

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
ODJEL ZA FIZIKU



IVAN PROLOŠČIĆ

**MAGNETSKA INJEKCIJA ZA UBRIZGAVANJE I
KONTROLU OTPUŠTANJA AKTIVNIH TVARI S
MAGNETSKIH NANOČESTICA Fe_3O_4**

Završni rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
ODJEL ZA FIZIKU



IVAN PROLOŠČIĆ

**MAGNETSKA INJEKCIJA ZA UBRIZGAVANJE I
KONTROLU OTPUŠTANJA AKTIVNIH TVARI S
MAGNETSKIH NANOČESTICA Fe_3O_4**

Završni rad

Predložen Odjelu za fiziku Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
radi stjecanja zvanja prvostupnika fizike

Osijek, 2021.

„Ovaj završni rad je izrađen u Osijeku pod vodstvom doc.dr.sc. Mislava Mustapića u sklopu Sveučilišnog preddiplomskog studija fizike na Odjelu za fiziku Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.“

Sadržaj

Sažetak	v
Abstract	vi
Uvod.....	1
1. Teorijski dio.....	2
1.1. Magnetizam.....	2
1.1.1. Povijest magnetizma	2
1.1.2. Porijeklo magnetizma.....	2
1.2. Vrste magnetizama.....	6
1.3. Magnetizam nanostruktura.....	8
1.3.1. Magnetska svojstva nanočestica.....	8
1.4. ZFC i FC krivulje.....	9
1.5. Krivulje histereze	10
1.5.1. Magnetska histereza magnetskih nanočestica Fe ₃ O ₄ (MNC).....	13
2. Eksperimentalni dio.....	14
2.1. Sinteza magnetskih nanočestica i karakterizacija	14
2.2. Postupak apliciranja lijeka pomoću magnetskih nanočestica Fe ₃ O ₄	16
2.3. Utjecaj magnetskih nanočestica Fe ₃ O ₄ na preživljenje stanica ljudskog neuroblastoma SH-SY5Y	19
2.4. Model magnetske injekcije	22
Zaključak.....	23
Kazalo kratica	24
Literatura.....	25
Životopis	27

MAGNETSKA INJEKCIJA ZA UBRIZGAVANJE I KONTROLU OTPUŠTANJA AKTIVNIH TVARI S MAGNETSKIH NANOČESTICA Fe_3O_4

IVAN PROLOŠČIĆ

Sažetak

Već duži niz godina se magnetske nanočestice Fe_3O_4 u medicini koriste kao nanonosači za dostavu aktivnih tvari (lijekova). Ovakav način dostave donosi nove mogućnosti za liječenje te dostavu lijekova do teže dostupnih mjesta u ljudskom organizmu. Porozna struktura nanočestica daje mogućnost adsorpcije velike količine kemijski aktivnih tvari (lijekova) na nanočestice. Zbog nanometarskih dimenzija čestica i superparamagnetskih svojstava, moguće ih je vrlo lako manipulirati vanjskim magnetskim poljima. Učinkovito otpuštanje kemijski aktivnih tvari s površine nanočestica moguće je uz asistenciju permanentnog i izmjeničnog magnetskog polja. U završnom dijelu rada je predstavljen prototip magnetske injekcije za prikupljanje nanočestica u organizmu nakon otpuštanja lijeka, kako bi se izbjegle neželjene posljedice koje nastaju prilikom dugotrajnog ostanka nanočestica u organizmu.

(27 stranica, 12 slika, 2 grafa, 34 literaturnih navoda)

Rad je pohranjen u knjižnici Odjela za fiziku

Ključne riječi: magnetska histereza / magnetska igla / permanentno i oscilirajuće magnetsko polje / magnetske nanočestice Fe_3O_4 / diferencirane stanice SH-SY5Y ljudskog neuroblastoma

Mentor: doc.dr.sc. Mislav Mustapić

Ocjenjivači:

Rad prihvaćen:

MAGNETIC NEEDLE FOR INJECTION AND CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENTS FROM MAGNETIC NANOPARTICLES Fe_3O_4

IVAN PROLOŠČIĆ

Abstract

For many years magnetic nanoparticles Fe_3O_4 are used in medicine as nanocarriers for the delivery of active substances (drugs). This method potentially gives a new method of treatment for less accessible parts of the human body. The porous structure of nanoparticles gives a potentially large area for adsorption of large quantity chemically active substances. Regarding the very small dimensions of particles, they have a high magnetization, and they are relatively easy to manipulate with external magnetic fields. The release of active substances from the surface of nanoparticles occurs due to a combination of the external AC and DC magnetic fields. At the final part of the thesis is presented the prototype of the magnetic needle, which is designed to pick up nanoparticles left in the human body after the treatment, to prevent unwanted long-term side effects.

(27 pages, 12 figures, 2 graphs, 34 references)

Thesis deposited in Department of Physics library

Keywords: magnetic hysteresis / magnetic needle / AC/DC magnetic fields / magnetic nanoparticles Fe_3O_4 / differentiated SH-SY5Y human neuroblastoma cell line

Supervisor: Assis. Prof. Mislav Mustapić

Reviewers:

Thesis accepted:

Uvod

Razvoj znanosti i tehnologije omogućuje korištenje novih metoda i materijala za dostavu lijekova u organizam. Jedan od relativno novih materijala za dostavu lijekova su nanočestice. Tema rasprave ovog rada jesu magnetske nanočestice Fe_3O_4 čija fizikalna i kemijska svojstva omogućuju adsorpciju aktivnih tvari, kao i mogućnost kontrole i manipulacije magnetskih nanočesticama s vanjskim magnetima. Zahvaljujući poroznoj strukturi magnetskih nanočestica Fe_3O_4 , na njih se mogu vezati aktivne tvari koje se mogu kontrolirano otpuštati pomoću vanjskih magnetskih polja. Nanočestice potencijalno omogućuju novu metodu tretiranja do sada teško dostupnih ili nedostupnih mjesta u organizmu. Jedna od pretpostavki u ovom radu jest da nanočestice Fe_3O_4 nakon otpuštanja aktivnih tvari ostaju u organizmu duže vrijeme, te potencijalno imaju štetan utjecaj na stanice poput oksidativnog stresa. Jedan od ključnih eksperimentalnih dokaza za ovu hipotezu u ovom radu je negativan utjecaj magnetskih nanočestica Fe_3O_4 na diferencirane stanice SH-SY5Y ljudskog neuroblastoma s porastom koncentracije nanočestica. U završnom dijelu rada predložen je prototip magnetske injekcije za neometano odstranjivanje nanočestica po završetku otpuštanja lijeka u organizam.

1. Teorijski dio

1.1. Magnetizam

1.1.1. Povijest magnetizma

Grčki filozofi su među prvima uočili fenomen magnetizma. Trljanjem jantara od vunu primijećeno je da se sitni komadići slame udaljavaju od jantara[1]. Smatralo se da su elektricitet i magnetizam dvije neovisne pojave i okarakterizirani su kao fluidi. Francuski fizičar i filozof Charles Augustin Coulomb je definirao da se mali dijelovi bilo kojeg od oba fluida, kako za elektricitet tako i za magnetizam privlače, odnosno odbijaju, s obzirom na kvadratnu udaljenost koja se nalazi između njih. Kasnije je svoju teoriju potvrdio i mnogim eksperimentima. Zaključio je također da se magnetski fluid ne može slobodno kretati kao što to može električni fluid[2]. Simeon Denis Poisson uvodi pojam magnetskog potencijala, gdje razvija matematičku podlogu za područje magnetostatike. Počinje se postavljati pitanje ujedinjenja električne i magnetske sile. Engleski fizičar Michael Faraday (1791.) otkriva pojavu elektromagnetske indukcije, prvi korak u povezivanju električne i magnetske sile. Isto tako definirao je električno i magnetsko polje, te izumio Faradayev kavez. Danski fizičar Hans Christian Oersted uočio je direktnu povezanost između struje i magnetskog polja. Promatrao je učinak struje na vrlo osjetljivu magnetsku iglu koja se nalazila u neposrednoj blizini žice kojom je tekla struja. Igla se u blizini žice kojom je tekla električna struja pomaknula[2]. Ponavljanjem pokusa je pokazano da zakret magnetske igle ovisi o smjeru električne struje koja teče kroz žicu, odnosno da žica kroz koju teče električna struja oko sebe stvara magnetsko polje koje zakreće magnetsku iglu. Maxwell James Clerk (1831.) teorijski objedinjuje pojam elektriciteta i magnetizma u klasičnu teoriju elektromagnetizma. Postavio je četiri jednačbe koje se danas nazivaju Maxwellovim jednačbama u kojima je pokazano načelo po kojem promjene u magnetskom polju uzrokuju promjene u električnom polju i obrnuto[3].

1.1.2. Porijeklo magnetizma

Pojava magnetizma nastaje prilikom gibanja nabijene čestice. Za elektron, koji osim što se može klasično gibati kroz prostor, također orbitira oko jezgre atoma te tako stvara magnetsko polje. Elektron dodatno rotira oko vlastite osi – spin. Zbog navedenih gibanja elektrona koji su nabijene čestice, nastaje magnetsko polje[5].

Promatrajmo naboj q koji se giba konstantnom brzinom \vec{v} . U nekom trenutku naboj q proglasimo izvorom, a u točki P koja se nalazi na udaljenosti r od izvora računamo magnetsko polje (Slika 1). Na udaljenosti r od točkastog naboja q iznos magnetskog polja \vec{B} je proporcionalan iznosu naboja $|q|$ i obrnuto proporcionalan kvadratnoj udaljenosti $\frac{1}{r^2}$. Nadalje, iznos magnetskog polja B proporcionalno ovisi i o brzini \vec{v} kojom se giba naboj q , kao i o sinusu kuta ϕ . Kut ϕ se nalazi između vektora brzine \vec{v} te vektora smjera \hat{r} koji pokazuje prema točki P [4].

