

ELEKTROHEMIJSKA METODA SINTEZE SUPERPARAMAGNETNIH OKSIDA GVOŽĐA ZA PRIMENU U BIOMEDICINI

Ljubomir Vulićević¹, Željka Tomić², Predrag Jovanić³, Aleksa Maričić¹,
Slavko Vardić¹, Branimir Jugović⁴, Goran Gligorić⁵,

¹ Tehnički fakultet, Čačak; ² IRITEL A.D., Batajnički put 23, Beograd; ³ Institut za ispitivanje mineralnih sirovina ITNMS, Franše d'Epere 86, Beograd; ⁴ ITN SANU, Knez Mihajlova 35/IV, Beograd, ⁵ Institut za nuklearne nauke Vinča, Beograd

Sadržaj – Magnetne nanočestice dobijene procesima nanotehnologija ne samo da mogu imati usku raspodelu veličina čestica i superparamagnetne osobine već se inženjeringom površine čestica obezbeđuje da one mogu biti i nosioci posebnih medicinski aktivnih supstanci (lekova) koje se aktiviraju transportom na određenu lokaciju u organizmu. Ovde je elektrohemijomskom metodom sintetizovan prah sa monodisperznim, približno sfernim česticama neaglomerisanog oksida gvožđa, koje pokazuju superparamagnetne osobine, a koje su, kao takve, kandidati za primenu u kliničkoj praksi, kao disperzna faza u reagensima za formiranje MR slike pojedinih organa, u terapiji kancera i dr.

1. UVOD

Magnetne osobine oksida gvožđa se koriste niz godina, a u poslednje vreme u biomedicini, tehnikama snimanja (MR i NMR tehnika, tumorski markeri) ili lečenja (porozne čestice prenosioци lekova na određene lokalitete u organizmu), podrazumevaju korišćenje biogenih magnetnih prahova određene veličine i morfologije čestica [1]. U biogene magnetne materijale spadaju, pre svega magnetit, (Fe₃O₄) i maghemit (γ-Fe₂O₃). Magnetit je najčešće korišćeni biogeni materijal [2]. Nalazi se u mnogim organizmima, od bakterija do ljudi. Njegove osnovne magnetne osobine su date u tabeli 1, a maghemita u tabeli 2.

Tabela 1. Osnovne magnetne osobine magnetita

Kristalna struktura	Magnetni status	Curie (Neel) temp.	M _s [A/m x 10 ³]
Kubni spinel	Ferimagnetik	578	476

Maghemit, - γ Fe₂O₃, nastaje oksidacijom magnetita. Ima slične magnetne osobine i takođe se koristi kao biogeni magnetni materijal.

Tabela 2. Osnovne magnetne osobine maghemita

Kristalna struktura	Magnetni status	Curie (Neel) temp. [°C]	M _s [10 ³ A/m]
Kontrahovani kubni spinel	Ferimagnetik	675 (?)	426

Feritin (ferihidrat) - 5Fe₂O₃(9H₂O) se koristi za primarno deponovanje gvožđa u proteinima sisara (čoveka). Sadrži 12 podjedinačnih proteinskih ljuski i ferihidratnu ljusku (Tabela 3.):

Tabela 3. Osnovne magnetne osobine feritina

Kristalna struktura	Magnetni status	Curie (Neel) temp.	M _s [10 ³ A/m]
Kontrahovani kubni spinel	Antiferimagnetik	Varira ispod temp. ljudskog org.	?

Biomagnetni materijali se proučavaju već od 1960 kada su identifikovani u zubima nekih životinja. Oksidacija FeO (vustita) u Fe₃O₄ (= FeO_{1,33}) i dalje u Fe₂O₃ (=FeO_{1,5}) (maghemit odnosno hematit) može se vizualizovati kao da je u pitanju dodavanje novih slojeva na gusto pakovanu kubnu strukturu sa slojevima kiseonika pri čemu tek oksidisani ferijoni migriraju u odgovarajuće šupljine upravo stvorenih slojeva sa jonima kiseonika, tj. u tetraedarske i oktaedarske šupljine. Ova valentna nestabilnost i lakoća odvijanja reakcija oksidacije/redukcije zapravo je osnova egzistencije živog sveta na Zemlji, koji svoj opstanak bazira na hemoglobinu.

