МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет електроніки та інформаційних технологій

Кафедра електроніки, загальної та
прикладної фізики

Кваліфікаційна робота магістра

МАГНІТНА ГІПЕРТЕРМІЯ: ФІЗИЧНІ ПРИНЦИПИ ТА ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ

Спеціальність 171 Електроніка

Здобувач вищої освіти гр. ЕП.м-12 Репетько О.Є.

Керівник
д.ф.-м.н., професор Денисов С.І.

Завідувач кафедри ЕЗПФ
д.ф.-м. н., професор Проценко І. Ю.

Суми 2022

РЕФЕРАТ

Метою даної кваліфікаційної роботи є вивчення основних фізичних принципів і шляхів реалізації магнітної гіпертермії – нового методу лікування онкологічних захворювань, який полягає у локальному підвищенні температури уражених органів до необхідного рівня.

Під час виконання роботи було використано рівняння Ландау-Ліфшиця в декартових і сферичних координатах для визначення магнітної енергії, шо втрачається в одній наночастинці за одну секунду, і потужності втрат енергії в одиниці об’єму магнітної суспензії. Ці розрахунки важливі з точки зору створення мікроелектронних приладів для використання в магнітній гіпертермії (приладів для візуалізації однодоменних наночастинок і приладів для визначення та зміни їх температури).

Обсяг роботи складає 32 сторінок, кількість рисунків 13, використаних літературних джерел 23.

Перелік ключових слів: МАГНІТНА ГІПЕРТЕРМІЯ, ОДНОДОМЕННІ НАНОЧАСТИНКИ, ЗМІННЕ МАГНІТНЕ ПОЛЕ, ВТРАТИ МАГНІТНОЇ ЕНЕРГІЇ.

ЗМІСТ

ВСТУП……4

РОЗДІЛ 1. ФІЗИЧНІ ПРИНЦИПИ МАГНІТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ.....5

1.1. Гіпертермія……..…….....5

1.2. Термічні властивості наночастинок……..…….8

1.3. Магнітна сепарація……..……..12

1.4. Магнітна система цільової доставки ліків…….……..……...14

РОЗДІЛ 2. ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ МАГНІТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ…..….18

2.1. Фізика магнетизму……..18

2.2. Магнітна рідина……...23

2.3. Зовнішнє магнітне поле……..24

2.4. Доставка глибоко всередину тіла……..24

РОЗДІЛ 3. ДИСИПАЦІЯ ЕНЕРГІЇ В ОДНОДОМЕННИХ НАНОЧАСТИНКАХ……...25

3.1. Перетворення енергії дисипації за допомогою рівняння Ландау-Ліфшиця ……...…..…….……...25

ВИСНОВКИ……..29

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….30

ВСТУП

Впровадження напівпровідникових (діодних) лазерів стало виключно важливою подією в клінічній практиці, оскільки ці лазери за достатньої потужності випромінювання характеризуються портативністю, живленням від звичайної побутової електромережі, повітряним охолодженням. Попередні експериментальні дослідження, за порівняльною оцінкою взаємовідносин випромінювання неодимового і напівпровідникового лазерів з біотканинами показало, що поряд з багатьма однотипними ефектами, використання напівпровідникового лазера з довжиною хвилі випромінювання 810 нм має ряд особливостей, серед яких найбільш істотними є менша зона вапоризації. світловода. Разом з тим, випромінювання діодного лазера супроводжується більшою за обсягом зоною гіпертермії тканин, що згодом призводить до теплового некрозу пухлини. Однією з переваг лазерної селективної гіпертермії перед традиційними методами гіпертермії є можливість досягнення нагріву в заданому об'ємі і конфігурації пухлини [2].

Магнітна гіпертермія - це методика щодо підвищення температури тіла, коли тіло отримує або виробляє більше тепла, ніж віддає. Робота магнітної гіпертермії заснована на факті, що ракові пухлини є більш вразливі до дії тепла, ніж здорові тканини організму. Встановлено, що нагрівання до температур 42-45 °C підвищує чутливість уражених клітин при застосуванні хіміотерапії або радіотерапії. При цьому дози ліків або опромінення можна значно зменшити, що значно зменшує побічні ефекти. Крім цього, при нагріванні до 46-50 ° C можна повністю зруйнувати ракові клітини.

Мета роботи полягала у вивченні основних фізичних принципів і шляхів реалізації магнітної гіпертермії.

РОЗДІЛ 1
ФІЗИЧНІ ПРИНЦИПИ МАГНІТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ

1.1 Гіпертермія

Магнітна гіпертермія має три етапи застосування: перший - введення магнітної рідини в місце пухлини; другий - розігрів наночастинок в змінному магнітному полі; третій - застосування хіміотерапії або радіотерапії при досягненні та підтримці температури 42-45 ° С, подальше нагрівання тканин до температур руйнування ракових клітин, 46-50 ° С. Таким чином, магнітні наночастинки відіграють роль індукторів тепла, які локально нагрівають навколишнє середовище (пухлину) до необхідної температури для забезпечення лікувального ефекту. [3]

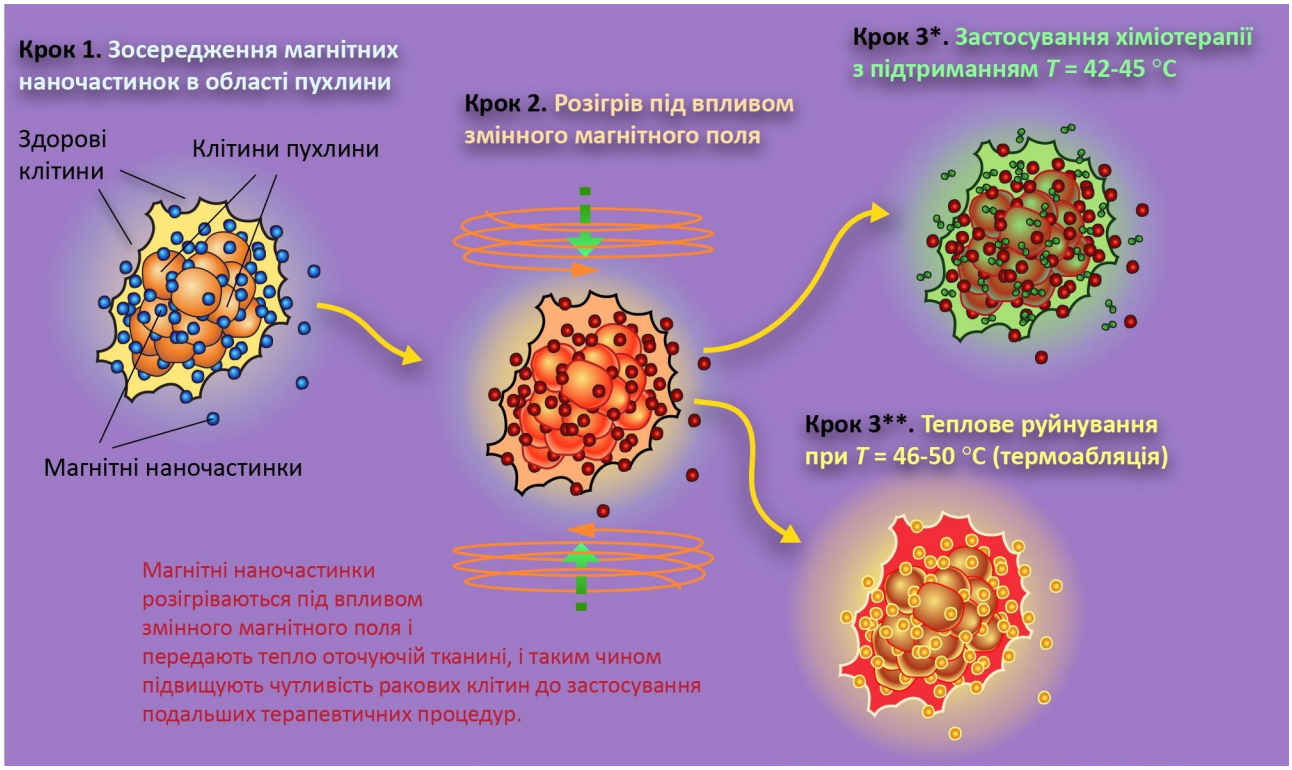

Рис. 1.1. Принцип роботи магнітної гіпертермії крок за кроком. [17]

Температура - основний параметр усіх термічних лазерних взаємодій із тканинами. Тому підвищення температури виникає внаслідок переходу енергії світлового фотона в кінетичну енергію. Іншими словами, теплові ефекти мають своє походження від об’ємного поглинання лазерного світла. У біологічній тканині поглинання відбувається в основному за рахунок наявності вільних молекул води, білків, пігментів та інших макромолекул [4].

До сьогодні лише довжини хвиль близько 810 і 980 нм найбільше використовувалися в оральній хірургії, але останнім часом було запропоновано більше різних лазерів. [1]

Експериментально встановлено, що цитотоксичний ефект, зумовлений термічною інактивацією протеїнів та ушкодженням цитоплазматичних мембран, розвивається у температурному критичному інтервалі 42,5-43^{o}C. Порушення кровотоку в твердих пухлинах та хронічна гіпоксія значно підвищують термочутливість пухлинних клітин і вже при температурі 43,5^{o}C, до якої толерантні нормальні тканини, відбуваються незворотні пошкодження клітин пухлини.