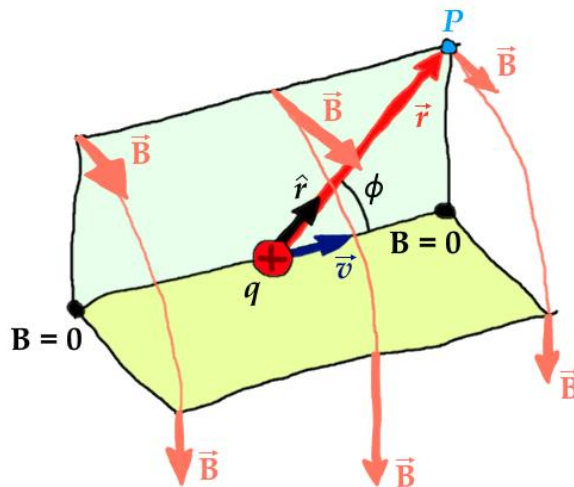
$$B = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{|q|v \sin \phi}{r^2} \quad (1.1)$$

μ_0 je permeabilnost vakuuma. Uvedimo i vektorski iznos magnetskog polja \vec{B} . Jedinični vektor \hat{r} se definira kao omjer vektora \vec{r} i samog iznosa tog vektora r .

$$\hat{r} = \frac{\vec{r}}{r} \quad (1.2)$$

Magnetsko polje \vec{B} u točki P tada iznosi, prema Biot-Savartovom zakonu

$$\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{q\vec{v} \times \hat{r}}{r^2} \quad (1.3)$$



Slika 1. Prikaz nabijene čestice koja se giba u odnosu na točku P . Slika izrađena temeljem izvornika [4].

Elektroni rotiraju oko jezgre atoma. Putanju elektrona ćemo aproksimirati kao kružnicu radijusa R . Period T takve putanje iznosi $T = 2\pi R/v$, gdje je v brzina elektrona.

$$I = \frac{\Delta q}{\Delta t} \quad (1.4)$$

$$I = \frac{-q}{T} = \frac{-qv}{2\pi R}$$

Naboj q je negativan jer promatramo elektron koji je negativnog naboja. Magnetski dipolni moment m je

$$m = I\pi R^2 \quad (1.5)$$

$$m = -\frac{1}{2}qvR\hat{z}$$

Električnu silu izjednačujemo s centripetalnom

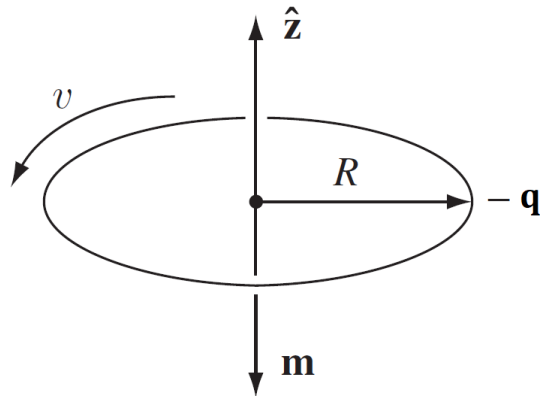
$$F_{el} = F_{cp}$$

$$\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q^2}{R^2} = m_e \frac{v^2}{R}$$

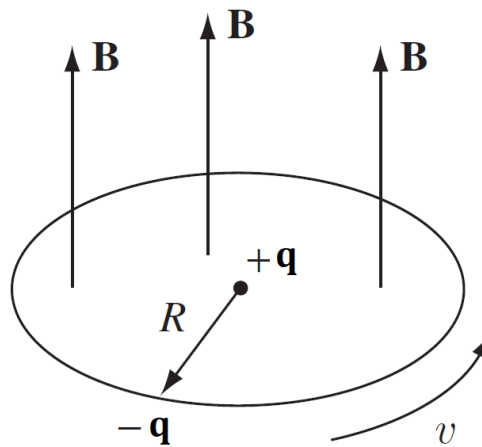
m_e – masa elektrona ($9,1 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$)

U prisustvu magnetskog polja, na česticu djeluje i magnetska sila, $-q(v \times B)$. Neka je magnetsko polje okomito na površinu kojom elektron orbitira. Dodatnom magnetskom silom čestica se brže giba te uvodimo novu brzinu v_2 , $v_2 > v$.

$$\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q^2}{R^2} + qv_2B = m_e \frac{v_2^2}{R} \quad (1.6)$$



Slika 2. Putanja nabijene čestice (elektrona) u obliku kružnice radijusa R . Slika izrađena temeljem izvornika[5].



Slika 3. Magnetsko polje je okomito na površinu koje opisuje putanja elektrona. Slika izrađena temeljem izvornika[5].

$$qv_2B = \frac{m_e}{R}(v_2^2 - v^2) = \frac{m_e}{R}(v_2 + v)(v_2 - v)$$

Pretpostavljamo da je $\Delta v = v_2 - v$, vrlo malena, odnosno $v_2 \approx v$

$$\Delta v = \frac{qRB}{2m_e} \quad (1.7)$$

$$\Delta m = -\frac{1}{2}q(\Delta v)R\hat{z} = -\frac{q^2R^2B}{4m_e} \quad (1.8)$$

Predznak minus govori da je m suprotne orijentacije od B . U prisustvu vanjskog magnetskog polja, dipolni momenti su antiparalelni u odnosu na vanjsko polje[5].

1.2. Vrste magnetizama

Različiti materijali u prisutnosti magnetskog polja reagiraju zavisno od elektronske konfiguracije u atomima od kojih su građeni. Tako će na primjer, željezne spajalice biti privučene ukoliko ih dovedemo blizu permanentnog magneta, dok komadići aluminiya neće. To ne znači da aluminij nema magnetska svojstva, već sila koja djeluje na njega je vrlo malog iznosa i ne može privući. Koliko će se lako posložiti dipolni momenti nekog materijala u vanjskom magnetskom polju ovisi o vrsti materijala, tj. elektronskoj strukturi atoma[5]. Magnetski moment je vektorska veličina koja opisuje svojstva magneta kroz kojeg teče električna struja, to je umnožak jakosti struje i površine petlje[6].

Dijamagnetizam je oblik magnetizma gdje se magnetski dipolni momenti orijentiraju u suprotnom smjeru od smjera vanjskog magnetskog polja. Materijali koji pokazuju dijamagnetično ponašanje su zlato, srebro, cink i neki drugi[7]. Dijamagnetizam je univerzalno svojstvo svih materijala, no neki materijali su još pored toga i feromagnetični, ili paramagnetični, te su ti efekti dominantniji, te zasjenjuju dijamagnetizam.

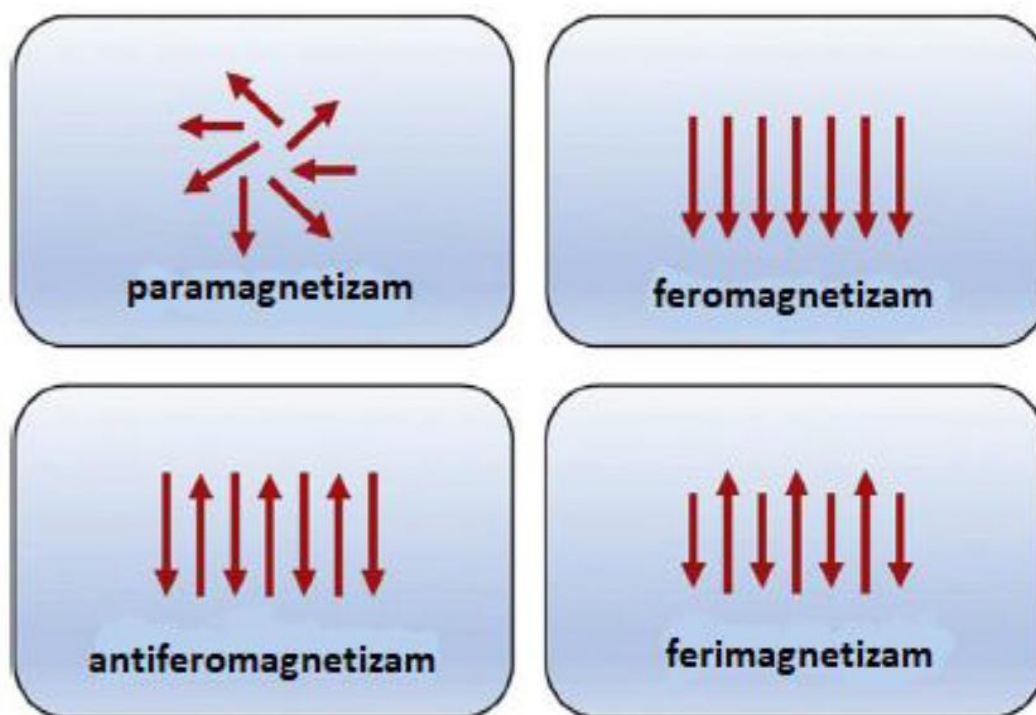
Aluminij se u magnetskom polju ponaša kao paramagnetičan materijal, magnetski dipolni momenti su relativno slabo kolektivno uređeni, te gotovo ne pridonose vanjskom magnetskom polju. Takvi materijali čiji su magnetski dipolni momenti vrlo slabo međusobno uređeni, no ipak se slabo orijentiraju u smjeru vanjskog magnetskog polja, nazivaju se paramagnetični materijali[7]. Orijentacija tj. uređenje dipolnih momenata prema vanjskom magnetskom polju biti će najveća pri temperaturi apsolutne nule. Povećanjem temperature, dipolni momenti će sve više odstupati od orijentacije vanjskog magnetskog polja[8].

Željezo kao najpoznatiji materijal u skupini feromagneta se može vrlo lako manipulirati vanjskim magnetom. Razlog tomu je što se magnetski momenti u željezu mogu vrlo lako orijentirati u smjeru vanjskog magnetskog polja, te na taj način doprinose vanjskom polju. Kada se feromagnetični materijali dovedu u vanjsko magnetsko polje, te se potom to polje isključuje,

magnetski dipolni momenti feromagneta ostaju usmjereni u smjeru polja tj. zadržavaju magnetizam. Ta pojava se naziva remanentni magnetizam. To se uočava u svakodnevnom životu kod spajalice koja je bila u blizini jakog magnet. Kada spajalicu maknemo od magnet, ona može privlačiti druge spajalice iako permanetni magnet više nije u blizini. Kada feromagnete izložimo povišenoj temperaturi, i dovedemo do kritične temperature – Curiejeve temperature, oni postaju paramagneti, gube svoja jaka feromagnetična svojstva. Za željezo ta temperatura iznosi 758°C [7].

