histerezne izgube so znatne tudi za delce, večje od njihovega kritičnega volumna, ki je, za na primer magnetit, pri velikosti približno 15 nm. Pod to mejo postanejo delci superparamagnetni, histerezne izgube postanejo zanemarljive, kot primarni mehanizem pregrevanja pa prevladata Néelova in Brownova relaksacija. V splošnem je Brownova relaksacija pomembnejša za večje delce, Néelova pa za manjše. Kje se zgodi prehod je močno odvisno od anizotropne konstante delca in tudi od temperature, a ta je pri poskusih v biomedicini pretežno omejena na sobno temperaturo. To je razvidno iz slike 14. Opazimo, da za delce z visoko anizotropijo ( $K = 40\text{kJ/m}^3$ ) Brownova relaksacija prevlada pri 13 nm, medtem ko za delce z majhno anizotropijo ( $K = 10\text{kJ/m}^3$ ) prevlada šele pri 20 nm.

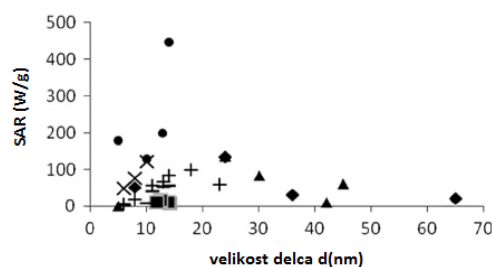


**Slika 14.** Vpliv anizotropije na relaksacijski čas in SAR, za železo-oksidsne delce s konstanto anizotropije  $K=40$ , 25 in  $10 \text{ kJ/m}^3$ . Povzeto po [2].

Ne pozabimo, da je SAR močno odvisen tudi od frekvence polja. Če upoštevamo maksimalen SAR ( $\omega\tau = 1$ ) in tipične Brownove relaksacijske čase ( $10^{-6} \text{ s}$ ) in frekvence polja (100-300 kHz), dobimo mejo, kjer prevlada Néelova relaksacija pri 15 nm in manj. Upoštevati moramo še, da Néelov relaksacijski mehanizem zahteva, da je energija magnetne anizotropije dosti večja od termične energije. Za konstanto anizotropije  $K = 25 \text{ kJ/m}^3$  je ta pogoj izpolnjen za delce, ki so večji od 7 nm. Néelova relaksacija torej prevlada za delce, velikosti med 7 in 15 nm. Znotraj tega območja je Néelova relaksacija eksponentno odvisna od volumna delca, tako da je SAR zelo občutljiv na majhne spremembe v velikosti.

Opravljenе so bile številne raziskave [2], katere velikosti nanodelcev so najbolj ustrezne z vidika toplotnih izgub. Raziskave so bile opravljene z železo-oksidsnimi nanodelci pri različnih frekvencah in amplitudah magnetnega polja. Rezultate raziskave prikazuje slika 15. Vidimo, da se velikosti delcev, ki ustrezajo največjemu SAR, gibljejo nekje med 10 nm in 20 nm (ostrega vrha ne opazimo, ker so bile raziskave opravljene v različnih pogojih, tako da z medsebojno primerjavo ne moremo določiti optimalne velikosti delca).

Absolutno simetrični delci nimajo preferenčne orientacije magnetnega momenta, vendar v naravi takih delcev ne najdemo. Vsi realni delci vsebujejo anizotropijo [2], zaradi katere obstaja



**Slika 15.** Rezultati sedmih raziskav odvisnosti SAR od velikosti nanodelca. Velikosti nanodelcev, ki jim ustreza največji SAR se gibljejo med 10nm in 20 nm. Povzeto po [2].

orientacija, ki ji ustreza minimalna energija. Energija magnetne anizotropije  $KV$ , se nanaša na energijsko bariero, povezano z rotacijo magnetnega momenta stran od te preferenčne lege. Bariera pravzaprav omogoča Brownovo rotacijo. Če je bariera dovolj visoka, lahko z zunanjim poljem zarotiramo celoten delec. Anizotropija ima najpomembnejši učinek za Néelovo relaksacijo. Višina bariere nastopa v eksponentnem členu relaksacijskega časa in tako bistveno vpliva na SAR. Če torej želimo magnetne nanodelce uporabiti pri magnetni hipertermiji, moramo natančno določiti magnetno anizotropijo delcev.