Гіпертермія визначається як підвищення температури тіла до 39-45 ◦C. Існує чотири типи гіпотермії: лихоманка, гіпертермія, пов’язана з рухами, гіпертермія з недостатнім температурним дренажем і патологічна гіпертермія або гіпертермія, спричинена прийомом ліків. Здорові соматичні клітини людини, за винятком нейронів, можуть виживати при температурі 44 ◦C не менше 1 години. Таким чином, гіпертермія не пошкоджує здорові тканини, якщо температура не перевищує вищевказане значення. З іншого боку, гіпертермія в діапазоні температур 45–50 ◦C викликає термічну абляцію, тобто некроз через дегідратацію, денатурацію білка та пошкодження клітинної мембрани. Хоча гіпертермія може бути небезпечною для організму, вона може мати клінічне застосування, особливо якщо вона спрямована проти конкретних клітин або тканин. Лікувальна гіпертермія класифікується залежно від розміру

ділянки, де підвищується температура. Таким чином, гіпертермія поділяється на локально-регіональну і гіпертермію всього тіла.

Підвищення температури в обмеженій частині тіла дозволяє максимізувати терапевтичний ефект у відповідних частинах тіла, мінімізуючи небажані ефекти нагрівання в інших областях тіла. Існує кілька можливих терапевтичних методів збільшення температура в конкретному фрагменті тіла. Одним з них є магнітна гіпертермія. У методі змінне магнітне поле створює електромагнітне випромінювання. Ця енергія поглинається суперпарамагнітними наночастинками оксиду заліза і перетворюється на теплову енергію. В результаті нагріваються навколишні тканини. Подібним методом підвищення температури тіла є фототермічний. Тут замість змінного магнітного поля в якості джерела електромагнітного випромінювання використовується лазер.

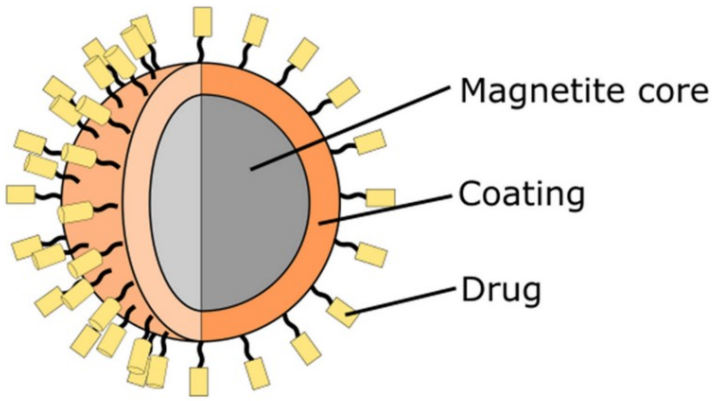

Рис. 1.2 Схематичне зображення терапевтичної наночастинки на основі магнетиту. У типових наночастинках серцевина складається з магнетиту, яка покрита спеціальною речовиною. На поверхні додається лікувальне навантаження [6].

Тому підвищення температури, спричинене лазером, може бути більш ефективним методом досягнення бажаної температури, ніж магнітно-індукована гіпертермія. Перш за все, світло з частково прозорими тканинами зменшило б

головний недолік індукованої магнітним полем гіпертермії, тобто низьке проникнення в тканини. Фототермія і магнітна гіпертермія інтенсивно вивчалися як потенційні засоби лікування раку [5].

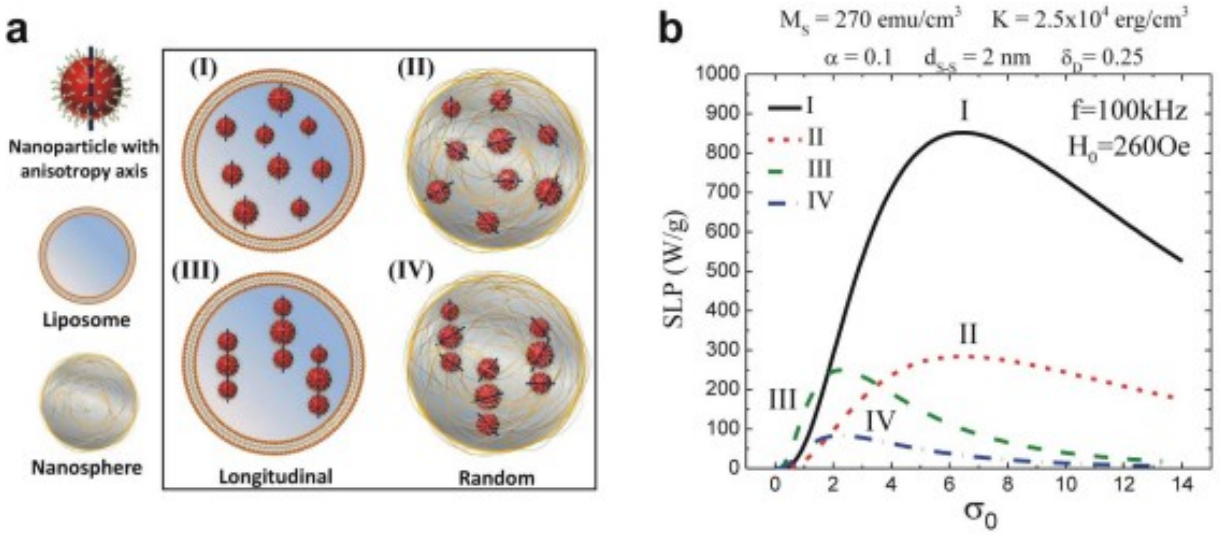

Рис. 1.3. Магнітна гіпертермія окремих наночастинок. (a) Розташування наночастинок всередині структур I: невзаємодіючий поздовжній випадок, II: невзаємодіючі випадкові осі, III: ланцюговий поздовжній випадок і IV: конфігурація ланцюгових випадкових осей. (b) SLP як функція безрозмірного члена анізотропії для різних структур наночастинок [14]

1.2 Термічні властивості наночастинок

Нагрівальні властивості медіатора тепла впливають різні параметри магнітних наночастинок, такі як константа магнітної анізотропії (K), об’єм наночастинок (V) і насичення намагніченості наночастинок (M_S), які додатково залежать від розміру, форми , і склад магнітних наноматеріалів. Зі збільшенням розміру наночастинок насиченість намагніченості пропорційно збільшується до певного значення. Таким чином, монодисперсні наночастинки великого розміру мають високу намагніченість, що підвищує теплоємність наночастинок. Тому

магнітні наночастинки, такі як оксид заліза, розміром менше 7 нм демонструють низьку питому швидкість поглинання, у той час як магнітні наночастинки розміром у діапазоні 14–16 нм мають більш високу питому швидкість поглинання, що є набагато кращим у створенні достатнього тепла для ефективної терапії гіпертермією без значних побічних ефектів. Розгляд форми наночастинок також важливий для ефективного теплогенерування. Магнітні наночастинки, що містять поверхневі грані з меншою енергією, мають меншу магнітну анізотропію та вищу насиченість намагніченості.

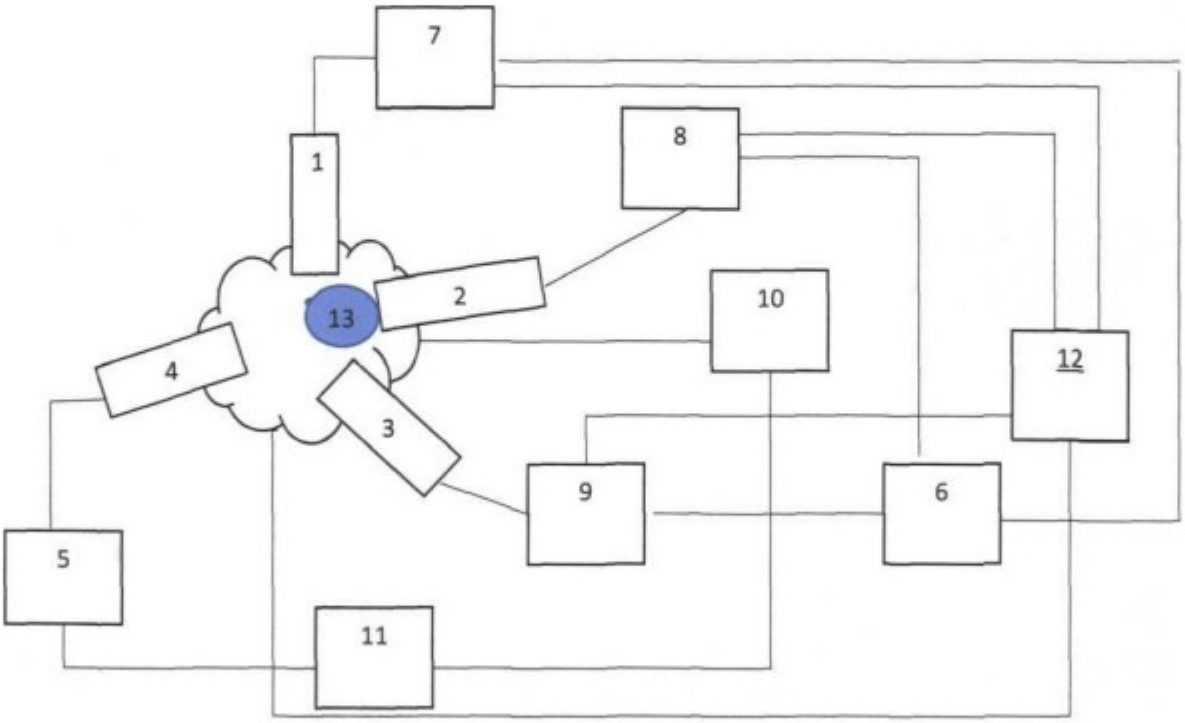

Рис. 1.4. Схема пристрою, за допомогою якого реалізується магнітна гіпертермія.1, 2, 3 - постійні магніти; 4 - індукційна котушка; 5 - джерело змінного стуму; 6 - джерело постійного струму; 7, 8, 9 - система наведення; 10 - пристрій, що фіксує значення температури; 11 - система керування джерелом змінного стуму; 12 - пристрій, що реєструє величину магнітного поля; 13 - умовне зображення пухлини. [20]

Таким чином, ці наночастинки продемонстрували вищу ефективність нагріву. Наприклад, сферичні наночастинки оксиду заліза мають нижчу питому швидкість поглинання порівняно з кубічними наночастинками з еквівалентним об'ємом. Магнетизм наночастинок також контролюється шляхом оптимізації їх хімічного складу. Легування феритових наночастинок іонами металу широко використовується для збільшення значення насичення намагніченості, що призводить до покращення питомої швидкості поглинання. Наприклад, наночастинки оксиду заліза, леговані цинком та/або марганцем, показали в чотири рази вищу питому швидкість поглинання порівняно з комерційними наночастинками оксиду заліза [6].