Pridruženi Fe²⁺/Fe³⁺ joni obezbeđuju mehanizam preskoka odnosno kretanja elektrona uz značajan pad otpornosti. Od navedenih oksida se u poslednje vreme, pored magnetita posebna pažnja poklanja i maghemitu, (gama-Fe₂O₃) koji se takođe koristi pri NMR snimanjima živih tkiva.

Kao najznačajniji biomagnetni materijal, magnetit je poznat po tome što se može proizvoditi korišćenjem odgovarajućih bakterija, ali je primećen i u ljudskom organizmu.

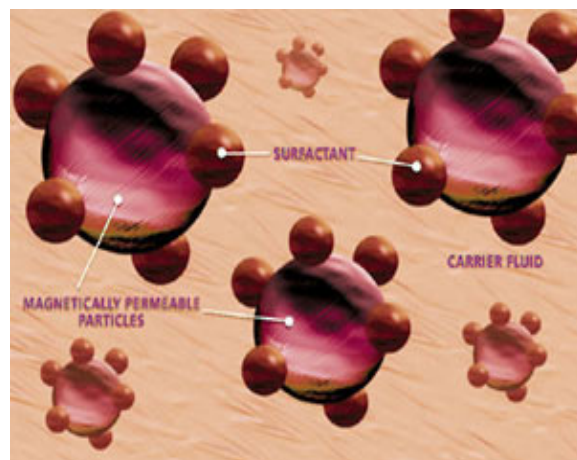
Magnetna orijentacija u živom organizmu je kompleksna pojava, kao i odgovarajući biološki mehanizam za usmeravanje prema Zemljinom geomagnetnom polju. U abdomenu nekih insekata su otkrivene feromagnetne nanočestice srednjeg prečnika 30 do 35nm, pa se, u vezi sa tim, fenomen magnetorepcije danas proučava na nekim vrstama migrirajućih insekata [3].

Magnetometrijska merenja kao i merenja pomoću elektronskog mikroskopa visoke rezolucije su svakako neophodna u istraživanjima ovoga tipa. Magnetna rezonanca takođe pomaže otkrivanju malih količina magnetnih materijala i proučavanju njihovog ponašanja u živom tkivu. Ova tehnika je vrlo osetljiva, pa se mogu detektovati vrlo male količine materijala.

Za definisanje optimalnih uslova dobijanja biogenih superparamagnetnih materijala korišćene su hemijske, biohemijske, elektrohemijske i druge metode sinteze, odnosno Faradejeva modifikovana metoda, promena električnog otpora pri zagrevanju i druge, u cilju proučavanja njihovog termičkog, pre svega termomagnetnog ponašanja. Pri formulisanju metodologije ispitivanja, magnetna rezonanca (MR) je svakako od prvorazrednog značaja za proučavanje nepoznatih ili malo poznatih biomagnetnih sistema, posebno kada je reč o vrlo malim količinama biomagnetnog materijala u posmatranom živom tkivu.

Sa biomagnetnim praškastim materijalima kao disperznom fazom (najčešće voda, a može biti alkohol ili neki ugljovodonici), formiraju se tzv. ferofluidi. Postoji više definicija ferofluida, ali se sve svode na to da su ferofluidi stabilan koloid sastavljen od magnetnih čestica (finog praha) prosečnih dimenzija od 10 do 50 nm (nanometra) i tečnog nosača. Pri tome su čestice disperzne faze prevučene sa površinski aktivnom supstancom (disperznim sredstvom), koja sprečava gomilanje čestica kada gradijent magnetnog polja, koji deluje na ferofluid postane veliki pa Brown-ovo kretanje zadržava čestice u dispergovanom obliku, tako da se ferofluid ponaša kao jednofazna tečnost. Tipičan ferofluid može da sadrži 5% magnetne faze, 10% površinskog stabilizatora rasipanja i 85% rastvarača, slika 1.