V splošnem poznamo dve vrsti magnetne anizotropije: kristalinično in anizotropijo oblike. Kristalinična anizotropija izhaja iz orientacije magnetnega momenta v smeri neke preferenčne osi. Če želimo delec izmakniti iz te lege, moramo sistemu dovesti energijo. Ker delci niso nikoli popolnoma sferični imamo tudi anizotropijo, ki jo posledica nesferične oblike delca. Anizotropija vodi v neko preferenčno orientacijo dipolov v smeri osi ne-sferičnega delca. V tem primeru je anizotropija površinski efekt, saj so dipoli ob nesimetričnem delcu orientirani v neki smeri glede na površino delca in bi bilo potrebno za doseg drugačne orientacije dovesti energijo. Doprinos anizotropije oblike k celotni anizotropiji delca je težko natančno odločiti, saj je obliko delcev težko natančno določiti, prav tako pa se tudi delci znotraj vzorca nekoliko razlikujejo med seboj (magnetna anizotropija tako variira med 10 in  $41\text{kJ/m}^3$ ). Anizotropija sicer ne variira močno, vendar zaradi eksponentne odvisnosti tudi najmanjše spremembe močno vplivajo na SAR. Če povečamo anizotropijo, vplivamo na energijsko bariero, ki se s tem poveča. Posledično postane Néelova relaksacija manj verjetna in prevlada Brownova relaksacija. Kljub temu lahko za sisteme, ki preferirajo Néelovo relaksacijo, spremembe anizotropije kompenziramo z volumnom delcev, vendar kljub temu ostaja anizotropija velik problem pri zagotavljanju ustreznega SAR.

## Zaključek

V članku je predstavljena metoda magnetne hipertermije superparamagnetnih nanodelcev. Fizikalno ozadje te predstavljajo magnetne izgube nanodelcev, ki so posledica Néelove in Brownove relaksacije. Zaradi izmeničnega zunanjega polja magnetni moment (Néelova relaksacija) ali pa celoten delec (Brownova relaksacija) spreminja orientacijo, kar ob primerni izbiri frekvence zunanjega polja privede do segrevanja nanodelca. Z magnetnimi izgubami nanodelcev, lociranih v bolnem tkivu, dosežemo lokalno povišanje temperature (poskusi na miših so pokazali dvig temperature tudi do  $66^\circ\text{C}$  [20]). To vodi v selektivno uničenje rakavih celic ali pa vsaj v oslabitev rakave tvorbe, s čimer le ta postane bolj občutljiva za nadaljne zdravljenje.

Najbolj pogosto uporabljeni nanodelci so magnetiti ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). Pri izbiri primernih nanodelcev moramo biti pozorni na njihovo velikost, biokompatibilnost, netoksičnost in visoko stopnjo absorpcije. Opravljene so bile številne raziskave na živalih, pojavljajo pa se tudi klinične raziskave predvsem možganskih tumorjev [3], [4], katerih rezultati kažejo na dobro učinkovitost zdravljenja, zato magnetna hipertermija velja za zelo obetajočo metodo zdravljenja rakavih obolenj.

## Zahvala

Za pomoč in nasvete pri pisanju bi se rada zahvalila mentorju prof. dr. Denisu Arčonu.