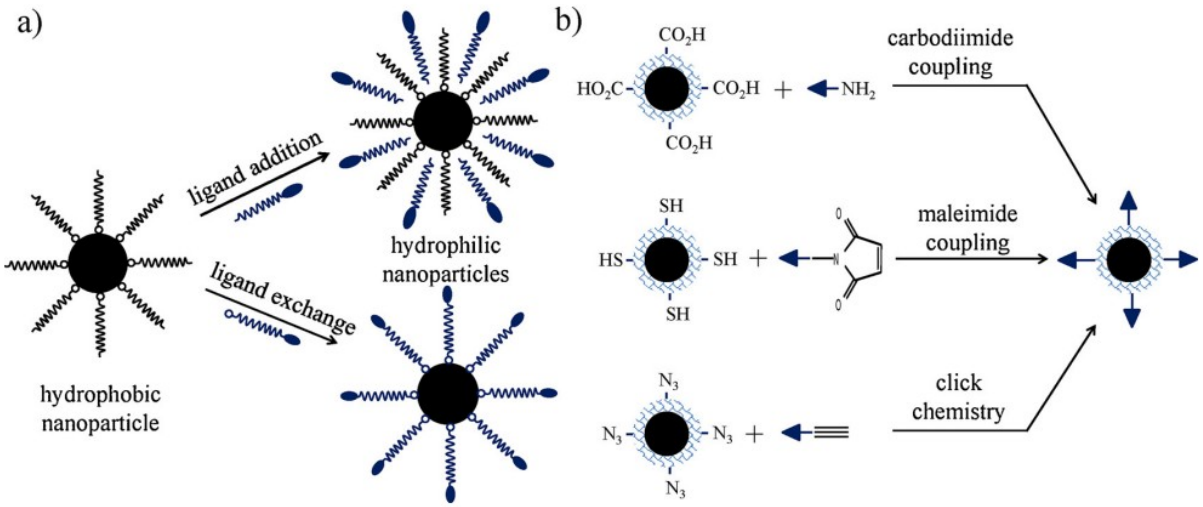

Рис. 1.5. Схематичне представлення а) підходів модифікації поверхні гідрофобних магнітних наночастинок, покритих гідрофобними лігандами за допомогою методу додавання лігандів з використанням амфіфільних лігандів та методу обміну лігандів з використанням гідрофільних лігандів, відповідно, для синтезу гідрофільних наночастинок та б) різних стратегій ковалентної біокон’югації для виготовлення біофункціональних магнітних наночастинок. [6]

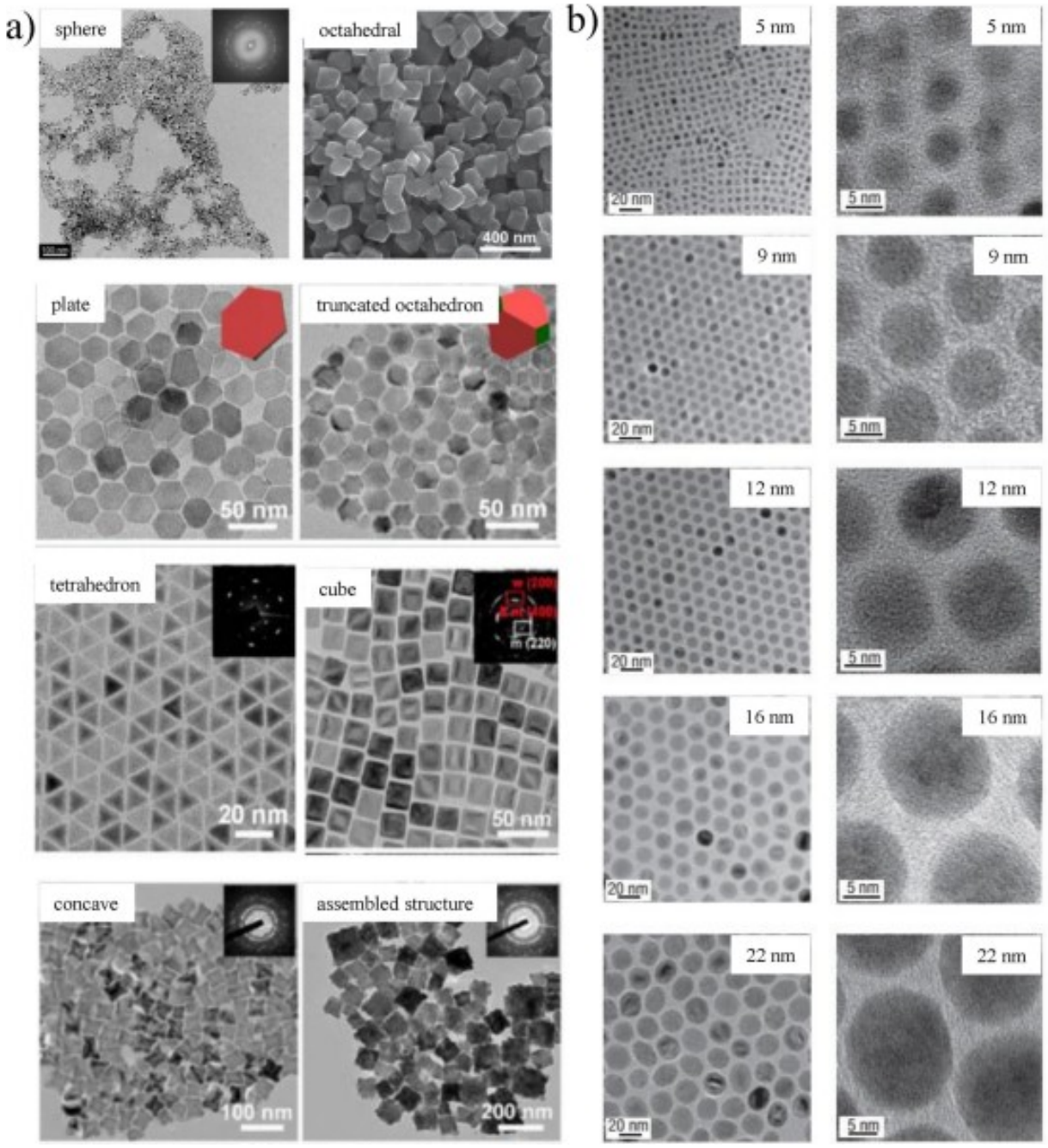

Рис. 1.6. Електронно-мікроскопічні зображення синтезованих магнітних наночастинок оксиду заліза різної форми (а) і розмірів (б). Наносферу та октаедричну форму отримано методом кореципітації та сольвотермічним методом відповідно. Наноструктури анізотропної форми, такі як пластина, усічений октаедр, тетраедр, куб, увігнута та зібрана структура, були отримані шляхом термічного розкладання олеату заліза в присутності олеату натрію.

Нанокристали різних розмірів у діапазоні 5–22 нм були синтезовані шляхом термічне розкладання олеату заліза з використанням різних розчинників. [6]

1.3 Магнітна сепарація

Сепарація клітин (див., наприклад, [16]) є критично важливим кроком у таких різноманітних біологічних і біомедичних дослідженнях, як біологічне виявлення, тестування ліків, тканинна інженерія, клітинна терапія та клінічна діагностика. Виділення клітинної популяції з гетерогенного зразка дозволяє ідентифікувати, вивчати та аналізувати конкретні типи клітин, одночасно зменшуючи забруднення іншими. При виборі стратегії розділення клітин необхідно враховувати багато критеріїв, залежно від застосування та його вимог і обмежень щодо продуктивності, чистоти, життєздатності відновлених клітин, виходу, маркування, простоти використання, вартості та часу обробки. Наприклад, мінімізація втрати клітин і максимізація ефективності очищення клітин часто є ключовими аспектами клітинної терапії, де консистенція ізольованої популяції клітин є важливою для забезпечення адаптованої трансплантації клітин. Незважаючи на різноманітність уже існуючих підходів до очищення клітин, постійно зростає попит на розробку роздільних пристроїв із покращеною продуктивністю, здатних обробляти великі об’єми зразків, забезпечуючи при цьому точний підвідбір потенційно рідкісних популяцій цільових клітин.

Магнітно-активоване сортування клітин і флуоресцентно-активоване сортування клітин є одними з найбільш широко використовуваних підходів.

