

ТЕПЛОЧУТЛИВИ КОМПОЗИТИ З ФЕРОМАГНІТНИМИ НАНОЧАСТИНКАМИ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЦІЛЕЙ (ОГЛЯД УСТАВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕПЛОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОМПОЗИТІВ)

© Самченко Ростислав, 2011

Національний університет "Львівська політехніка", кафедра інформаційно-вимірювальних технологій,
вул. С. Бандери, 12, 79013, Львів, Україна

Магнітну гіпертермію із використанням теплочутливих композитів з ферромагнітними наночастинками широко досліджують вчені всього світу як новітній та перспективний метод лікування раку, який практикується і в Україні. Магнітні та кополімерні матеріали різняться властивостями, важливе місце серед яких посідають теплові (нижня критична температура розчину, максимальна температура нагрівання, зміни розмірів, питомий коефіцієнт поглинання тощо) та магнітні характеристики (петля гістерезису, магнітна проникність та магнітна сприйнятливості тощо). У статті подано огляд устав для дослідів над композитами з різними ферромагнітними наночастинками, спеціалізацією яких є визначення теплових характеристик композитів.

Магнитную гипертермию с использованием термочувствительных композитов с ферромагнетическими наночастицами широко исследуют учёные всего мира как новый и перспективный метод лечения раковых заболеваний, который также практикуется и в Украине. Магнетические и кополимерные материалы отличаются своими свойствами, среди которых важнейшими являются тепловые и магнитные характеристики. Статья посвящена анализу установок для исследований композитов с различными ферромагнетическими наночастицами, специализацией которых является определение термических свойств композитов.

Magnetic hyperthermia using thermosensitive composites of ferromagnetic nanoparticles is nowadays researching around the world due its non-toxicity and efficiency killing tumor cells. This method of cancer therapy is also developing in Ukraine. Magnetic and copolymer materials have different properties. Major for this application are thermal and magnetic properties. Purpose of this paper is the analysis of systems for research of thermal parameters such as maximum temperature related to the strength and frequency of an applied AC magnetic field, volume changes related to the temperature etc.

Вступ. Локальна гіпертермія – підвищення температури певних тканин тіла людини розглядається як спосіб збільшення ефективності лікування онкологічних захворювань без токсичності, яка властива іншим методам. В 2002 р. група дослідників з Університету Нагасакі (Японія) зробила висновок, що за такого методу лікування структура ДНК злоякісних клітин пошкоджується настільки, що вони втрачають здатність до поділу. Гіпертермію розглядають як універсальний та найефективніший модифікатор променевої та хіміотерапії, здатний підвищити їхню ефективність в 1,5 – 2,5 раза [1].

Сьогодні широко досліджується магнітна гіпертермія як експериментальний метод лікування раку. Ґрунтується вона на явищі виділення тепла у

ферромагнітних наночастинках під дією змінного магнітного поля.

Ферромагнітні наночастинки (ФМНЧ) є ще одним кроком науки на шляху до створення медичних механізмів для діагностики та лікування ракових тканин. Компонування ФМНЧ із молекулами сумісних з організмом людини речовин (декстран, фосфоліпід, поліетиленгліколь, полівінілетанол, гепарин) дає можливість вводити їх у взаємодію з різноманітними біологічними субстанціями, такими як клітини (10–100 мкм), віруси (20–450 нм), білки (5–50 нм) або гени (2 нм, 10–100 нм в довжину). Такі магнітні композити можна транспортувати по кровоносних судинах до ураженого патологією органу за допомогою зовнішнього магнітного поля та викликати у ньому

локальну гіпертермію, нагріваючи ФМНЧ змінним магнітним полем [6].

Широко досліджують теплочутливі нанокомпозити на основі феромагнетиків. Внутрішня структура такого композиту дає йому змогу, подібно до губки, вбирати у себе воду або ж у разі комбінування з методом хіміотерапії – діяти як терапевтичний агент. Якщо температура вища від т. зв. нижньої критичної температури розчину (*LCSR – Lower Critical Solution Temperature*), зміна внутрішньої структури гелю викликає його гідрофобну поведінку, а відтак і зменшення у розмірах та виштовхування увібраної рідини. Завдяки цьому з використанням таких гідрогелевих носіїв з вбудованими магнітними наночастинками можна ефективно поєднувати *метод хіміотерапії* (в аспекті безпечного і економного локального застосування ліків) із *методом гіпертермії*.