U prirodi se pojavljuju još i antiferomagnetici kod kojih je ukupna magnetizacija jednaka nuli. Kod antiferomagnetika jedan dio magnetskih domena su orijentirane u jednom smjeru, a drugi dio u suprotnom smjeru te je rezultantna magnetizacija jednaka nuli. [8].

Ferimagnetizam je pojava kod koje magnetske domene orijentirane u jednom smjeru prevladavaju u odnosu na drugi, te je ukupni iznos magnetizacije različit od nule[9].



Slika 4. Ilustracija različitih usmjerenja magnetskih momenata ovisno o vrsti magnetizma. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru[10].

1.3. Magnetizam nanostruktura

Magnetske nanočestice su strukture (manje od 100 nm) koje imaju specifična magnetska svojstva[11]. Magnetska svojstva nanočestica ovise o raznim čimbenicima, neki od njih su kemijski sastav, kristalna rešetka, oblik i veličina čestica, morfologija, te način međudjelovanja domena u nanočesticama [12,13]. Veličina jedne magnetske domene ovisi o sljedećim čimbenicima: veličina i oblik nanočestica, anizotropija, magnetostatska energija, te energija domenskih zidova. Magnetski moment nanočestice definiran je dominantno volumenom nanočestice. Rastom veličine strukture nanočestice dolazi do kritične veličine domene zbog čega se dijeli na dvije domene, pri čemu se stvaraju domenski zidovi koji dijele domene. Kritični radijus r_c predstavlja veličinu do koje je energetski prihvatljivije da nanočestica postoji kao jedna magnetska domena[14].

1.3.1. Magnetska svojstva nanočestica

Nanočestice su poznate po svom superparamagnetičnom ponašanju, karakterističnog „S“ oblika krivulje magnetske histereze. Superparamagnetičnom ponašanje karakterizira relativno brza dosegnuta maksimalna magnetizacija (sve domene usmjerene u smjeru vanjskog magnetskog polja) s porastom vanjskog polja, te zanemarivo koercitivno polje. Isto tako kod nanočestica većih dimenzija pojavljuje se višedomenska magnetska struktura. Domene su područja jednolike magnetizacije, te su odvojena domenskim zidovima. Stvaranje domenskih zidova ovisi o raspodjeli magnetostatske energije (ΔE_{MS}). Magnetostatska energija proporcionalno ovisi o volumenu čestice, kao i o energiji domenskog zida (E_{dw}). Energija domenskih zidova proporcionalno se povećava s porastom površine između domena. Nanočestica s jednom domenom jednoliko je magnetizirana, te su svi spinovi usmjereni u smjeru preferencijalne orijentacije. Smjer magnetizacije se relativno lako okreće toplinskom energijom u odsustvu vanjskog polja, što je razlog jer nema više domena (anizotropija) i domenskih zidova (energija domenskih zidova) koji bi ju kočili, te je to i razlog malog koercitivnog polja koje je primjećeno kod histereza nanočestica [15,16].

Energija koja je odgovorna za zadržavanje magnetskih momenata duž određenog smjera se izražava:

$$E(\theta) = K_{eff}V \sin^2 \theta \quad (1.11)$$

gdje je V volumen nanočestice, K_{eff} je gustoća energije anizotropije ovisne o materijalu, i θ je kut između magnetizacije i osi lake magnetizacije. Smanjenjem volumena nanočestice, toplinska energija $k_B T$ premašuje energetska barijeru $V K_{eff}$ i smjer magnetizacije se lako okreće. Kada je $k_B T > K_{eff} V$ sustav se ponaša kao superparamagnet. Umjesto magnetskih momenata postoji jedan veliki magnetski moment u svakoj od čestica[16]. Vrijeme relaksacije smjera magnetskih momenata čestice, τ , dano je Néel-Brownovim izrazom[17]:

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{K_{eff} V}{k_B T}\right) \quad (1.12)$$

Ukoliko je vrijeme preokreta magnetskih momenata kraće od vremena relaksacije, za takav sustav se kaže da je u superparamagnetskom stanju.

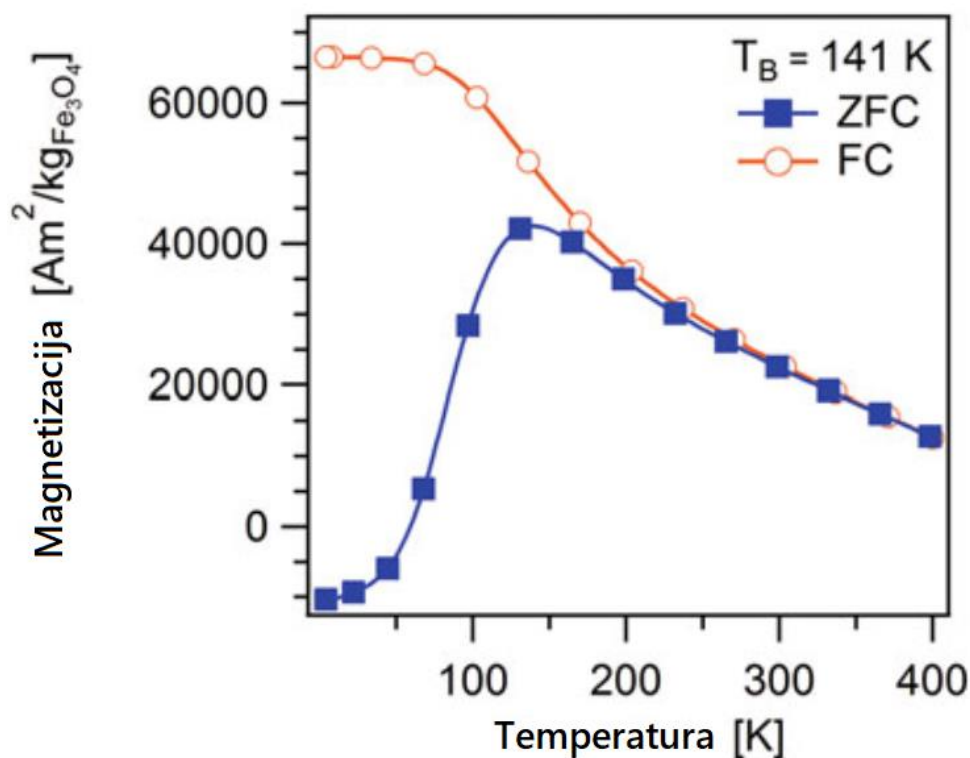
Kako se veličina nanočestica smanjuje, veći dio atoma u nanočesticama postaju površinski atomi. Kako se veći dio atoma nalazi na površini nanočestica, njihova površinska svojstva postaju sve utjecajnija. Površinski učinci mogu dovesti do smanjenja magnetizacije manjih nanočestica. Takvo smanjenje je povezano s postojanjem nemagnetičnog sloja na površini čestica, nagnutih spinova te nasumičnih orijentacija spinova[18]. Još jedan od površinskih učinaka prilikom smanjenja veličine nanočestica jest povećavanje magnetske anizotropije, K_{eff} [19,20]. Kod neobloženih antiferomagnetskih nanočestica može se javiti slab feromagnetizam pri nižim temperaturama što se pripisuje postojanju nekompenziranih površinskih spinova antiferomagneta [21-23]. Pokazalo se da organski ligandi, koji se koriste za stabiliziranje magnetskih nanočestica, mogu imati utjecaj na njihova magnetska svojstva. Ligandi mogu modificirati anizotropiju, kao i magnetski moment atoma metala koji se nalaze na površini čestica[24].

1.4. ZFC i FC krivulje

Mjerenje ponašanja magnetizacije nanočestica može se mjeriti pomoću „hlađenje bez polja“ („zero-field cooled“, ZFC) i „hlađenje s poljem“ („field cooled“, FC) protokolom. Temperatura „blokiranja“ T_B se definira kao ona temperatura na kojoj je vrijeme relaksacije jednako mjerenom vremenu. Ispod ove temperature, nanočestica će biti ukočena ili „blokirana“ u inicijalnom stanju, a iznad te temperature se definira kao superparamagnetska, budući da imaju

dovoljnu količinu toplinske energije koja uzrokuje fluktuiranje čestice u vremenu mjerenja, te je ukupna magnetizacija jednaka nuli u promatranom dužem periodu[25].

U nastavku protkolo, nanočestice se hlade do kritične temperature bez prisustva magnetskog polja, ZFC. „ZFC“ krivulja se dobije tako da se sustav ohladi na vrlo nisku temperaturu (2-10 K) bez prisustva vanjskog polja. Zatim se uz povećavanje vanjskog magnetskog polja temperatura počinje postepeno povećavati. Kod FC postupka, nanočestice se hlade uz prisustvo vanjskog polja. Maksimum funkcija ZFC i FC teorijski bi trebao imati vrijednost temperature blokiranja[26].



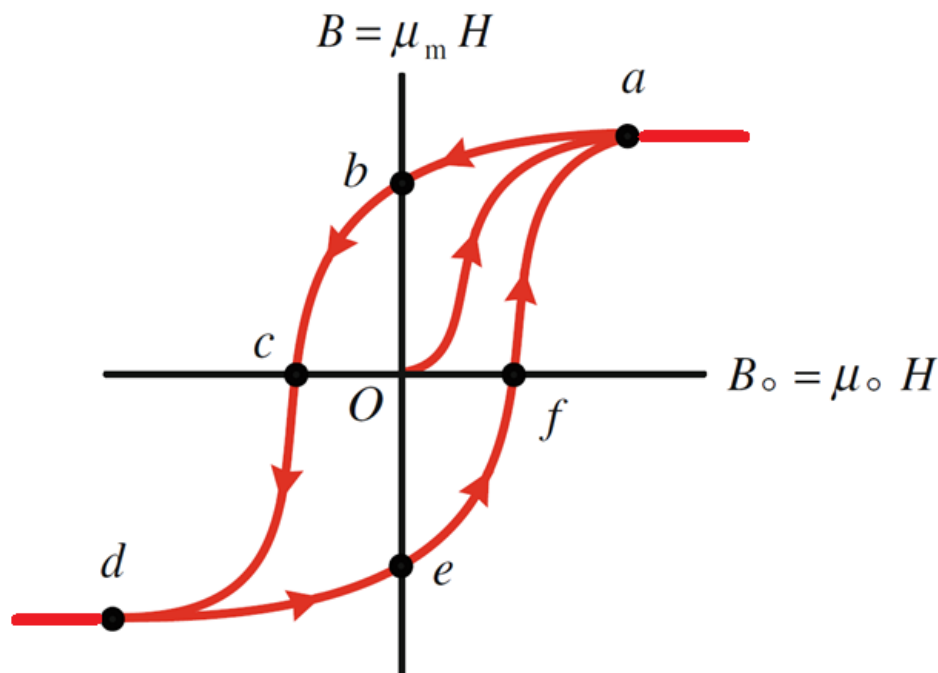
Graf 1. ZFC i FC magnetizacijske krivulje nanočestica željeznog oksida. Temperature između 4 i 400 K te polja jakosti 10 Oe. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru [27].