Існує багато альтернатив флуоресцентному сортуванню і магнітному сортуванню для розділення клітин, які використовують інші підходи і які досягли різних стадій технічної зрілості. Зокрема, постійна потреба в інтеграції більшої кількості функцій і покращенні продуктивності призвело до розробки

різноманітних мікрофлюїдних інструментів, які використовують різні механізми сортування та використовують різні фенотипові властивості клітин.

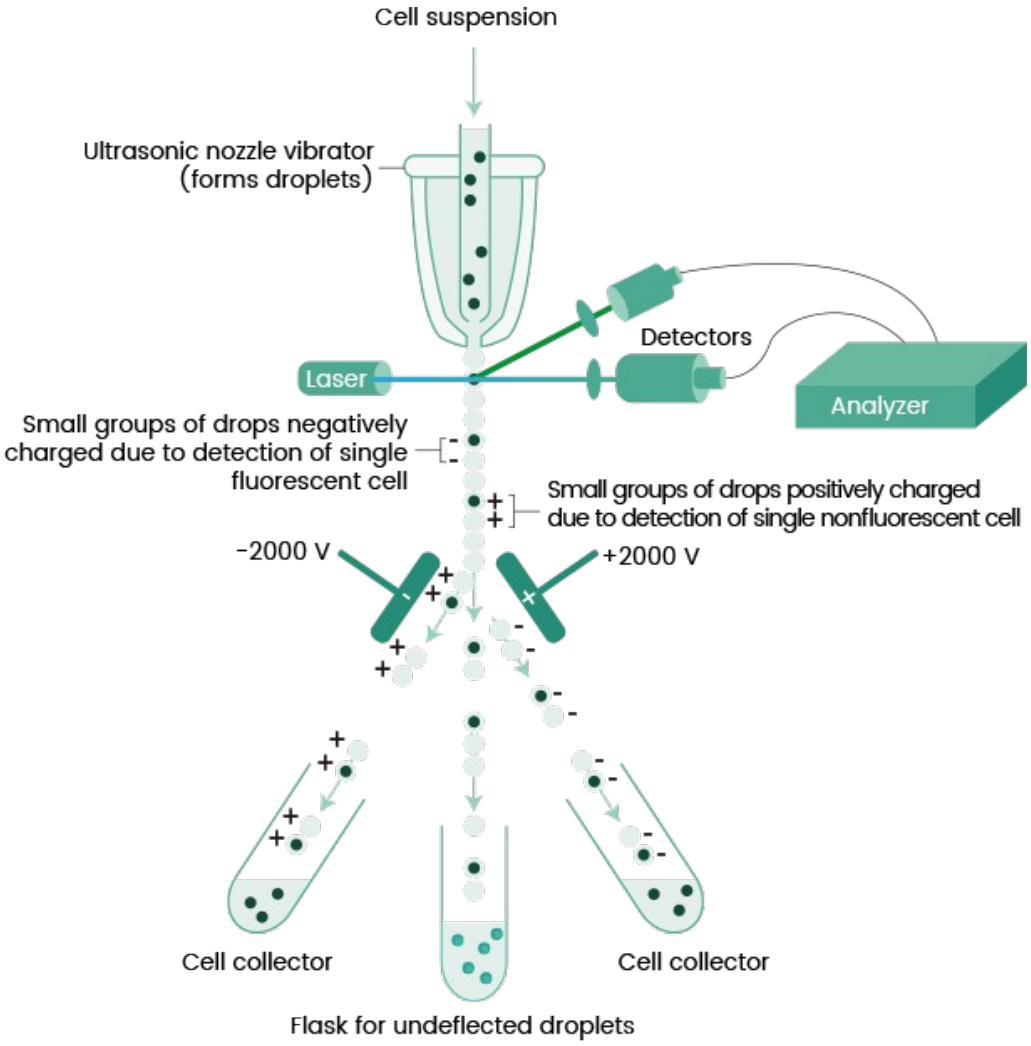

Рис. 1.7. Приклад сортувальника клітин, що активується флуоресценцією. [22]

Робота в мікромасштабі дозволяє посилити ефекти активації, коли задіяні сили залежать від градієнта поля, завдяки сприятливим законам масштабування, як у випадку з методами активного розділення, такими як діелектрофорез, акустофорез, оптичне захоплення та магнітофорез. Пасивні методи поділу переважно використовують відмінності у розмірі та формі клітин. Незважаючи на свою простоту, вони пропонують меншу гнучкість, ніж активні методи, які

використовують більше критеріїв розділення. Порівняно з іншими активними методами, такими як діелектрофорез або акустофорез, методи, що ґрунтуються на магнітній силі, мають низку переваг, у тому числі вищу мобільність, відсутність нагрівання, потенційно шкідливого для клітин, незалежно від іонної сили, і високу вибірковість, яку надає магнітне мічення клітин. коли потрібно. Крім того, магнітні поля можуть проникати через немагнітні матеріали, такі як пластик або скло, які зазвичай використовуються в експериментах із розділення клітин. Крім того, мініатюрні рішення, засновані на магнетизмі, можуть бути побудовані на основі існуючих протоколів і реагентів, уже розроблених для магнітного сортування, і в той же час можуть бути застосовані до набагато менших об’ємів суспензії.

1.4. Магнітна система цільової доставки ліків

Потенціал використання магнітних наночастинок у біомедичних цілях завдяки їхній низькій/відсутності токсичності та біосумісності привернув наукову спільноту. Звичайні хіміотерапевтичні сполуки транспортувалися та розподілялися в організмі неспецифічно, таким чином невимушено впливаючи як на нормальні здорові клітини, так і на швидко проліферуючі ракові клітини. Високі дози ліків необхідні, щоб гарантувати, що значна кількість ліків досягла ураженої ділянки, що, швидше за все, спричинить побічні ефекти. Магнітні наночастинки пропонують привабливу альтернативу як носії ліків, оскільки звичайним хіміотерапевтичним агентам бракує цільової специфічності. Хоча магнітні наночастинки традиційно використовувалися для візуалізації захворювань за допомогою пасивного націлювання. Нещодавні дослідження та розробки вже надали можливість для магнітних наночастинок у цільовій доставці ліків та мультимодальній візуалізації.

У доставці ліків є три основні цілі: націлення препарату на потрібну ділянку, зменшення побічних ефектів препарату на навколишні органи чи тканини та контроль вивільнення препарату, щоб уникнути класичного циклу передозування/недозування. Магнітні наночастинки надали модель для досягнення цих цілей. Таким чином, покриття поверхні магнітних наночастинок було оптимізовано для контролю завантаження ліків, доставки та вивільнення ліків у бажаному полі. Метою поверхневого покриття, окрім зниження токсичності та покращення біосумісності, є надання магнітними наночастинками функціональних груп, щоб вони були більш придатними для комбінування ліків.

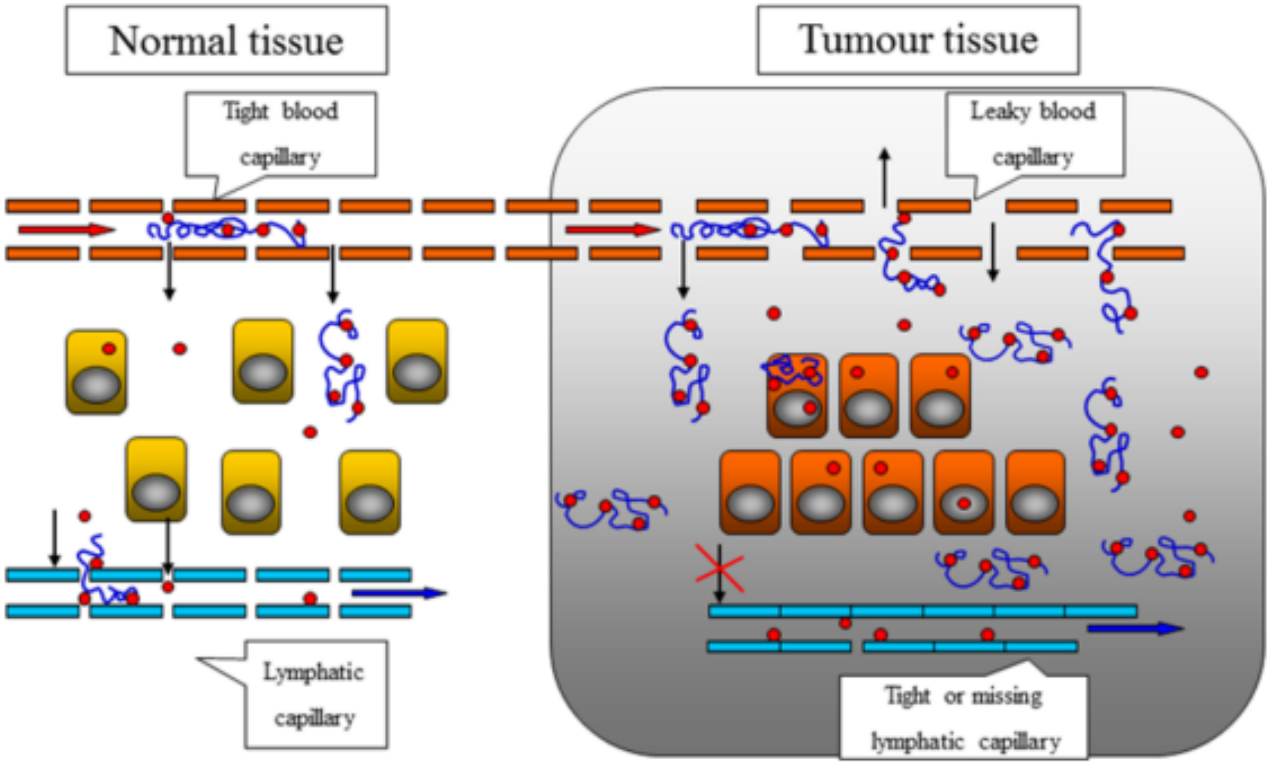

Рис. 1.8. Схематичне зображення накопичення макромолекул у твердих пухлинах внаслідок ефекту ЕПР (червоні крапки, НМ препарат; синя лінія, макромолекула; передбачається, що наночастинки накопичуються так само, як і макромолекули). [15]

Широке застосування магнітних наночастинок у цільовій доставці ліків ґрунтується на їхніх унікальних властивостях, магнетизмі та легкості маніпулювання за допомогою зовнішнього магнітного поля, яке направляє магнітні наночастинки, що несуть ліки, безпосередньо до певної області. Магнітні наночастинки активно досліджуються для використання як носіїв ліків. Наприклад, хіміотерапевтичні агенти кон’юговані з магнітними наночастинками за допомогою різних взаємодій, і сполуки можуть бути спеціально націлені на локалізовані хворі ділянки під дією зовнішнього магнітного поля. Система, керована електромагнітним полем, допомагає лікам підвищити локалізовану терапевтичну ефективність і зменшити токсичність.