Температурні межі локальної гіпертермії. За перебігом смерті клітини розрізняють два її види: апоптоз та некроз. На відміну від некрозу, при апоптозі не відбувається руйнування цитоплазматичної клітинної мембрани і, відповідно, вміст клітини не потрапляє в позаклітинне середовище. Апоптоз є природним поступовим програмованим безпечним відмиранням клітини. Встановлено [11], що некроз відбувається за вищих температур, ніж апоптоз, відтак у лікуванні методом гіпертермії необхідно строго дотримуватись температурних та часових меж.

У [11] виконано досліди із нагріванням клітин гризунів від 42 до 47 °С по 30 хвилин. Після 42°С спостерігалось морфологічне пожвавлення апоптозу. Хоча при 43 °С та 43,5 °С відбувалось подальше підсилення апоптозу, під час аналізу ДНК було помічено міжмолекулярні розщеплення – початки некрозу. При температурі 45 °С обидва процеси посилюються і вже при 46-47 °С спостерігається суто некроз клітин.

Враховуючи те, що у людського організму чутливість до збільшення температури нижча, ніж у гризунів, найвищою безпечною температурою вважається 43 °С [8]. Дослідники у публікації [14] визначили допустиму дозу теплової енергії (585,6 кДж/моль) для безпечного апоптозу у гризунів.

Механізми виділення тепла феромагнітними матеріалами. Виділяють щонайменше чотири різноманітні механізми, завдяки яким магнітні матеріали

можуть нагріватись під дією змінного магнітного поля [12]:

1. Генерування вихрових струмів магнітними частинками розміром >1 мкм.
2. Втрати гістерезису у мультидоменних магнітних частинках.
3. Втрати на релаксацію у суперпарамагнетичних однодоменних частинках.
4. Втрати на тертя у середовищі в'язкої речовини.

Виділення тепла наночастинками, розташованими у змінному магнітному полі, найбільшою мірою спричинене дією трьох механізмів: втрат гістерезису, релаксації Нееля та релаксації Броуна. Домінантними параметрами, що впливають на цей процес, є розміри частинки, форма, склад, концентрація та розміри гідрогелю, в якому вони містяться, а також значення та частота прикладеного зовнішнього магнітного поля. Потужність, яка необхідна для генерування певної кількості тепла на грам магнетичного матеріалу (магнетиту), називається питомим коефіцієнтом поглинання (*SAR – Specific Absorption Rate*) [6]

Розсіювання потужності змінного магнітного поля в тепло описується спрощеною формулою (для МНЧ у формі кулі):

$$P = \mu_0 c_0 H_0^2 f \frac{2pft}{1 + (2pft)^2} \quad (1)$$

де μ_0 – магнітна проникність вакууму, $4\pi \times 10^{-7} \text{ H} \cdot \text{A}^{-2}$, c_0 – магнітна сприйнятливості у стані рівноваги, H_0 і f – амплітуда та частота зовнішнього змінного магнітного поля; t – ефективний час релаксації, який визначається за формулою:

$$t^{-1} = t_N^{-1} + t_B^{-1} \quad (2)$$

де t_N і t_B – відповідно часи релаксації Нееля та Броуна [7], які визначаються формулами:

$$t_N = \frac{\sqrt{p}}{2} t_N \frac{\exp(\Gamma)}{\Gamma} \quad (3)$$

$$t_B = \frac{3hV_H}{kT} \quad (4)$$

де τ_0 – середнє значення часу релаксації, зумовленого тепловими флуктаціями; η – в'язкість середовища; V_H – гідродинамічний об'єм МНЧ; k – стала Больцмана, $1,38 \times 10^{-23} \text{ Дж/К}$; T – температура.

На рис. 1 зображено залежність часу релаксації від розмірів частинки для магнетиту.