1.5. Krivulje histereze

Za mjerenje magnetskih svojstava najčešće se koristi solenoid s N zavoja i feromagnetskom jezgrom. Ukoliko kroz zavojnicu solenoida ne prolazi struja, ne stvara se ni magnetsko polje.

Kada se kroz solenoid počne propuštati struja I , magnetsko polje toroida $B_0 = \mu_0 H$, povećava se linearnom ovisnošću sa strujom I . Ukupno magnetsko polje $B = \mu_m H$, ($B \gg B_0$) prati krivulju histereze na grafu 2. U početnom stanju, magnetske domene su nasumično orijentirane te se povećanjem B_0 počinju orijentirati u istom smjeru polja B_0 sve dok ne postignu zasićenje ili saturaciju (točka a u grafu 2), odnosno stanje gdje su gotovo sve magnetske domene jednako orijentirane. Daljnje povećanje B_0 ima minimalnog utjecaja na povećanje B jer su sve domene usmjerene u smjeru B_0 .

Smanjenje vanjskog magnetskog polja B_0 nastaje smanjenjem jakosti struje I , gdje je na grafu 2 taj put prikazan smjerom strijelice od točke a do točke b u kojoj je $B_0 = 0$. U točki b ukupno magnetsko polje B je različito od nule iako je $B_0 = 0$. Kao rezultat, magnetizacija ostaje prisutna i bez vanjskog magnetskog polja u vidu permanentne magnetizacije, te magnetske domene nisu u potpunosti nasumično orijentirane kao što je bilo na početku već zadržavaju dijelom smjer prijašnjeg magnetskog polja.



Graf 2. Krivulja magnetske histereze feromagnetičnog materijala. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru[28].

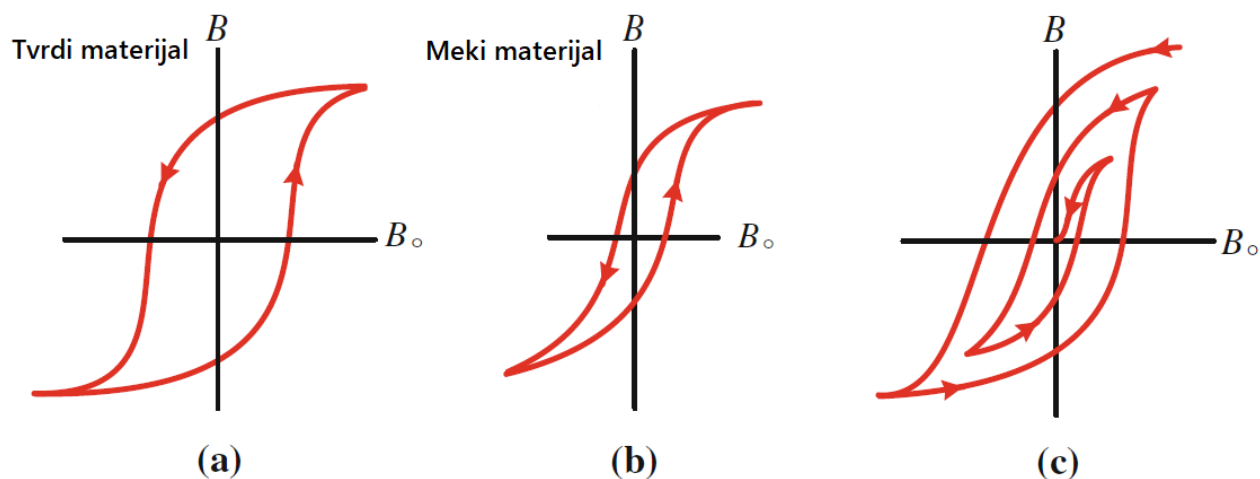
Kada se orijentacija vanjskog magnetskog polja B_0 okrene u suprotnom smjeru, određen broj magnetskih domena se preorijentira u smjeru novog polja $-B_0$ sve dok materijal ponovno

ne izgubi magnetizaciju (točka c). Iako u tom trenutku vanjsko magnetsko polje B_0 ima nekakav iznos (koercitivno polje) koji je različit od nule, ukupna magnetizacija iščezava. Daljnje povećanje vanjskog magnetskog polja $-B_0$ dovodi do maksimalne magnetizacije materijala tj. saturacije (točka d), gdje su gotovo sve magnetske domene sada suprotne orijentacije nego u točki a . Ponovno, povećanje B_0 ima minimalnog utjecaja na povećanje B . Kao u prethodno objašnjenim slučajevima, ukoliko promijenimo orijentaciju vanjskog magnetskog polja B_0 , krivulja histereze će simetrično pratiti put od točke d prema e, f te konačno točke a .

Vrijednost krivulje histereze u točki O se nalazi samo u početnom slučaju kada još nije prisutno nikakvo vanjsko magnetsko polje. Put od točke O do točke a nazivamo krivuljom prvobitne magnetizacije. Točke b i e na petlji histereze pokazuju da feromagnet posjeduje magnetsko polje bez prisutnosti vanjskog magnetskog polja.

Površina krivulje histereze ovisi o različitim svojstvima materijala kojeg se proučava. Kategorizira se dvije vrste materijala u ovisnosti o površini petlje magnetske histereze. To su:

- 1) Tvrđi feromagnetski materijal
- 2) Mekani feromagnetski materijal



Slika 5. Magnetska histereza za: (a) tvrđi feromagnet, (b) meki feromagnet. Demagnetiziranje feromagneta može se postići uzastopnim petljama histereze. Slika je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru[28].

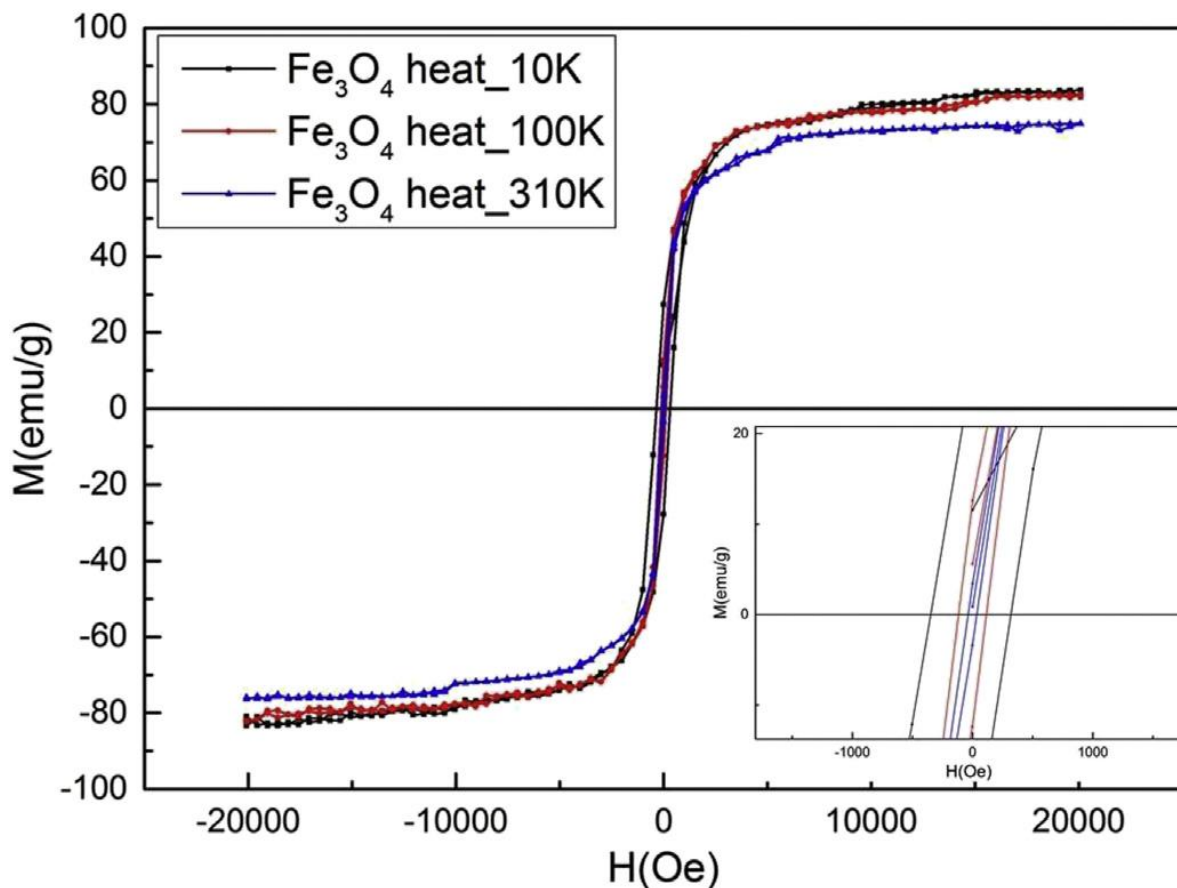
Ukoliko je površina petlje histereze široka (slika 5.a), materijal postaje snažni permanentni magnet kojeg je teško demagnetizirati vanjskim magnetskim poljem. Kod uže

površine magnetske histereze (slika 5.b), materijal se može jednostavno magnetizirati i demagnetizirati. Kod idealnog mekog feromagneta petlja histereze bi bila u potpunosti sužena sve dok ne poprimi oblik slova S, te površina histereze u teoriji ne bi postojala. Takav materijal ne bi posjedovao preostalu rezidualnu magnetizaciju.