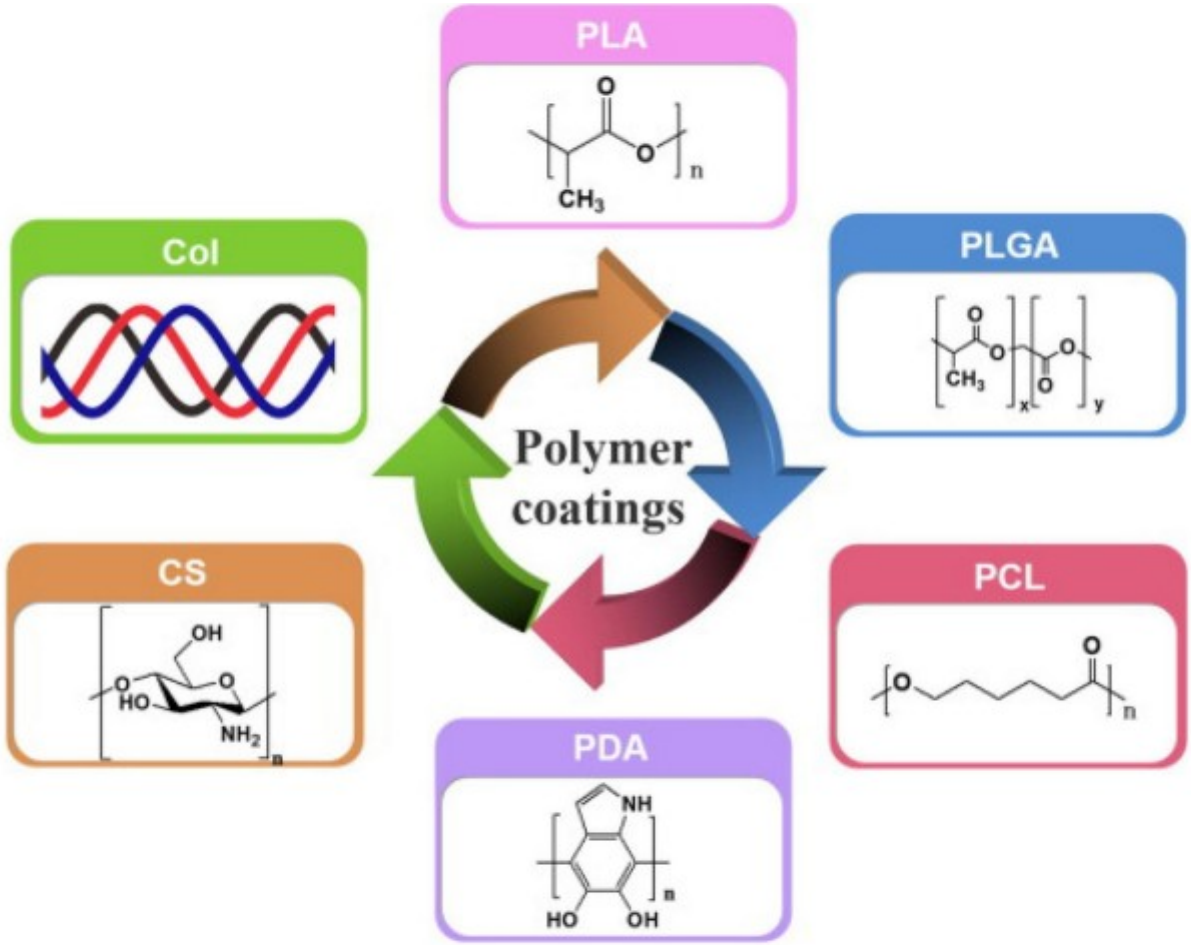

Рис. 1.9. Типи покривних полімерів [10].

Як терапевтичні інструменти, магнітні наночастинки, покриті шаром полімерної оболонки, що біологічно розкладається, або рівномірно розподілені в матриці полімерних наночастинок, як було показано, що є ефективним магнітним носієм ліків. Це пов’язано з тим, що було виявлено, що магнітні наночастники з полімерним покриттям зменшують проблему агрегації та нижчу токсичність порівняно з тими без покриття. Такі комплекси успішно використовувалися для доставки нуклеїнових кислот та інших відносно малих терапевтичних молекул до цільових органів або тканин за допомогою зовнішнього магнітного поля.

Конкретний підхід до націлювання залежить від двох факторів; по-перше, магнітні наночастинки мають магнітне притягання, а по-друге, ліганди з високою спорідненістю, модифіковані на поверхні магнітних наночастинок. Магнітні наночастинки пропонують привабливий протокол направлення терапевтичних агентів конкретно до місця захворювання, одночасно зменшуючи дозування та зменшуючи або усуваючи шкідливі побічні ефекти, пов’язані з неспецифічним поглинанням цитотоксичних препаратів здоровою тканиною. [9]

РОЗДІЛ 2
ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ МАГНІТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ

2.1. Фізика магнетизму

Коли магнітний матеріал поміщають у магнітне поле напруженістю H, окремі атомні моменти в матеріалі сприяють його загальному відгуку; магнітна індукція задана рівнянням:

$$B = \mu_0 (H+M) \quad (1)$$

де μ_0 – проникність у вакуумі;

M – об’ємний магнітний момент.

Магнітні матеріали можна зручно класифікувати за їхньою об’ємною магнітною сприйнятливістю, χ (з $M=\chi H$). Більшість матеріалів проявляють магнетизм лише за наявності прикладеного поля. Їх класифікують як парамагнетики з χ в діапазоні $10^{-6} – 10^{-1}$ або діамагнетики з від'ємним χ. Однак деякі матеріали демонструють упорядковані магнітні стани і є магнітними, не потребуючи магнітного поля; їх класифікують як феромагнетики та феримагнетики. Взаємодія зв’язку між магнітними моментами всередині матеріалу може призвести до великих спонтанних намагніченостей.

У 1930 році Френкель і Дорфман на основі енергетичних міркувань показали, що частинки досить малого розміру повинні бути однодоменними. У середині 20 століття теорія однодоменних частинок почали активно розвиватися і пов'язані з ними явища досліджуватись експериментально. Ці дослідження виявили суттєве збільшення коерцитивної сили феромагнетика при переході від багатодоменної до однодоменної структури, що важливо для створення постійних магнітів. Розрахований критичний діаметр (при кімнатній температурі) однодоменної сферичної частинки з аксіальною магнітною анізотропією змінюється в широкому

діапазоні. Верхні значення становлять 128 нм для Fe_3O_4 і 166 нм для γ-Fe_2O_3, а нижні значення становлять близько 80 нм для магнетиту. Останні дані були підтверджені експериментально для частинок, що складаються з твердих розчинів маггеміту і магнетиту. Експериментальне визначення критичного діаметра, вище якого однодоменна частинка стає багатодоменной, є складним завданням, хоча нещодавно стало можливим спостерігати цей перехід безпосередньо через магнітно-силовий мікроскоп або квантовий магнітний інтерферометр або опосередковано за допомогою аналізу магнітних властивостей.

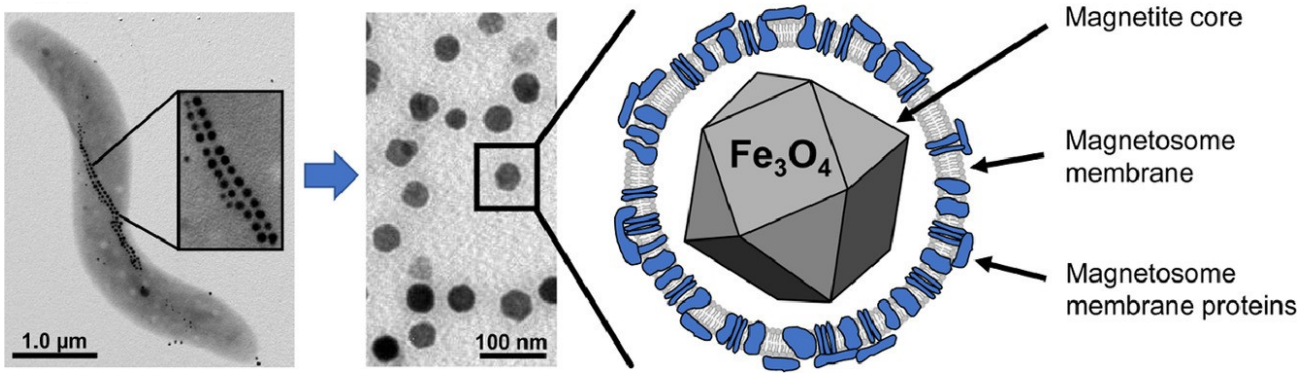

Рис. 2.1. Приклад стандартизованого очищення бактеріальних магнітних наночастинок для майбутніх застосувань. [23]

Термін «однодоменний» не вимагає рівномірної намагніченості по всьому об’єму частинки, а лише передбачає відсутність доменних стінок. Специфічні властивості магнітних наночастинок починають проявлятися при розмірах, набагато менших за «обмеження одного домену».