## LITERATURA

- [1] *Osnovna dejstva o raku*, [citirano 20.4.2016], dostopno na: [http://www.onko-i.si/za/\\_javnost/\\_in/\\_bolnike/osnovna\\_dejstva\\_o\\_raku/](http://www.onko-i.si/za/_javnost/_in/_bolnike/osnovna_dejstva_o_raku/).
- [2] Alison E. Deatsch in Benjamin A. Evans, *Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia*, Journal of Magnetism and Magnetic Materials **354** (2014), 163–172.
- [3] Giustini AJ, Petryk AA, Cassim SM, Tate JA, Baker I, Hoopes PJ, *Magnetic nanoparticle hyperthermia in cancer treatment*, Nano LIFE **01** (2010), 17–32.
- [4] Sophie Laurent, Silvio Dutz, Urs O. Hafeli, Morteza Mahmoudi, *Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles*, Advances in Colloid and Interface Science **166** (2011), 8–23.
- [5] *Magnetic Susceptibilities of Paramagnetic and Diamagnetic Materials at 20° C*, [citirano 15.5.2016], dostopno na: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/tables/magprop.html>
- [6] Martin Čopič, *Magnetne lastnosti snovi*, [citirano 20.4.2016], dostopno na: <http://fiz.fmf.uni-lj.si/~tine/magnetne.pdf>
- [7] *Langevin's Equations for Magnetization in Classical Fluid*, [citirano 20.4.2016], dostopno na: <http://physics-ref.blogspot.si/2012/12/langevins-equations-for-magnetization.html>.
- [8] *Magnetism*, [citirano 15.5.2016], dostopno na: <http://emagnetism.tripod.com/id11.html>.
- [9] *Domain Theory*, [citirano 20.4.2016], dostopno na: [http://www.irm.umn.edu/hg2m/hg2m\\_d/hg2m\\_d.html](http://www.irm.umn.edu/hg2m/hg2m_d/hg2m_d.html).
- [10] Richard D. James, *Materials science: Magnetic alloys break the rules*, Nature **521** (2015), 298–299.
- [11] *Coercivity*, [citirano 15.5.2016], dostopno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Coercivity>
- [12] Blaney Lee, *Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): Properties, Synthesis, and Applications*, The Lehigh Review **15** (2007), 33–81.
- [13] *Superparamagnetism*, [citirano 15.5.2016], dostopno na: <http://mriquestions.com/superparamagnetism.html>.
- [14] *Superparamagnetism*, [citirano 20.4.2016], dostopno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Superparamagnetism>
- [15] Shalini Rajput, Charles U. Pittman in Dinesh Mohan, *Magnetic magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticle synthesis and applications for lead (Pb<sup>2+</sup>) and chromium (Cr<sup>6+</sup>) removal from water*, Journal of Colloid and Interface Science **468** (2016), 334–346.
- [16] J. Golob, *Hipertermija in obsevanje*, Glasilo društva radioloških inženirjev Slovenije in zbornice radioloških inženirjev Slovenije **26** (2009), 8–11.
- [17] Manuel Bañobre-López, Antonio Teijeiro in Jose Rivas, *Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment*, Reports of Practical Oncology and Radiotherapy **18** (2013), 397–400.
- [18] Li L, Jiang W, Luo K, Song H, Lan F, Wu Y, Gu Z., *Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles as MRI contrast agents for Non-invasive Stem Cell Labeling and Tracking*, Theranostics **3** (2013), 595–615.
- [19] *Magnetic nanoparticles*, [citirano 15.5.2016], dostopno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic\\_nanoparticles](https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_nanoparticles).
- [20] Huang HS, Hainfeld JF, *Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia*, International Journal of Nanomedicine **8** (2013), 2521–2532.
- [21] Challa S.S.R. Kumar in Faruq Mohammad, *Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery*, Advanced Drug Delivery Reviews **63** (2011), 789–808.
- [22] Rudolf Hergt, Silvio Dutz, Robert Mueller, Matthias Zeisberger, *Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy*, J. Phys.: Condens. Matter **18** (2006), S2919–S2939 .
- [23] J. Strnad, *Fizika, 2. del, Električna/Optika*, DMFA - založništvo, Ljubljana, (2005).
- [24] Atkinson WJ, Brezovich IA, Chakraborty DP, *Usable Frequencies in Hyperthermia with Thermal Seeds*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering **31** (1984), 70–75.