1.5.1. Magnetska histereza magnetskih nanočestica Fe_3O_4 (MNČ)

Magnetska histereza magnetskih nanočestica Fe_3O_4 (MNČ) je drugačija u usporedbi s komadom željeznog materijala. Saturacija kod MNČ Fe_3O_4 dolazi puno brže nego kod makroskopskog željeznog materijala. Kod nanočestica magnetski momenti je načinjena od jedne domene što zahtjeva minimalne energije pri promjeni orijentacije s smjera vanjskog magnetskog polja, dok je kod makroskopskog kamada željeza velik broj domena odijeljen domenskim zidovima što zahtjeva znatnu energiju pri promjeni orijentacije domena. Koercitivno polje MNČ je malog iznosa zbog malih dimenzija domena i monodomenskog uređenja [29].

Na slici 6 je prikazana magnetska histereza MNČ pri različitim temperaturama. Graf magnetske saturacije MNČ ima karakteristični oblik slova „S“ sa zanemarivim koercitivnim poljem. [29].



Slika 6. Magnetska histereza MNČ na 10, 100 i 310K. Zumirani dio na desnoj strani prikazuje iznos koercitivnog polja[29].

2. Eksperimentalni dio

2.1. Sinteza magnetskih nanočestica i karakterizacija

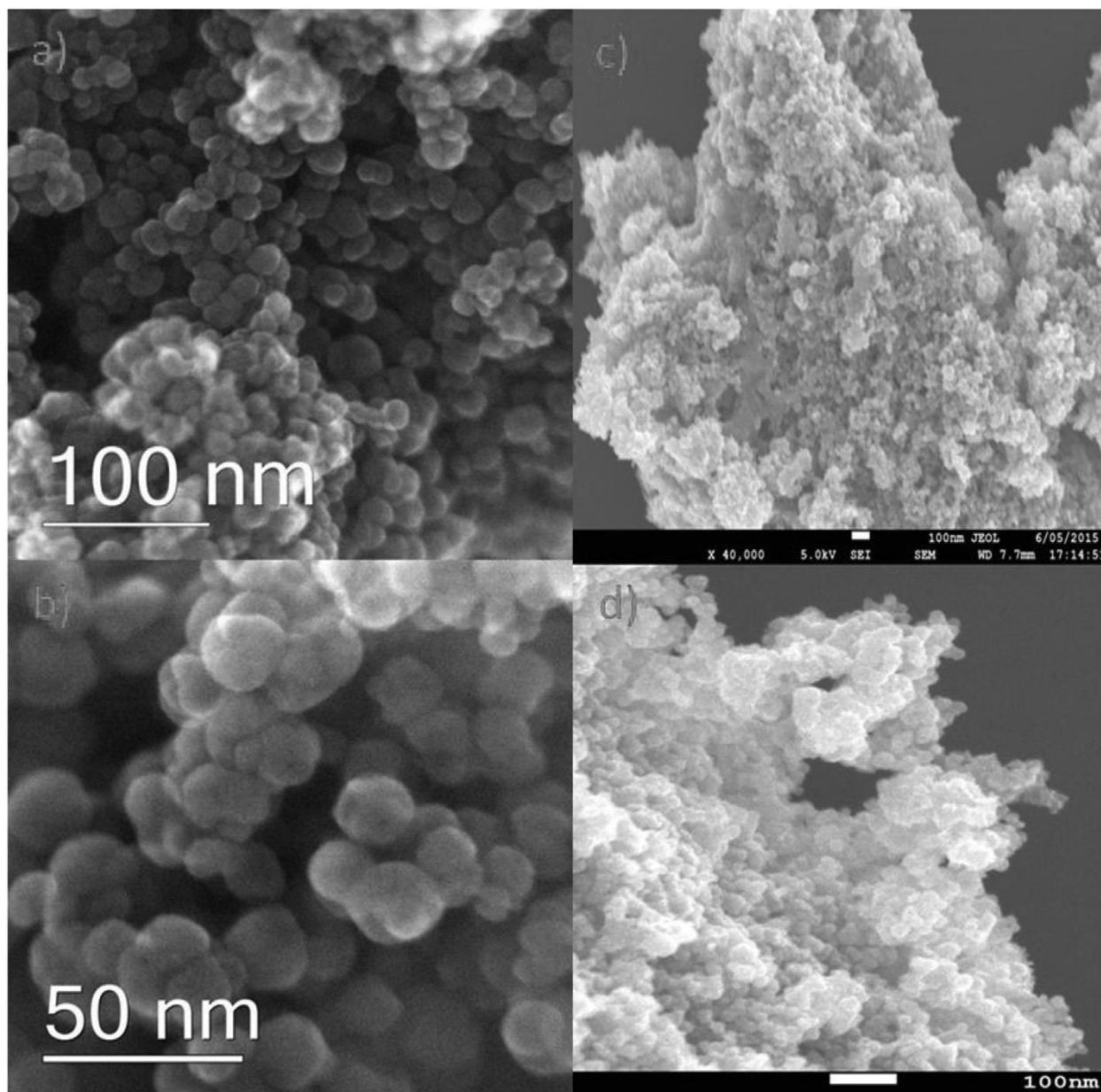
Postoje razne metode sinteze magnetskih nanočestica[16]. Neke od primjena magnetskih nanočestica jesu magnetski uređaji za pohranu podataka, senzori, visokoosjetljiva magnetska rezonancija, kao i ciljana dostava lijekova za medicinsku dijagnostiku i terapiju[30].

Sinteza MNČ je pripravljena po literaturnom izvoru[29]. Početni materijali koji se koriste za sintezu MNČ su FeCl_2 i FeCl_3 koje je potrebno otopiti u deioniziranoj vodi, odvojeno 1:2. Otopinu s FeCl_2 je potrebno čuvati u inertnoj atmosferi (dušik) kako bi se izbjegla neželjena oksidacija željeza u trovalentno stanje.

U trećoj posudi je pripremljena otopina O3 koja se sastoji od cikloheksana (organsko otapalo), kationskog surfaktanta hexadecyltrimethylammonium bromida (CTAB) i anionskog surfaktanta natrijevog dodecil sulfata (SDS). Potrebno je promiješati 1,5 g CTAB i 1,5 g SDS s

30 ml vode. U O1 dodati 60 ml cikloheksana te miješati magnetskom mješalicom dok se surfaktanti ne otope. Otopinu je zatim potrebno propuhivati dušikom ili drugim inertnim plinom. Kombinacija dva tipa surfaktanata različite polarnosti je potrebna kako bi se dobilo formiranje većih praznih prostora unutar MNČ kao i stvaranje dvoslojnih vezikula. Potrebno je pod atmosferom argona pripremiti 20 ml otopine željezovog (II) klorida (Fe^{2+}) molarnosti 0,0015 mol/L u otopini 1. Pripremiti 20 ml otopine željezovog (III) klorida (Fe^{3+}) molarnosti 0,003 mol/L također u otopinu 1. Pripremu otopine s Fe^{3+} nije potrebno raditi u inertnoj atmosferi jer je Fe^{3+} već u najvišem oksidacijskom stanju. Obje otopine je potrebno miješati 30 minuta u atmosferi dušika. Zatim otopinu s Fe^{3+} potrebno je dodati u otopinu s Fe^{2+} kako bi se stvorila nova otopina O2. Otopinu od 5 ml s 30% amonijevim hidroksidom potrebno je dodati iz lijevka za dokapavanje u O2. Isto tako dodaje se i otopina O3 sa surfaktatima. Ubrzo se rezultatna otopina oboji u crno.

MNČ je potrebno prikupiti (magnetom), te isprati deioniziranom vodom, i acetonom nekoliko puta te ih ostaviti da se osuše preko noći. Konačno je čestice potrebno osušiti i zagrijati u peći na 250 °C u vremenu od 2 sata u atmosferi argona[29].

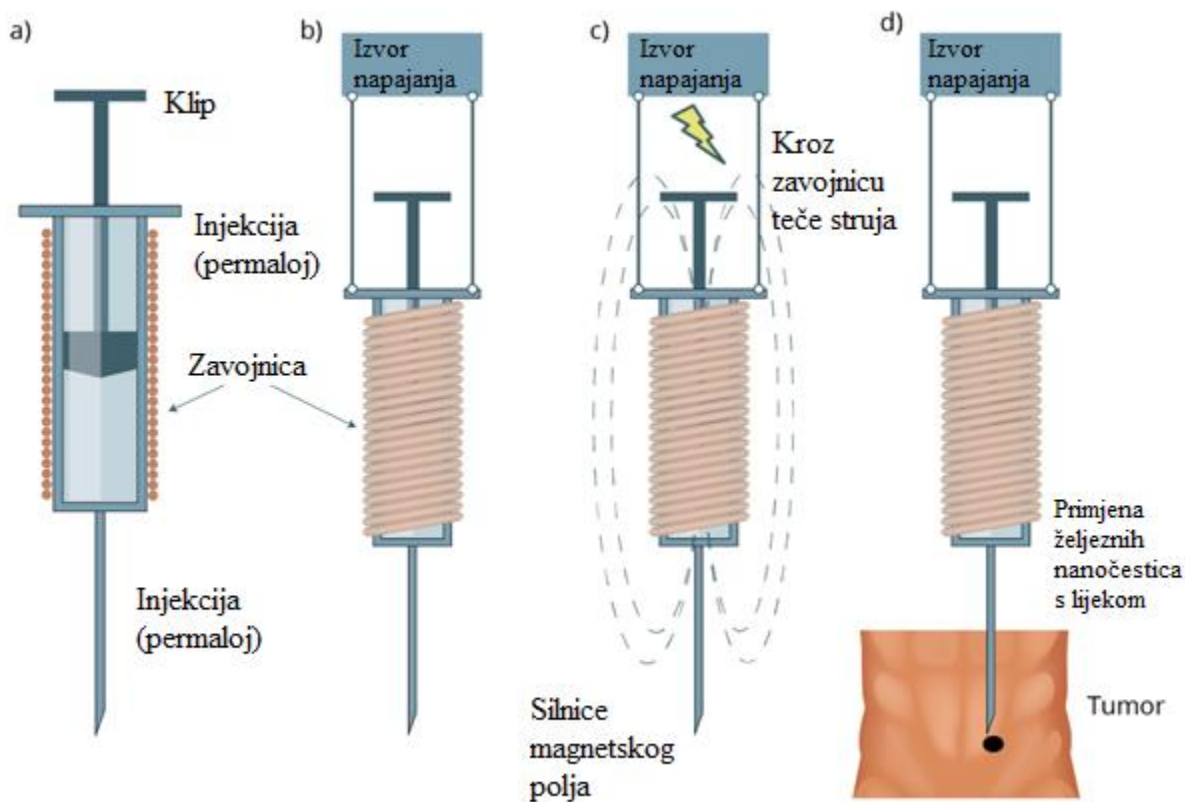


Slika 7. SEM slike MNČ snimljene pomoću elektronskog mikroskopa. a) prikaz površine nakupina MNČ dimenzija 10-30 nm u promjeru; b) Detaljniji prikaz a), prikazuje poroznu strukturu MNČ; c) i d) prikazuju poroznost MNČ dimenzije do 5-10 nm[29].