Ще однією унікальною властивістю магнітних наночастинок є їх суперпарамагнетизм. Модель ідеального суперпарамагнітного матеріалу була запропонована на початку 1960-х років, але все ще розробляється. Найпростіший варіант цієї моделі розглядає систему невзаємодіючих однакових частинок з магнітним моментом μ_{ef}. Оскільки магнітний момент частинки вважається великим, її взаємодія з магнітним полем H розраховується без урахування

квантових ефектів. У випадку ізотропних частинок рівноважну намагніченість системи [M] можна описати рівнянням Ланжевена (2):

$$\langle M \rangle = N\mu_{ef} \left[\mathrm{cth}\left(\frac{\mu_{ef} H}{kBT}\right) - \frac{kBT}{\mu_{ef} H}\right] \quad (2)$$

Рівняння (2) було виведено з припущенням, що окремі частинки є магнітно ізотропними, тобто всі напрямки їх магнітних моментів є енергетично еквівалентними, але ця умова майже ніколи не виконується. Якщо частинки магнітно анізотропні, розрахунок рівноважної намагніченості ускладнюється. За характером факторів, що зумовлюють нееквівалентність напрямів магнітних моментів, виділяють магнітокристалічну анізотропію, анізотропію форми, анізотропію, пов'язану з внутрішнім напруженням і зовнішнім впливом, і обмінну анізотропію.

Для магнітних частинок особливу роль відіграє поверхнева магнітна анізотропія. На відміну від інших видів магнітної анізотропії, поверхнева анізотропія пропорційна площі поверхні частинки, а не її об’єму. Поверхнева анізотропія виникає внаслідок порушення симетрії локального середовища і зміни поля кристала, яке діє на розташовані на поверхні магнітні іони.

Одноосьова анізотропія є найпростішим типом магнітної анізотропії. У загальному випадку рівняння для енергії одновісної магнітної анізотропії записується у вигляді суми двох вкладів:

$$E(\theta) = (K_V V + K_S S) \sin^2 \theta \quad (3)$$

де K_V – об’ємна константа анізотропії;

V – об’єм частинки;

K_S – поверхнева константа анізотропії;

S – поверхня частинки;

θ – кут між вектором магнітного моменту частинки m та віссю анізотропії.

Коли поверхня не дає внеску в анізотропію, кутова залежність енергії частинки має вигляд (4):

$$E(\theta) = K_V V \sin^2 \theta \quad (4)$$

Якщо немає зовнішнього магнітного поля або поверхневої анізотропії, мінімальна енергія частинки досягається при орієнтації магнітного моменту M вздовж осі легкої магнітокристалічної анізотропії. У цьому випадку два сусідніх мінімуми розділені бар'єром висотою $K_V V$. У зовнішньому магнітному полі H, прикладеному під кутом ψ до осі анізотропії, енергія частинки визначається формулою (5):

$$E(\theta) = K_V V \sin^2 \theta - M_S V H \cos(\theta - \psi). \quad (5)$$

Як правило, за наявності зовнішнього магнітного поля обертання магнітного моменту частинки для досягнення орієнтації, що відповідає мінімальній енергії, вимагає подолання енергетичного бар’єру $\Delta E \sim K_V V$. Співвідношення для характерного часу теплових флуктуацій магнітного моменту однодоменної частинки з одновісною анізотропією за умови $\Delta E/k_B T \geq 1$ було отримано Неєлем:

$$\tau = \tau_0 e^{(\Delta E/kBT)}. \quad (6)$$

Коли зовнішнє магнітне поле посилюється, температура блокування зменшується за степеневим законом (7):

$$T_b(H) = T_b(0) \left(1 - \frac{H}{Hc}\right)^k, \quad (7)$$

де k= 2 (для низьких полів);

k= 2/3 (для високих полів);

а $H_c = 2K/M_s$.

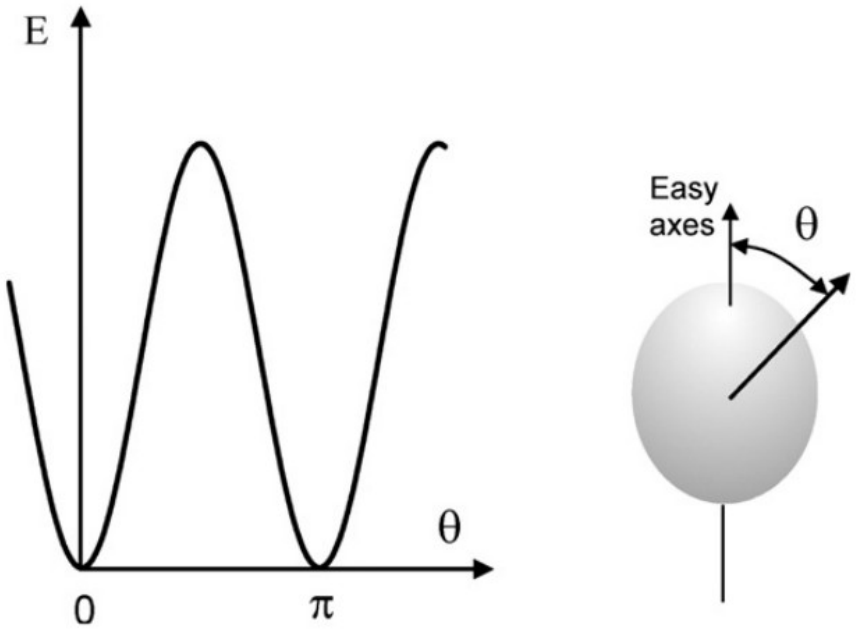

Рис. 2.2. Еволюція магнітної енергії з кутом нахилу між легкою віссю [8].

На рис. 2.2 показано залежність магнітної енергії наномагнетика від напрямку вектора його намагніченості. Напрями, які мінімізують цю магнітну енергію, називаються напрямками анізотропії або легкими осями. Магнітна енергія зростає зі збільшенням кута нахилу між вектором намагніченості та легкими напрямками. Амплітуда зміни цієї кривої називається енергією анізотропії.

Для сухого порошку монодоменних частинок час релаксації Нееля характеризується постійною часу повернення намагніченості до рівноваги після збурення. В умовах високої анізотропії намагніченість кристала зафіксована в легких осях, які сприяють напрямку меншої магнітної енергії. Тоді релаксація Нееля визначає флуктуації, які виникають через стрибки магнітного моменту між різними легкими напрямками. Броунівська релаксація характеризує в'язке обертання цілих частинок [8].

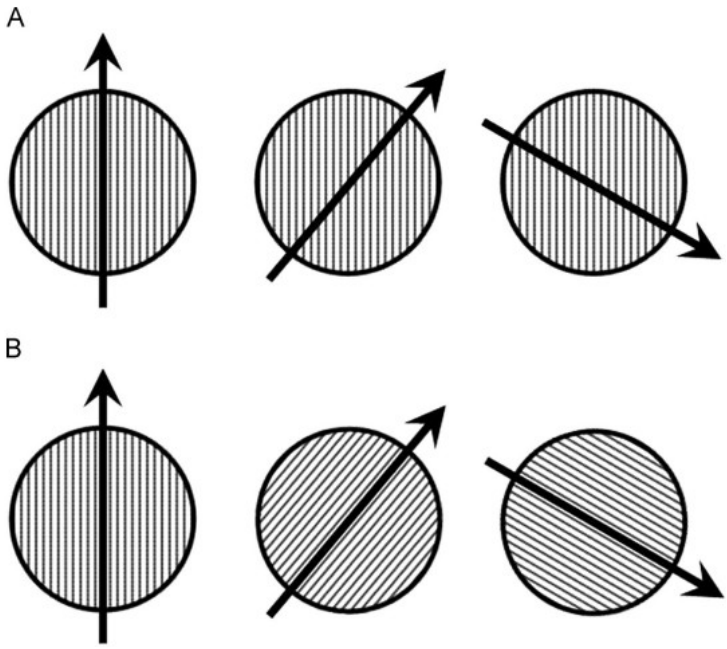

Рис. 2.3. Обертання Нееля проти броунівського обертання. (A) Обертання Нееля: магнітний момент обертається, поки частинка залишається нерухомою. (B) Броунівське обертання: магнітний момент залишається фіксованим по відношенню до кристалічних осей, поки частинка обертається. [19]

2.2. Магнітна рідина

Магнітні наночастинки стабілізують у відповідній рідині. Ця сполука запобігає утворенню візерунків на частинках і утворює колоїдний розчин під назвою феррофлюд. У старих методах руйнування великих частинок у відповідному органічному розчині використовувалося для отримання феррофлюїдів, але останнім часом почали застосовувати методи хімічного синтезу. Щоб отримати стабільну композицію заліза у фізіологічному середовищі з пропорційним природним pH та іонною силою, поверхня частинок повинна бути функціональною. Ці частинки покриті декстраном, альбуміном або синтетичними полімерами, такими як метакрилат. [10]