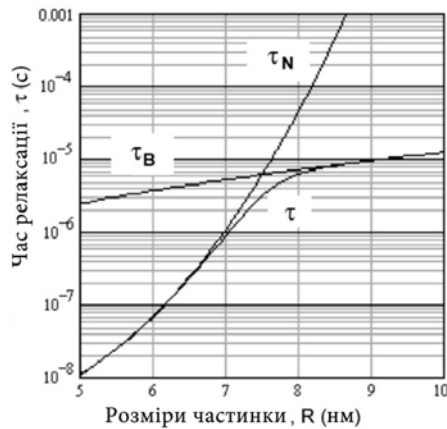


Рис. 1. Залежність часу релаксації від розмірів частинки для магнетиту [7]: $\Gamma = KV_M / kT$,

де V_M – об'єм МНЧ

Об'єм МНЧ V_M та гідродинамічний об'єм V_H , враховуючи ліганд, визначають за формулами:

$$V_M = \frac{\rho D^3}{6}, \quad (5)$$

$$V_H = \frac{\rho(D+2d)^3}{6}, \quad (6)$$

де D – діаметр МНЧ; d – товщина рівня ліганду [9, 7].

Магнітні наночастинки залежно від розмірів, структури та властивостей поділяють на:

- *однодоменні*;
- *мультидоменні*;
- *суперпарамагнетичні* – малі (менше за 20 нм для Fe_3O_4) однодоменні наночастинки, у яких гістерезисна поведінка відсутня (рис. 2)

Нагрів однодоменних та мультидоменних МНЧ у змінному магнітному відбувається передусім завдяки втратам гістерезису, а суперпарамагнетичних – через те, що їх намагніченість відстає у часі від прикладеного магнітного поля.

Наведена у формулі спрощена модель розсіювання потужності магнітного поля у тепло стосується суперпарамагнетичних МНЧ, оскільки у ній не враховано втрат гістерезису.

У біологічній системі є потреба мінімізувати кількість магнетичного матеріалу, збільшивши його SAR. Тому суперпарамагнетичні наночастинки мають великий потенціал для використання їх як магнітного матеріалу з високим значенням SAR відповідно до біологічних, технічних та економічних обмежень [6]. В роботі [15] визначено умову для безпечної

фізіологічної дії частоти та напруженості змінного магнітного поля на організм: $f = 0,05 \div 1,2 \text{ МГц}$, $H = 5 \div 15 \text{ кА/м}$, а також в роботі наведено співвідношення $f \cdot H_{\text{max}} \leq 4,85 \cdot 10^8 \text{ А/(м} \cdot \text{с)}$ [3, 10].

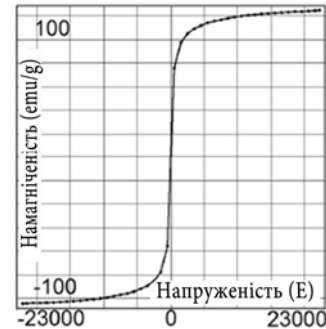


Рис. 2. Петля гістерезису суперпарамагнетичних МНЧ [6] (emu (electromagnetic unit)/ $\text{g} = 1 \text{ А}^2/\text{кг}$)

Якщо застосовують магнітні матеріали для конструювання нанокомпозитів з використанням біополімерів для медико-біологічних досліджень, їх частинки мають відповідати таким умовам [2]: розміри частинок не повинні перевищувати 60 нм, інакше вони не будуть вільно проходити через капіляри, не зумовлюючи емболізації; частинки повинні мати доволі великий сумарний магнітний момент для утримання їх у кровотоці за його певних фізіологічних параметрів; носії мають бути здатними переносити необхідний набір хіміотерапевтичних агентів, а лікарська речовина повинна займати значну частину об'єму нанокомпозита; поверхневі властивості носіїв повинні забезпечувати максимум біосумісності та мінімум антигенності; магнітні носії після виконання своїх функцій мають бути біодеградувальними, а продукти їх розпаду повинні швидко виводитись із організму та бути мінімально токсичними.