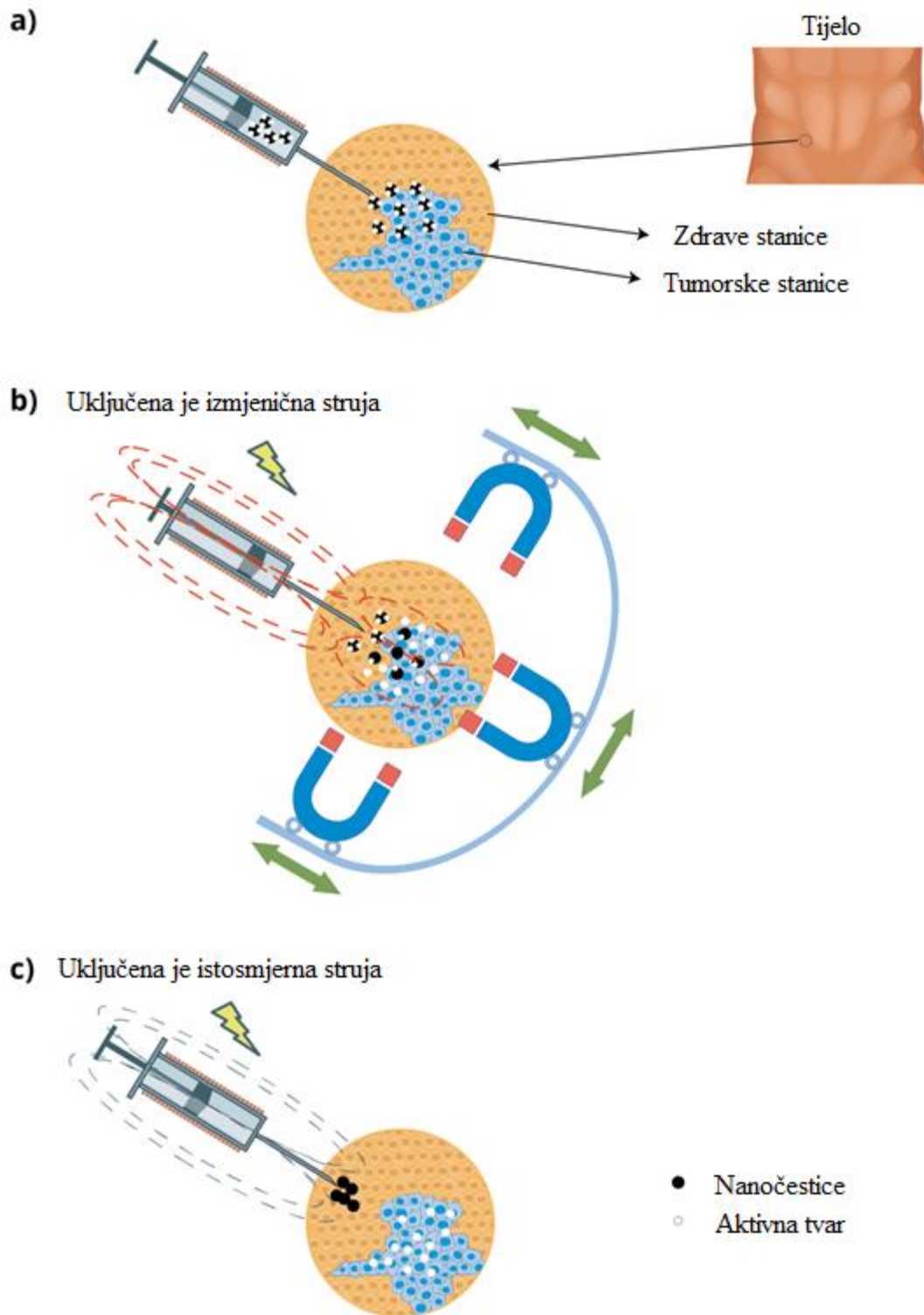
2.2. Postupak apliciranja lijeka pomoću magnetskih nanočestica Fe_3O_4

MNČ na koje su adsorbirane aktivne tvari poput lijekova ubrizgale bi se u organizam pomoću injekcije. Iglu je potrebno zadržati na dovoljnoj blizini od mjesta gdje lijek treba biti otpušten pomoću kombinacije permanentnog i oscilirajućeg magnetskog polja. Kada se MNČ

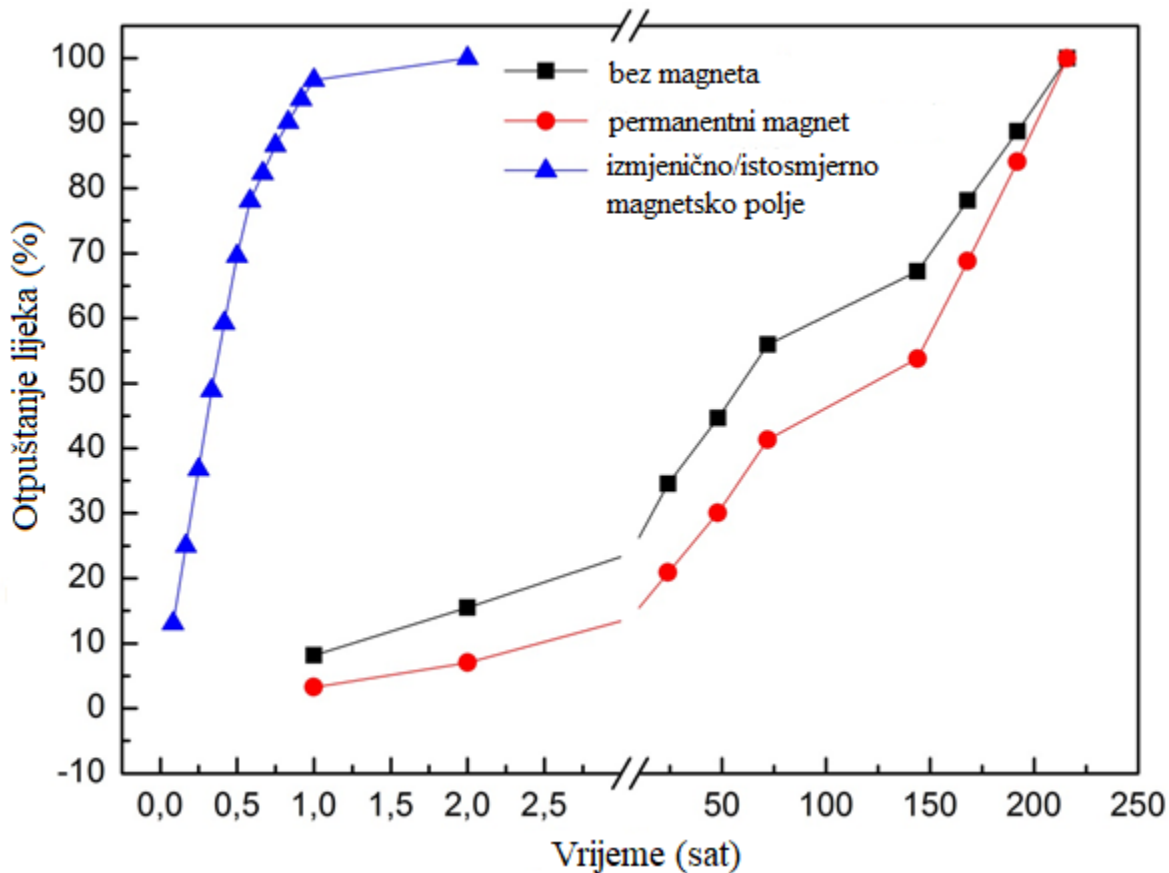
nalaze na ciljanom mjestu, vanjskom kombinacijom istosmjernih i izmjeničnih magnetskih polja se počinju titrati MNČ te otpuštaju lijek koji je vezan (slika 9). Nakon što je otpuštena dovoljna količina lijeka, kroz zavojnicu se pušta istosmjerna struja kako bi se injekcija magnetizirala, te privukla „prazne“ MNČ. Tim postupkom zanemariv broj MNČ ostaje u organizmu te izbjegavamo nuspojave ostanka veće koncentracije željeza u organizmu[32].



Slika 8. Prikaz modela magnetske injekcije i rada zavojnice. Slika je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru[32].