2.3. Зовнішнє магнітне поле

У більшості випадків магнітне націлювання/доставка ліків здійснюється за допомогою зовнішнього магнітного поля від електромагнітних котушок або різних типів постійних магнітів. Було продемонстровано, що геометрія магніту та відстань між пухлиною та магнітом можуть мати вирішальне значення для ефективної магнітної доставки ліків. [13, 11]

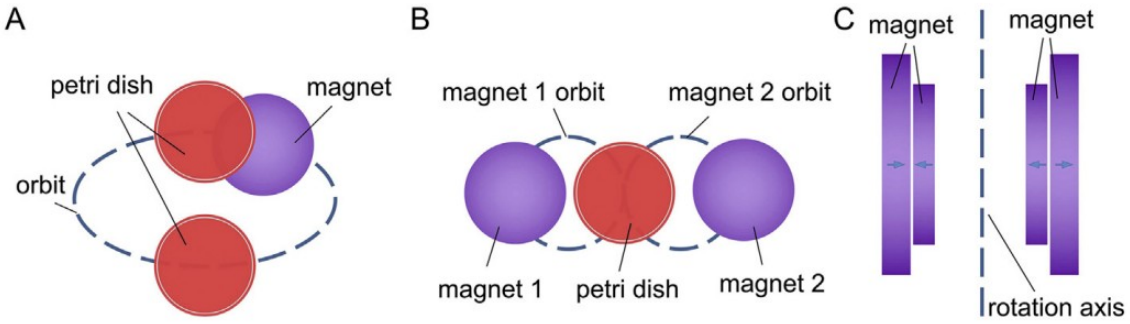

Рис. 2.4. Приклади механічних рухів магнітів для націлювання препарату [11].

2.4. Доставка глибоко всередину тіла

Використовуючи стаціонарні зовнішні магніти для притягування магнітних носіїв ліків, важко націлитися на ділянки менше 5 см під шкірою. Було запропоновано динамічне керування магнітами для фокусування магнітних носіїв на глибокі тканинні мішені. Використовуючи першопринципову магнітостатику та транспортну модель феррофлюїду, автор продемонстрував, що послідовність активацій може проштовхувати магнітні НЧ через центральну область, таким чином створюючи фокус на глибокій цілі. В іншій теоретичній роботі шляхом обертання магніту та встановлення центральної осі до частини мішені феромагнітні препарати накопичувалися в мішені. [10]

РОЗДІЛ 3
ДИСИПАЦІЯ ЕНЕРГІЇ В ОДНОДОМЕННИХ НАНОЧАСТИНКАХ

3.1. Перетворення енергії дисипації за допомогою рівняння Ландау-Ліфшиця

Для розрахунків будемо використовувати рівняння Ландау-Ліфшиця:

$$\frac{d\vec{m}}{dt} = -\gamma\vec{m} \times \vec{H}_{\text{etf}} - \frac{\lambda\gamma}{m}\vec{m} \times (\vec{m} \times \vec{H}_{\text{eff}}), \tag{8}$$

де $\vec{m} = \vec{M}V_1$, $\vec{m}$ – намагніченість частинки;

V_1 – її об'єм, $\vec{M}$ – намагніченість частинки;

γ – гіромагнітне відношення ($\gamma = 1.76 \times 10^7 (\text{Гс} \times \text{с})^{-1}$);

λ – параметр загасання Ландау-Ліфшиця ($\lambda \approx 10^{-4} \div 10^{-1}$);

$\vec{H}_{\text{eff}}$ – ефективне магнітне поле, що діє на частинку, $m = |\vec{m}| = MV_1$.

Визначення дисипованої енергії в наночастинці за 1с:

$$Q_1 = \frac{d\vec{m}}{dt} \cdot \vec{H}_{\text{eff}}. \tag{9}$$

Наша мета полягає у тому, щоб виключити $\vec{H}_{\text{eff}}$ з (9). Для цього, використовуючи рівняння (8), знайдемо спочатку $\left(\frac{d\vec{m}}{dt}\right)^2$

$$\left(\frac{d\vec{m}}{dt}\right)^2 = \frac{d\vec{m}}{dt} \times \left[-\gamma\vec{m} \times \vec{H}_{\text{eftf}} - \frac{\lambda\gamma}{m}\vec{m} \times (\vec{m} \times \vec{H}_{\text{eff}})\right] = -\gamma\frac{d\vec{m}}{dt} \times (\vec{m} \times \vec{H}_{\text{etf}})$$

$$+ \frac{\lambda\gamma}{m}\left(\frac{d\vec{m}}{dt} \times \vec{H}_{\text{eff}}\right)m^2. \tag{10}$$

В (10) ми використали властивість векторного добутку:

$\vec{a} \times (\vec{b} \times \vec{c}) = \vec{b} \times (\vec{a} \cdot \vec{c})$ - $\vec{c} \times (\vec{a} \cdot \vec{b})$.

Так як $\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c}) = \vec{b} \cdot (\vec{c} \times \vec{a}) = \vec{c} \cdot (\vec{a} \times \vec{b}) = \ldots$, із (10) отримуємо

$$\left(\frac{d\vec{m}}{dt}\right)^2 = -\gamma\left(\frac{d\vec{m}}{dt} \times \vec{m}\right) \cdot \vec{H}_{\text{eff}} + \lambda\gamma m \left(\frac{d\vec{m}}{dt} \cdot \vec{H}_{\text{eff}}\right). \qquad (12)$$

Далі, враховуючи (9), перепишемо (12) у вигляді

$$\left(\frac{d\vec{m}}{dt}\right)^2 = -\gamma\left(\frac{d\vec{m}}{dt} \times \vec{m}\right) \vec{H}_{\text{eff}} + \lambda\gamma m Q_1. \qquad (13)$$

Перший доданок в (13) перетворюємо до вигляду:

$$-\gamma\left(\frac{d\vec{m}}{dt} \times \vec{m}\right) \cdot \vec{H}_{\text{eff}} = \gamma\left(\vec{m} \times \frac{d\vec{m}}{dt}\right) \cdot \vec{H}_{\text{eff}} = \gamma\vec{m} \cdot \left(\frac{d\vec{m}}{dt} \times \vec{H}_{\text{etf}}\right) =$$

$$= \gamma\vec{m} \cdot \left[-\gamma(\vec{m} \times \vec{H}_{\text{eff}}) \times \vec{H}_{\text{etf}} \frac{-\lambda\gamma}{m} (\vec{m} \cdot (\vec{m} \cdot \vec{H}_{\text{etf}}) - m^2 \vec{H}_{\text{etf}}) \times \vec{H}_{\text{etf}}\right] =$$

$$= -\gamma^2 \left[(\vec{m} \times \vec{H}_{\text{etf}}) \times \vec{H}_{\text{etf}}\right] \cdot \vec{m} - \frac{\lambda\gamma}{m} \vec{m} \cdot \left[(\vec{m} \cdot \vec{H}_{\text{eff}}) (\vec{m} \times \vec{H}_{\text{eff}})\right] + \lambda\gamma m \vec{H}_{\text{eff}} \times \vec{H}_{\text{eff}} =$$

$$= -\gamma^2 (\vec{m} \times \vec{H}_{\text{eff}}) \cdot (\vec{H}_{\text{eff}} \times \vec{m}) = \gamma^2 (\vec{m} \times \vec{H}_{\text{eff}})^2 = \gamma^2 [\vec{H}^2_{\text{eff}} \cdot \vec{m}^2 - (\vec{H}_{\text{eff}} \cdot \vec{m})^2] \qquad (14)$$

З іншого боку, із (8)

$$\frac{d\vec{m}}{dt} \cdot \vec{H}_{\text{etf}} = Q_1 = -\frac{\lambda\gamma}{m} [\vec{m} (\vec{m} \cdot \vec{H}_{\text{etf}}) - \vec{H}_{\text{etf}} m^2] \cdot \vec{H}_{\text{etf}} =$$

$$= -\frac{\lambda\gamma}{m} [(\vec{m} \cdot \vec{H}_{\text{etf}})^2 - m^2 \vec{H}^2_{\text{etf}}], \qquad (15)$$

а із (15)

$$\vec{H}^2_{\text{eaf}}\,\vec{m}^2 - (\vec{H}_{\text{etf}}\cdot\vec{m})^2 = \frac{m}{\lambda\gamma}\,\mathrm{Q}_1. \qquad (16)$$

Підставляючи (16) у (14), знаходимо

$$-\gamma(\frac{d\vec{m}}{dt}\times\vec{m})\cdot\vec{H}_{\text{eff}} = \gamma^2\,\frac{m}{\lambda\gamma}\,\mathrm{Q}_1 = \frac{m\gamma}{\lambda}\,\mathrm{Q}_1. \qquad (17)$$

За допомогою (17) співвідношення (13) запишемо у вигляді: $(\frac{d\vec{m}}{dt})^2 = (\frac{m\gamma}{\lambda} + \lambda\gamma m)\,\mathrm{Q}_1$, а звідси знаходимо

$$\mathrm{Q}_1 = \frac{\lambda}{\gamma m(1+\lambda^2)}\,(\frac{d\vec{m}}{dt})^2. \qquad (18)$$

Згідно з цією формулою, дисипація енергії в наночастинці залежить від динаміки її магнітного моменту.