Дослідження композитів з феромагнітними наночастинками in vitro. Для досліджень властивостей композитів ФМНЧ *in vitro* існують устави різноманітних конструкцій. Fujio *et al.* досліджували магнетитові ФМНЧ ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) іммобілізовані у кополімері (NIPAA/AAm) N-ізополіакриламід (NIPAA) та акриламід (AAm) з використанням устави, яка зображена на рис. 3. Вона складається з резервуару, в який поміщено гідрогелевий стовпчик товщиною 10 мм, який поміщається у проміжок між полюсами електромагніту. Зовнішнє магнітне поле створюється

за допомогою біполярного джерела живлення (Takasago, BWS 40-15), оснащеного генератором функцій (Kenwood, FG-273) та осцилоскопом (Kenwood, CS-4025). У трубці створено потік розчину цукрози за допомогою помпи. Температура вимірюється термопарою, яка вставлена у досліджуваний гідрогелевий стовпчик.

Особливістю устави є те, що вона дає змогу аналізувати методом Хейнса кількість вивільненої речовини (напр. цукрози чи терапевтичного агенту) під час нагрівання гідрогелю. Однак дія змінного магнітного поля на термопару може викликати спотворення при вимірюванні температури гідрогелю [5].

Залежність нагрівання від частоти та значення напруженості змінного магнітного поля є важливою характеристикою нанокompatивів. Група вчених з Японії, Сингапуру та Кореї, *Seongtae et al.* досліджували феромагнітні наночастинки $NiFe_2O_4$, використовуючи уставу, зображену на рис.4, показали емпірично, що максимальна температура при нагріві ФМНЧ лінійно залежить від частоти і квадратично –

від сили зовнішнього магнітного поля. Результати видно на рис. 5 [4].

Вплив магнітного поля на вимірювання температури гідрогелю під час його нагрівання змінним магнітним полем мінімізується у разі використання оптоволоконних температурних сенсорів. На рис. 6 зображено уставу для експерименту групи вчених Nasr et al. Контейнери зі зразком магнетиту (Fe_3O_4) у теплоізоляції з агару та пінополістиролу були поміщені всередині котушки 67 мм у діаметрі, виготовленої з трьох мотків мідної трубки з. Котушка під'єднана до індукційної машини (2кВт HotShot, Ameritherm Inc) для генерації магнітного поля з напруженістю 116 Е (9230,987 А/м) при 145 кГц.

Зміни температури фіксувались за допомогою оптоволоконних перетворювачів. Зміни розмірів гідрогелю (рис. 2, 7) досліджували з використанням мікроскопа. Як видно, елементами цієї устави є доступна у продажу техніка з досить високими характеристиками, що відбивається на високій вартості устави [6].

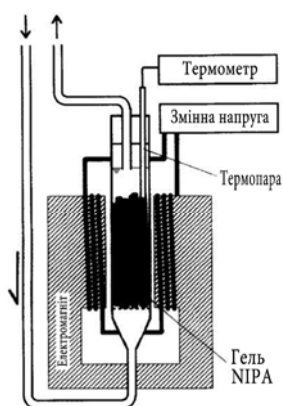


Рис. 3. Устава для дослідження МНЧ [5]



Рис. 4. Устава з LC-схемою для нагрівання МНЧ. Складається з генератора функцій, височастотного підсилювача та котушки

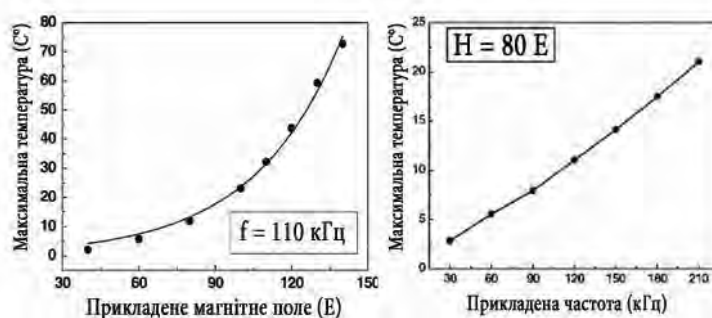


Рис. 5. Залежність максимуму температури МНЧ від частоти та від значення прикладеного магнітного поля [4]

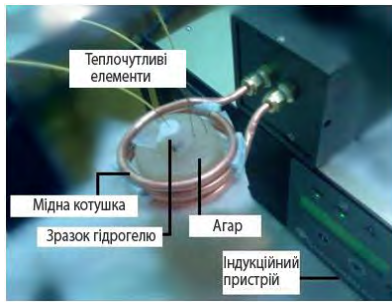


Рис. 6. Дослідження індукційного нагріву зразків гідрогелю в агарі [6]