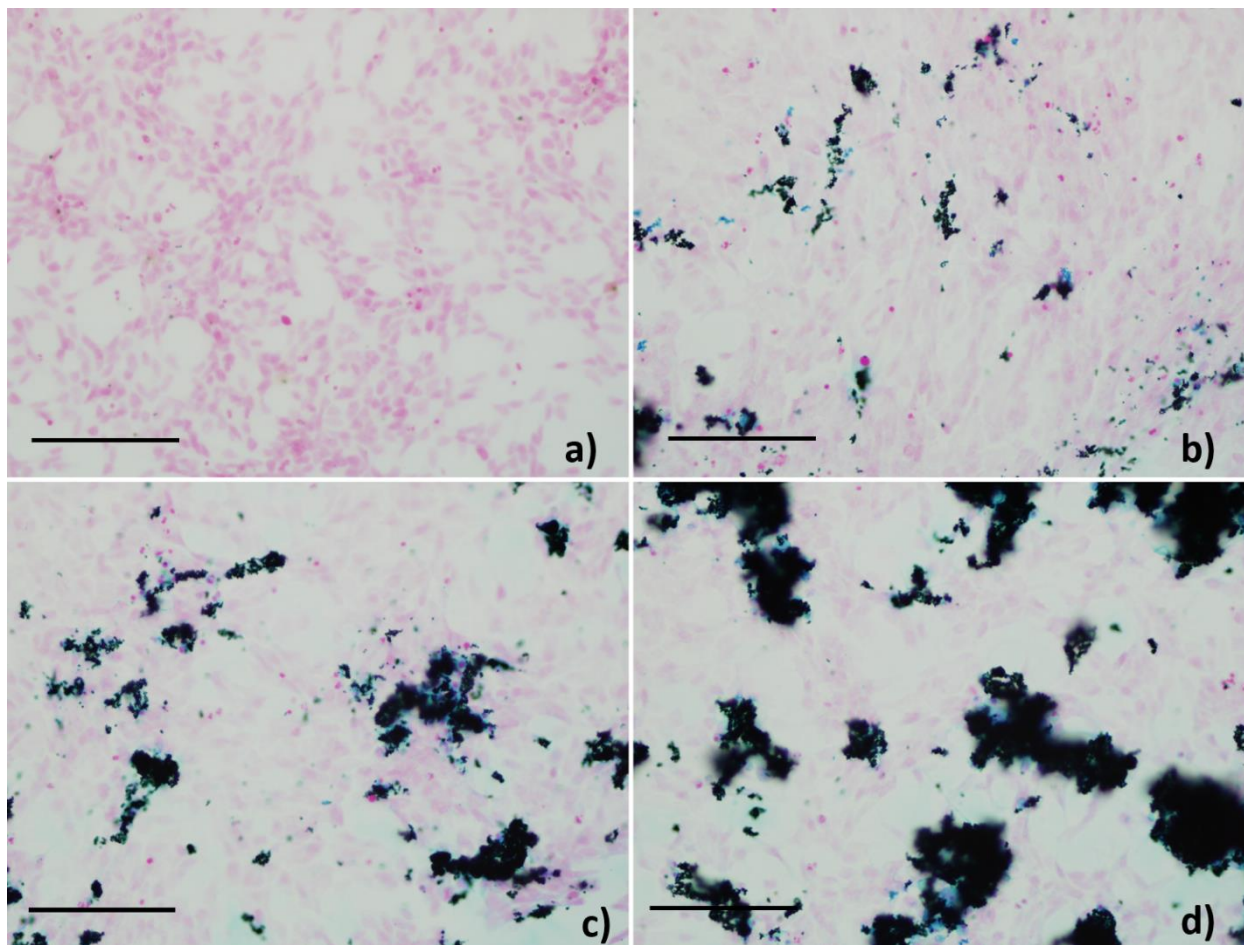
Slika 9. Apliciranje lijeka i sustav magnetskih polja za otpuštanje lijek sa MNČ. Slika je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru[32].



Slika 10. Otpuštanje lijeka u zavisnosti s različitim magnetskim poljem i bez primjene magneta. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru[32].

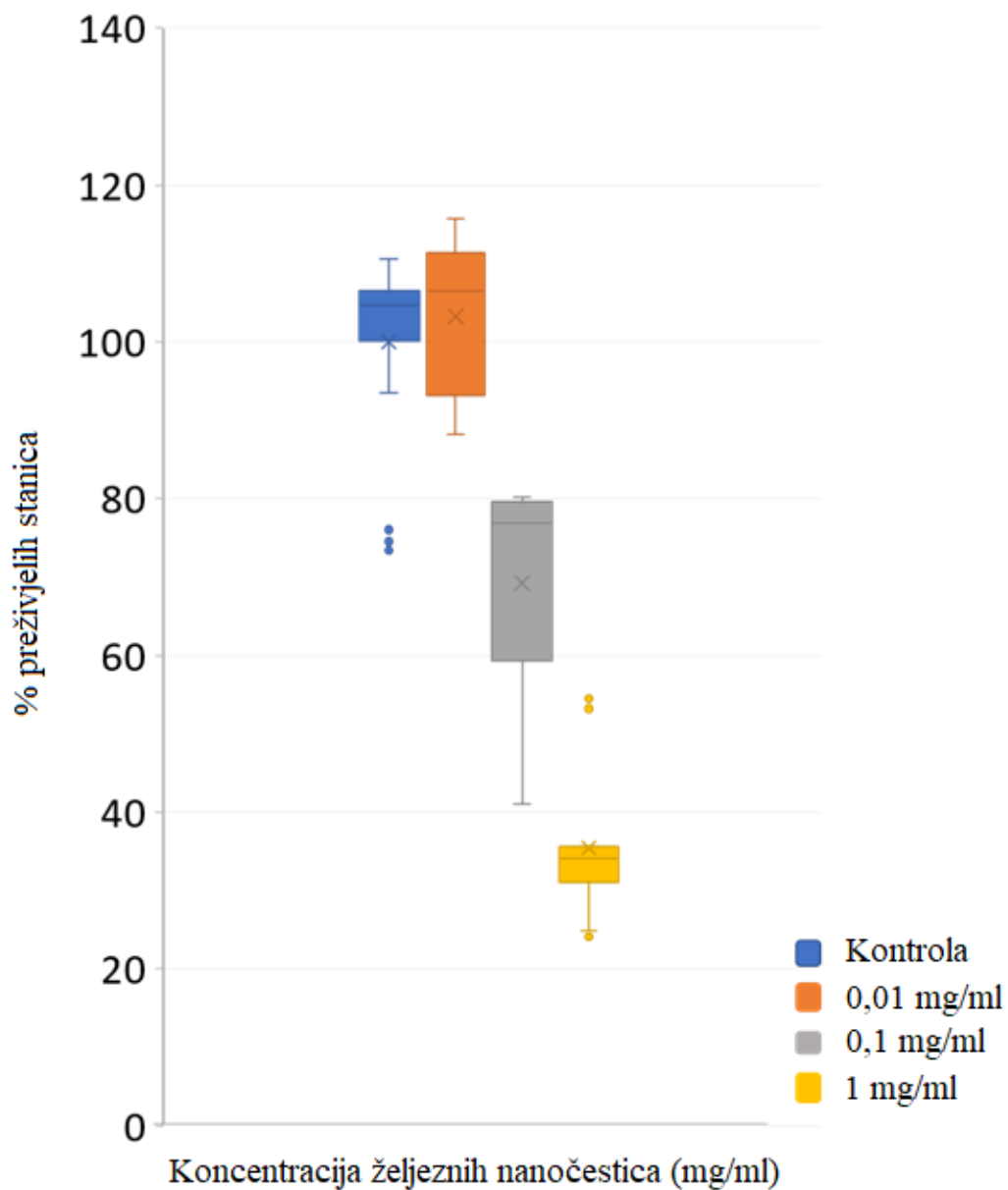
2.3. Utjecaj magnetskih nanočestica Fe_3O_4 na preživljenje stanica ljudskog neuroblastoma SH-SY5Y

Naša prijašnja istraživanja[32] su pokazala da višak MNČ u organizmu kroz duži vremenski period (24 sata) može ostaviti neželjene posljedice na stanice koje se nalaze u okruženju MNČ. U istraživanju[32] su se koristile tumorske stanice koje su diferencirane u neuroblastome pomoću retinoične kiseline. Neuroblastomi se smatraju vrlo otpornim stanicama na različite oblike oštećenja koji također imaju relativno dugačak životni vijek[33]. Testirane su tri različite koncentracije MNČ: 0,01, 0,1 i 1 mg/ml na neuroblastomskim stanicama SH-SY5Y ljudskog porijekla i to u periodu od 24 sata. Prusko modriilo je korišteno kao boja za prikazivanje biološki metaboliziranog željeza u Fe^{3+} obliku. Pri najmanjim koncentracijama, MNČ nisu bile u potpunosti apsorbirane u stanice, već su stvarale nakupine oko istih (slika 11).



Slika 11. Prikaz bojanja pruskim modrilom te nakupine MNČ na diferenciranim stanicama SH-SY5Y ljudskog neuroblastoma pri različitim koncentracijama MNČ: a) 0 mg/ml (kontrola), b) 0,01 mg/ml, c) 0,1 mg/ml, d) 1 mg/ml. Slika je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru[32].

Nakupljanje MNČ dovodi do oksidativnog stresa stanica te oštećenja ili apoptoze stanica[34]. Istraživanja[32] su pokazala da najmanja koncentracija (0,01 mg/ml) MNČ nema značajnih akutnih događaja na preživljenje stanica, no druge dvije doze su bile citotoksične (slika 12).



Slika 12. Postotak preživjelih stanica SH-Y5Y ljudskog neuroblastoma u odnosu na različite koncentracije MNČ nakon perioda od 24 sata. Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru[32].

Prema dobivenim podacima može se zaključiti da je potrebno odrediti minimalnu dozu MNČ za potrebnu količinu lijeka kojeg je potrebno dovesti, no također je potrebno odrediti i minimalno vrijeme kako bi se maksimalno smanjili negativni učinci MNČ u organizmu.

2.4. Model magnetske injekcije

Teorijski model magnetske injekcije predstavlja novi način dostave lijekova u organizam. Uz injekciju se nalazi još i sustav magnetskih polja koje služi za kontrolu otpuštanja aktivnih tvari s MNČ. Cjelokupni sustav se sastoji od tri glavna dijela: 1) magnetske injekcije koja je načinjena od permaloja (magnetska legura nikla i željeza) kojeg je vrlo lako magnetizirati vanjskim magnetskim poljem, te ima koercitivno polje zanemarivo, 2) zavojnica omotana oko magnetske injekcije kako bi se igla mogla magnetizirati, 3) sustav vanjskih magnetskih polja za kontrolu otpuštanja aktivnih tvari s nanočestica. Magnetska injekcija bila bi sačinjena u potpunosti od permaloja kako bi magnetsko polje zavojnice maksimalno magnetiziralo injekciju (slika 8). Zavojnicom koja se nalazi na tijelu magnetske injekcije teče struja iznosa $I = 100 \text{ mA}$. Dimenzija unutarnjeg radijusa zavojnice iznosi $R_U = 0,4 \text{ cm}$, a vanjskog $R_V = 0,6 \text{ cm}$. Dužina zavojnice iznosi $L = 6,5 \text{ cm}$, dok je broj namotaja 1000[32]. Magnetsko polje, \vec{B} , se računa prema Biot–Savartovom zakonu. Cilindrični koordinatni sustav se postavi tako da magnetsko polje \vec{B} ima smjer \vec{e}_z na osi simetrije zavojnice.

$$\vec{B}(z) = \vec{e}_z \frac{\mu_0 NI(t)}{2L(R_v - R_u)} \left[\left(z + \frac{L}{2} \right) \ln \frac{R_v + \sqrt{R_v^2 + \left(z + \frac{L}{2} \right)^2}}{R_u + \sqrt{R_u^2 + \left(z + \frac{L}{2} \right)^2}} - \left(z - \frac{L}{2} \right) \ln \frac{R_v + \sqrt{R_v^2 + \left(z - \frac{L}{2} \right)^2}}{R_u + \sqrt{R_u^2 + \left(z - \frac{L}{2} \right)^2}} \right]$$

[32]

Sustav vanjskih magnetskih polja služi kako bi kontrolirano otpustio aktivne tvari adsorbirane na MNČ. Koristi se kombinacija izmjeničnih i istosmjernih magnetskih polja kako bi efekt otpuštanja aktivnih tvari bio maksimalan (slika 10) [29]. Iznos magnetskog polja iznosi između 50 i 100 Oe[32].