Рівняння Ландау-Ліфшиця (8) показує, що $|\vec{m}|$ зберігається. Дійсно, із (8) отримуємо $\vec{m}\frac{d\vec{m}}{dt} = 0 \Rightarrow m = |\vec{m}| = \text{const}$. Це означає, що вектор $\vec{m}$ можна подати у вигляді

$$\vec{m} = m\sin\Theta\cos\varphi\vec{e}_x + m\sin\Theta\sin\varphi\vec{e}_y + m\cos\Theta\vec{e}_z, \qquad (19)$$

де $\Theta = \Theta(t)$, $\varphi = \varphi(t)$ – полярний та азимутальний кути вектора $\vec{m} = \vec{m}(t)$. Із (19) отримуємо

$$\dot{\vec{m}} = m\,(\cos\Theta\cos\varphi\dot{\Theta} - \sin\Theta\sin\varphi\dot{\varphi})\vec{e}_x + m(\cos\Theta\sin\varphi\dot{\Theta} + \sin\Theta\cos\varphi\dot{\varphi})\vec{e}_y - m\sin\Theta\,\dot{\Theta}\vec{e}_z. \qquad (20)$$

Тут крапка зверху символа позначає похідну за часом $\dot{(\,)} = \frac{d}{dt}(\,)$. Приймаючи до уваги, що

$$(\frac{d\vec{m}}{dt})^2 = m^2(\dot{\Theta}^2 + \dot{\varphi}^2 \sin^2\Theta), \qquad (21)$$

із (18) знаходимо

$$Q_1 = \frac{\lambda m}{\gamma(1+\lambda^2)} (\dot{\Theta}^2 + \dot{\varphi}^2 \sin^2\Theta). \qquad (22)$$

Нагадаємо, що енергія, яка втрачається в одній частинці за одиницю часу дається формулою (9) або (22). Варто зазначити також, що Q_1 – це миттєва енергія, тому $Q_1 = q_1 V_1$. В N частинках за одиницю часу виділяється енергія $Q_N = Q_1 N = q_1 V_1 N$. З іншого боку, $Q_N = \tilde{q} V_s$, де $\tilde{q}$ – потужність втрат енергії в одиниці об'єму суспензії, а V_s - об'єм суспензії, що містить N наночастинок. Очевидно, що

$$V_s = V_e + V_1 N, \qquad (23)$$

де V_e – об'єм рідини, а $V_1 N$ – об'єм феромагнітного матеріалу. Звідси отримуємо:

$$\tilde{q} = q_1 \frac{V_1 N}{V_e} = q_1 \frac{V_1 N}{V_e} \frac{1}{1 + V_1 N / V_e}. \qquad (24)$$

Нарешті, використовуючи (22), знаходимо:

$$\tilde{q} = \frac{\lambda M}{\gamma(1+\lambda^2)} \frac{\varepsilon}{1+\varepsilon} (\dot{\Theta}^2 + \dot{\varphi}^2 \sin^2\Theta), \qquad (25)$$

де $\varepsilon = \frac{V_1 N}{V_e} < 1$.

Таким чином, потужність втрат енергії в одиниці об’єму суспензії, формула (25), може бути обчислена, якщо розв’язок рівняння Ландау-Ліфшиця відомий, наприклад, як у випадку обертового магнітного [7].

ВИСНОВКИ

1. У кваліфікаційній роботі магістра проаналізовані основні фізичні принципи магнітної гіпертермії – нового методу лікування онкологічних захворювань, який полягає у локальному підвищенні температури уражених органів до необхідного рівня. Обґрунтовано, що підвищення температури досягається шляхом трансформації енергії змінного магнітного поля в теплову енергію, в приладовому виконанні процес гіпертермії забезпечується діодними лазерами.

2. Ефективність трансформації енергії залежить від багатьох чинників, у тому числі від геометрії та характеристик зовнішнього магнітного поля, магнітних характеристик і форми феромагнітних наночастинок, їх обертального та поступального рухів, динамічної в’язкості рідини та дисипативних процесів у наночастинках, тощо.

3. Показано у загальному випадку, що енергія дисипації за одиницю часу в окремій наночастинці визначається розв’язками рівняння Ландау-Ліфшиця. Це дозволило розрахувати потужність втрат енергії в одиниці об’єму рідкої суспензії, коли взаємодією феромагнітних наночастинок можна знехтувати.

4. Проведені розрахунки мають важливе значення і з точки зору створення мікроелектронних приладів для використання в гіпертермії. Такі

прилади повинні ‘вміти’ 1) візуалізувати феромагнітні наночастинки в тілі людини, 2) визначати їх температуру у змінному магнітному полі і 3) включати/виключати це поле при досягненні певної мінімальної/ максимальної температури.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fornaini C. Merigo E. Sozzi M. Roca JP. Selleri S. Cucinotta A. Four different diode lasers comparison on soft tissues surgery: a preliminary ex vivo study. // Europe PMC - Information Engineering Department, University of Parma. – 2016. - PMCID: PMC4961668.

2. Nguyen T. K. Thanh. MAGNETIC NANOPARTICLES from Fabrication to Clinical Applications. - Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2012

3. Установка для дослідження гіпертермічних властивостей магнітних наночастинок. URL: https://blackchip.com.ua/articles/gipertermia/

4. Akmam H. AI-Mahdi. Treatment of Oral Conditions by 810 nm Diode Laser. // Iraqi journal of laser - Ministry of Health – 2010 - pp. 21-25.

5. Agnieszka Włodarczyk, Szymon Gorgon , Adrian Radon and Karolina Bajdak-Rusinek. Magnetite Nanoparticles in Magnetic Hyperthermia and Cancer Therapies: Challenges and Perspectives. // Nanomaterials. - Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences in Katowice, - 2022. – P. 40-752.

6. Pradip Das, Miriam Colombo, Davide Prosperi. Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. - NanoBioLab, Department of Biotechnology and Biosciences, University of Milano-Bicocca, Piazza della Scienza. – 2018. – P. 20126.

7. Denisov S. I., Lyutyy T. V., Hänggi P., Trohidou K. N., Phys. Rev. B 74 104406. – 2006.

8. Sophie Laurent, Silvio Dutz, Urs O. Häfeli, Morteza Mahmoudi. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. // Advances in Colloid and Interface Science. - Department of General, Organic, and Biomedical Chemistry, NMR and Molecular Imaging Laboratory, University of Mons, Avenue Maistriau, 19, - 2011 - B-7000 Mons.

9. Xianbo Mou, Zeeshan Ali, Song Li, and Nongyue He. Applications of Magnetic Nanoparticles in Targeted Drug Delivery System // Journal of Nanoscience and Nanotechnology - American Scientific Publishers – 2015 – 412008.

10. Paige M. Price, Waleed E. Mahmoud, Ahmed A. Al-Ghamdi and Lyudmila M. Bronstein. Magnetic Drug Delivery: Where the Field Is Going. // Frontiers in Chemistry. - Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington. – 2018.

11. Wang, X., Hu, C., Schurz, L., De, M. C., Chen, X., Pane, S. Surfacechemistry-mediated control of individual magnetic helical microswimmers in a swarm. – ACS Nano - 2018., 6210–6217.

12. Marie Frenea-Robin and Julien Marchalot. Basic Principles and Recent Advances in Magnetic Cell Separation. // Magnetochemistry – Université Claude Bernard Lyon 1, UMR5005 – 2022 – 69622.

13. Shamsi, M., Sedaghatkish, A., Dejam, M., Saghafian, M., Mohammadi, M., and Sanati-Nezhad, A. Magnetically assisted intraperitoneal drug delivery for cancer chemotherapy. // Drug Deliv. – 2018 - doi: 10.1080/10717544.2018.1455764. - 846–861 ст.

14. Luis C. Branquinho, Marcus S. Carria˜o, Anderson S. Costa, Nicholas Zufelato, Marcelo H. Sousa, Ronei Miotto, Robert Ivkov & Andris F. Bakuzis. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia. // Scientific Reports. - Instituto de Fı´sica, Universidade Federal de Goia´s, - 2013 - 74001-970.

15. Karel Ulbrich, Katerina Hola, Vladimir Šubr, Aristides Bakandritsos, Jiřǐ Tucek, and Radek Zboril. Targeted Drug Delivery with Polymers and Magnetic Nanoparticles: Covalent and Noncovalent Approaches, Release Control, and Clinical Studies // Chemical Reviews - ACS AuthorChoice – 2016 - 162 06.

16. Jan Svoboda Magnetic Techniques for the Treatment of Materials. – Dordrecht: Springer Science + Business Media, Inc, 2004

17. Нанотехнології в боротьбі з онкологічними захворюваннями. URL: https://techtoday.in.ua/awards/nanotehnologiyi-v-borotbi-z-onkologichnimi-zahvoryuvannyami-69053.html.

18. M. Zborowski, J. J. Chalmers. Magnetic Cell Separation. Elsevier, 2008.

19. Alison E. Deatsch, Benjamin A. Evans. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials, - Department of Physics, Elon University, Elon, - 2013 - NC 27244.

20. Корисна модель яка може застосовуватись в магнітній гіпертермії. URL: https://iprop-ua.com/inv/pdf/nlyah8c9-description.pdf.

21. Дослідники провели поділ ракових клітин за допомогою магнітного поля. URL: https://www.epochtimes.com.ua/novyny-nauky/doslidnyky-provely-podil-rakovyh-klityn-za-dopomogoyu-magnitnogo-polya-133205.

22. Fluorescence-activated cell sorting (FACS). URL: https://www.sinobiological.com/category/fcm-facs-facs.

23. Бактеріальні магнітні наночастинки для біомедицини. URL: https://chemcenter.pnu.edu.ua/2021/02/22/bacterial-magnetic-nanoparticles-biomedical-applications/