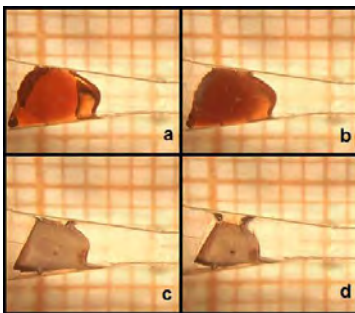


Рис. 7. Помітні зміни температури від 20 мм^3 до 12 мм^3 (a-d) гідрогелю NIPA з концентрацією МНЧ 5 мг Fe/мл при нагріванні його до 29 °C [6]

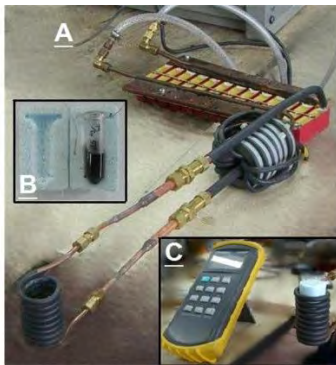


Рис. 8. Індукційна машина (А), зразок МНЧ у теплоізоляційній піні (В), зразок гідрогелю, поміщений у котушку (С)

Висновки. Існує потреба у створенні системи для дослідження температурних параметрів таких нанокомпозитів з ФМНЧ, яка давала б змогу розробникам вимірювати з необхідною точністю якомога більше характеристик: температури зразка як функцію прикладеної потужності магнітного поля, максимальну температуру нагрівання зразка як функцію при-

кладеного змінного магнітного поля за фіксованої частоти, зміну розмірів як функцію температури, залежність швидкості та максимальної температури нагрівання від концентрації, розмірів та матеріалу ФМНЧ, а також визначення теплопровідності, теплоємності, тепловіддачі нанокомпозиту.

Очевидно, однією з найважливіших величин під час дослідження нанокомпозитів є температура, тому її вимірювання треба реалізувати, зважаючи на чинники, що можуть спотворити результат вимірювання. Для вимірювання температури гідрогелю використовують термістори, термоелементи, а також оптоволоконні перетворювачі. У [Matthias Weisser] зауважено, що у разі використання термопар та термісторів можуть виникати спотворення вимірюваного значення, спричинені дією змінного магнітного поля. Вплив магнітного поля на оптоволоконні перетворювачі практично відсутній, проте їх використання обмежене високою вартістю порівняно з іншими термометрами.

Відтак метою подальших досліджень є створення устави для вищевказаних цілей з урахуванням переваг та недоліків розглянутих конструкцій, а також медичних застережень щодо застосування змінного магнітного поля.

1. Русаков, С.В. Гипертермия в онкологии: неизвестное об известном. Веб-сайт "Московский врач" [Електронний ресурс] 2010 р. Адреса доступу: http://mv-online.ru/view_page.php?page=63&ID=0. 2. Налескіна Л.А. Сьогодення та перспективи створення наносистем спрямованої доставки лікарських препаратів до пухлинних клітин / Налескіна Л.А., Бородай Н.В., Чехун, В.Ф. – К., 2009. (Молекулярная медицина и нанотехнологии в онкологии). 3. Подольцев Д. А. Конечно-элементное моделирование магнитных и тепловых процессов при магнитно-жидкостной гипертермии биологических тканей / Д. А. Подольцев, Кучерявая Н. И. – 2010. (Электронное моделирование, Т. 32). 4. Takemura. Dependence of Frequency and Magnetic Field on Self-Heating Characteristics of NiFe₂O₃ Nanoparticles for Hyperthermia / Takemura, Seongtae Bae Sang Won Lee et al. – 2006. 5. Takahashi Immobilized Enzyme Reaction Controlled by Magnetic Heating: γ -Fe₂O₃-Loaded Thermosensitive Polymer Gels Consisting of N-Isopropylacrylamide and Acrylamide / Takahashi, Fujio, Sakai, Yasuzo та Mizutani, Yohsuke. – 1996 р. – С. 152-156 – (Journal of Fermentation and Bioengineering, T. Volume 83). 6. Tabatabaei Magnetic Nanoparticles Encapsulated in Hydrogel as Hyperthermic