Zaključak

Metoda dostave aktivnih tvari predstavljena u ovom radu daje mogućnost ubrizgavanja nanočestica s lijekovima, te njihovo odstranjivanje nakon izvršenog otpuštanja lijeka u ciljano područje. Važnost ovog pristupa je dodatno smanjenje negativnih učinaka nanočestica pri ostanku u dužem periodu u organizmu, kao i mogućnost manipulacije s koncentracijama lijekova i vremenom trajanja terapije. U ovom završnom radu prezentiran je jedan multidisciplinarni pristup koji uključuje različite metode i znanja iz fizike, kemije i medicine, te je u konačnici rezultirao modelom prototipa magnetske injekcije.

Kazalo kratica

MNČ	Magnetske nanočestice Fe ₃ O ₄
CTAB	Hexadecyltrimethylammonium bromid
SDS	Natrijev dodecil sulfat

Literatura

- [1] J. Walker, D. Halliday, and R. Resnick, *Halliday and Resnick fundamentals of physics*. 2018. Accessed: Mar. 17, 2021. [Online]. Available: <https://bibliu.com/users/saml/samlUCL?RelayState=eyJjdXN0b21fbGF1bmNoX3VybCI6IiMvdmlldy9ib29rcy85NzgxMTE5MzA2ODU2L2VwdWlVtT1BTL3RvYy5odG1sIn0%3D>
- [2] D. C. Mattis, "History of Magnetism," in *The Theory of Magnetism I: Statics and Dynamics*, D. C. Mattis, Ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 1981, pp. 1–38. doi: 10.1007/978-3-642-83238-3_1.
- [3] "Maxwell, James Clerk | Hrvatska enciklopedija." <https://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=39588> (accessed Sep. 20, 2021).
- [4] H. D. Young, R. A. Freedman, and A. L. Ford, *Sears & Zemansky's university physics with modern physics*. Pearson, 2012.
- [5] D. J. Griffiths, *Introduction to electrodynamics*. 2014.
- [6] "magnetski moment | Hrvatska enciklopedija." <https://enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=69665> (accessed Dec. 30, 2020).
- [7] "magnetizam | Hrvatska enciklopedija." <https://enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=38035> (accessed Dec. 30, 2020).
- [8] V. ŠIPS, *Uvod u fiziku čvrstog stanja*, (Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu = Manualia Universitatis studiorum Zagrabienensis). Zagreb: Školska knjiga., 2003.
- [9] "Ferrimagnetism | physics," *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/ferrimagnetism> (accessed Dec. 30, 2020).
- [10] L. Mohammed, H. G. Gomaa, D. Ragab, and J. Zhu, "Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review," *Particuology*, vol. 30, pp. 1–14, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.partic.2016.06.001.
- [11] I. T. K and L. P. K, "Magnetic Nanoparticles – A Review," *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.*, vol. 3, no. 3, Art. no. 3, Nov. 2010.
- [12] Y. A. Koksharov, "Magnetism of Nanoparticles: Effects of Size, Shape, and Interactions," in *Magnetic Nanoparticles*, John Wiley & Sons, Ltd, 2009, pp. 197–254. doi: 10.1002/9783527627561.ch6.
- [13] A. Akbarzadeh, M. Samiei, and S. Davaran, "Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine," *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 7, no. 1, p. 144, Feb. 2012, doi: 10.1186/1556-276X-7-144.
- [14] A. G. Kolhatkar, A. C. Jamison, D. Litvinov, R. C. Willson, and T. R. Lee, "Tuning the Magnetic Properties of Nanoparticles," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 14, no. 8, Art. no. 8, Aug. 2013, doi: 10.3390/ijms140815977.
- [15] T. Iwaki, Y. Kakihara, T. Toda, M. Abdullah, and K. Okuyama, "Preparation of high coercivity magnetic FePt nanoparticles by liquid process," *J. Appl. Phys.*, vol. 94, no. 10, pp. 6807–6811, Oct. 2003, doi: 10.1063/1.1619577.
- [16] A.-H. Lu, E. L. Salabas, and F. Schüth, "Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 46, no. 8, pp. 1222–1244, 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.200602866>.
- [17] C. M. Sorensen, "Magnetism," in *Nanoscale Materials in Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2001, pp. 169–221. doi: 10.1002/0471220620.ch6.
- [18] R. H. Kodama, "Magnetic nanoparticles," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 200, no. 1, pp. 359–372, Oct. 1999, doi: 10.1016/S0304-8853(99)00347-9.

- [19] F. Bødker, S. Mørup, and S. Linderoth, "Surface effects in metallic iron nanoparticles," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 72, no. 2, pp. 282–285, Jan. 1994, doi: 10.1103/PhysRevLett.72.282.
- [20] M. Respaud *et al.*, "Surface effects on the magnetic properties of ultrafine cobalt particles," *Phys. Rev. B*, vol. 57, no. 5, pp. 2925–2935, Feb. 1998, doi: 10.1103/PhysRevB.57.2925.
- [21] W. S. Seo, H. H. Jo, K. Lee, B. Kim, S. J. Oh, and J. T. Park, "Size-dependent magnetic properties of colloidal Mn(3)O(4) and MnO nanoparticles," *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, vol. 43, no. 9, pp. 1115–1117, Feb. 2004, doi: 10.1002/anie.200352400.
- [22] T. Hyeon, S. S. Lee, J. Park, Y. Chung, and H. B. Na, "Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, no. 51, pp. 12798–12801, Dec. 2001, doi: 10.1021/ja016812s.
- [23] S. A. Makhlof, "Magnetic properties of Co₃O₄ nanoparticles," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 246, no. 1, pp. 184–190, Apr. 2002, doi: 10.1016/S0304-8853(02)00050-1.
- [24] P. M. Paulus, H. Bönnemann, A. M. van der Kraan, F. Luis, J. Sinzig, and L. J. de Jongh, "Magnetic properties of nanosized transition metal colloids: the influence of noble metal coating," *Eur. Phys. J. - At. Mol. Opt. Plasma Phys.*, vol. 9, no. 1, pp. 501–504, Dec. 1999, doi: 10.1007/s100530050487.
- [25] K. L. Livesey, S. Ruta, N. R. Anderson, D. Baldomir, R. W. Chantrell, and D. Serantes, "Beyond the blocking model to fit nanoparticle ZFC/FC magnetisation curves," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 11166, Jul. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-29501-8.
- [26] I. J. Bruvera, P. Mendoza Zélis, M. Pilar Calatayud, G. F. Goya, and F. H. Sánchez, "Determination of the blocking temperature of magnetic nanoparticles: The good, the bad, and the ugly," *J. Appl. Phys.*, vol. 118, no. 18, p. 184304, Nov. 2015, doi: 10.1063/1.4935484.
- [27] L. Maldonado-Camargo, M. Unni, and C. Rinaldi, "Magnetic Characterization of Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications," *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 1570, pp. 47–71, 2017, doi: 10.1007/978-1-4939-6840-4_4.
- [28] H. A. Radi and J. O. Rasmussen, *Principles of Physics: For Scientists and Engineers*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013. doi: 10.1007/978-3-642-23026-4.
- [29] M. Mustapić *et al.*, "Controlled delivery of drugs adsorbed onto porous Fe₃O₄ structures by application of AC/DC magnetic fields," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 226, pp. 243–250, May 2016, doi: 10.1016/j.micromeso.2015.12.032.
- [30] J. Lopez, D. Ramchandani, and L. Vahdat, *12. COPPER DEPLETION AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN CANCER*. De Gruyter, 2019, pp. 303–330. Accessed: Mar. 10, 2021. [Online]. Available: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9783110527872-012/html>
- [31] A. S. Teja and P.-Y. Koh, "Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles," *Prog. Cryst. Growth Charact. Mater.*, vol. 55, no. 1, pp. 22–45, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.pcrysgrow.2008.08.003.
- [32] M. Mustapić *et al.*, "AC/DC magnetic device for safe medical use of potentially harmful magnetic nanocarriers," *J. Hazard. Mater.*, vol. 409, p. 124918, May 2021, doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.124918.
- [33] Y. Yang, H. K. Sandhu, F. Zhi, F. Hua, M. Wu, and Y. Xia, "Effects of Hypoxia and Ischemia on MicroRNAs in the Brain," *Curr. Med. Chem.*, vol. 22, no. 10, pp. 1292–1301, Apr. 2015.
- [34] B. Alberts, *Molecular biology of the cell (6th ed.)*. 2015.

Životopis

Ivan Prološčić rođen je 15. prosinca 1995. u Osijeku, u Republici Hrvatskoj. Pohađao je elektrotehničku i prometnu srednju školu u Osijeku. Daljnje obrazovanje nastavlja se na Sveučilištu u Osijeku, na odjelu za fiziku. Dobitnik je specijalne godišnje nagrade za najbolje studente sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku kao i rektorove nagrade.

Za vrijeme izrade završnog rada objavljeni su sljedeći radovi:

[1] M. Mustapić et al., “AC/DC magnetic device for safe medical use of potentially harmful magnetic nanocarriers,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 409, p. 124918, May 2021, doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.124918.

[2] M. Zjalić et al., “Construction of AC/DC magnetic syringe device for stimulated drug release, injection and ejection of nanocarriers and testing cytotoxicity in vitro,” *MethodsX*, vol. 8, p. 101312, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.mex.2021.101312.