- Actuators for Microrobots Designed to Operate in the Vascular Network / Tabatabaei, Seyed Nasr, Lapointe, Jacinthe ma Martel, Sylvain – 2009.*
7. Rosensweig Heating magnetic fluid with alternating magnetic field / Rosensweig – 2002. (*Journal of Magnetism and Magnetic Materials*).
8. Roizin-Towle The response of human and rodent cells to hyperthermia / Roizin-Towle and Pirro – New York : 1992 (Center for Radiological Research, College of Physicians and Surgeons of Columbia University).
9. Maenosono Theoretical Assesment of FePt Nanoparticles as Heating Elements for Magnetic Hyperthermia / Maenosono, Shinya u Saita, Soichir – 2006 p., (*IEEE Transactions Magnetics*).
10. Atkinson W. J. Usable Frequencies in Hyperthermia with Thermal Seeds / Atkinson W. J., Brezovich I. A., and Chakraborty D. P. – 1984. – С. 70–75. – (*IEEE Trans. Biomed. Eng., T. Vol. B.ME 31.*)
11. Harmon Cell death induced in a murine mastocytoma by 42-47 degrees C heating in vitro: evidence that the form of death changes from apoptosis to necrosis above a critical heat load. / Harmon, Herston : 1990.
12. Nadelcu Gigel Magnetic Nanoparticles Impact on Tumoral Cells in the Treatment by Magnetic Fluid Hyperthermia./ Nadelcu Gigel – 2008. (*Journal of Nanomaterials and Biostructures*).
13. Weisser Matthias Entwicklung und klinischer Einsatz eines HF-Mehrgeneratoren Überwärmungssysteme./ Weisser, Matthias TU München: 1989.
14. Morris The response of the rat tail to hyperthermia. Morris, Myers and Field. – 1977 p.
15. Нукифоров В.Н. Магнитная индукционная гипертермия. / Нукифоров В.Н. //– Изд. вузов. Физика, 2007. – С. 60–72.

УДК 536.5

ШУМОВА ТЕРМОМЕТРІЯ. АНАЛІЗ ПОХИБОК

Ї Павло Гамула, Ігор Микитин, 2011

Національний університет “Львівська політехніка”, кафедра інформаційно-вимірювальних технологій,
вул. С. Бандери, 12, 79013, Львів, Україна

Проаналізовано похибки шумового методу вимірювання температури.

Проведен анализ погрешностей шумового метода измерения температуры.

The analysis of errors of the noise method of the measuring temperature is conducted.

Постановка проблеми. Аналізуючи формулу Найквіста, яка є основою шумової термометрії, можна припустити, що визначення температури є справою легкою і технічно нескладною, оскільки потрібно мати значення декількох параметрів, визначення похибки кожного із яких є давно і досконало вивченим. Насправді ж це не так просто.

Якими складовими визначається похибка вимірювання температури шумовим методом? Зважаючи на формулу Найквіста [1], значення температури можна поррахувати так:

$$T = \frac{\overline{e(t)^2}}{4k\Delta fR}, \quad (1)$$

попередньо вимірявши середнє значення квадрата шумової напруги (СЗКШН) $\overline{e(t)^2}$, де Δf – робоча частотна смуга; R – значення опору первинного перетворювача (ПП). Похибка вимірювання температури

залежатиме від похибки вимірювання СЗКШН d_e , похибки підтримання робочої частотної смуги шумового термометра (ШТ) $d_{\Delta f}$ та похибки опору первинного перетворювача ШТ d_R :

$$dT = d_e - d_{\Delta f} - d_R. \quad (2)$$

Розглянемо граничне значення відносної похибки вимірювання температури

$$dT_{sp} = d_e + d_{\Delta f} + d_R. \quad (3)$$

Отже, є три складники, значення яких визначає загальну похибку. Чи вони є завжди незмінними і незалежними від різноманітних факторів? Кожен із цих складників має «історію походження» та «родовід».

Основний матеріал. Похибки складників, що входять в (3), можна подати так:

$$d_e = d_{em} + d_{enstr}, \quad (4)$$