Kada prestane dejstvo magnetnog polja na čestice, magnetni momenti svih čestica ponaosob su proizvoljno raspoređeni i tečnost ne sledi oblik diktiran magnetnim poljem. Kada magnetno polje počne da deluje na ferofluid, tada se odmah javljaju magnetni momenti orijentisani duž linija magnetnog polja. Magnetizacija ferofluida zahteva brzu promenu usled dejstva magnetnog polja, a pri prestanku delovanja polja magnetni momenti čestica nestaju nepravilno i brzo. U gradijentnom polju fluid se ponaša kao homogena magnetna tečnost. To znači da uticaj sila na ferofluide može biti podešen promenom karakteristike magnećenja fluida i spoljašnjeg magnetnog polja. Osnovna primena ferofluida u biomedicini je, pre svega, pri MR i NMR snimanju živih tkiva.



Slika 1. Shematski model ferofluida[4].

Sinteza skoro monodisperznih, približno sfernih čestica neaglomerisanog oksida gvožđa, magnetita i/ili maghemita srednjeg prečnika ispod 50nm se može obaviti i sol-gel procesom, korišćenjem standardnih hemikalija u reverznim micelama i kristalizacijom čestica gela uz refluks [4]. Ovakve čestice pokazuju superparamagnetne osobine i kao takve, kandidati su za primenu u kliničkoj praksi, kao disperzna faza u reagensima formiranja MR slike pojedinih organa, u terapiji kancera i dr. Magnetne nanočestice dobijene procesima nanotehnologija ne samo da mogu imati usku raspodelu veličina čestica i superparamagnetne osobine, već se inženjeringom površine čestica obezbeđuje da one mogu biti i nosioci posebnih medicinski aktivnih supstanci (lekova), koje se aktiviraju transportom na određenu lokaciju u organizmu [5].

U ovom radu, za sintezu superparamagnetnih prahova korišćena je elektrohemijska metoda, a analiza faznog sastava, i morfologije čestica je obavljena metodama rendgenske difrakcione analize, SEM i TEM tehnikama. Takođe su obavljena magnetna i električna merenja osobina dobijenih prahova.

2. EKSPERIMENT

Eksperiment je obavljen dobijanjem praha oksida gvožđa poznatom elektrohemijskom metodom na sobnoj temperaturi pri kontrolisanim uslovima gustine struje i $\text{pH} \approx 5,5$ u matičnom rastvoru, koji sadrži NaCl radi povišenja provodnosti, korišćenjem elektroda od niskougljeničnog čelika. Iz rastvora je uklonjen rastvoreni kiseonik vakuumiranjem u cilju odstranjivanja tragova rastvorenog kiseonika pri vakuumu od 150Pa uz naknadno uvođenje (barbotiranje) azota u matični rastvor. Dobijeni prah je, u cilju stabilizacije i sprečavanja aglomeracije dobijenih čestica, ispiran odgovarajućim polarnim rastvaračem niske tačke ključanja, sušen na sobnoj temperaturi i presovan u obliku diska prečnika 6mm i debljine oko 2mm, pri čemu je prosečna masa uzoraka polaznih prahova bila oko 150mg. Dvostrano jednoosno presovanje je obavljeno u čeličnom alatu uz pritisak presovanja od 200MPa. Dobijeni uzorak je ispitivan sa stanovišta promene magnetnih osobina (magnetne susceptibilnosti) korišćenjem modifikovane Faradejeve

neophodnim funkcionalnim grupama (na pr. hidroksilnim) u cilju njihove biokompatibilnosti.

Najnovija istraživanja u biomedicinskom inženjeringu podrazumevaju unošenje disperzije superparamagnetnog praha oksida gvožđa direktno u krvne sudove[8]. Ukoliko su čestice obložene slojem antitela na određeni virus, u telu se mogu formirati sitni ugrušci vidljivi convencionalnom tehnikom skeniranja ljudskog organizma, čime se može dokazati prisustvo pojedinih virusa. Ovo bi bilo posebno interesantno za brzo detektovanje HIV virusa, koji se standardnom tehnikom određuju indirektno, analizom DNA a postupak je relativno dugotrajan. U tom smislu, poželjno je korišćenje čestica oksida gvožđa, čiji prečnik može biti i do 50nm, a koje služe samo za transport aktivnog materijala, mada se predviđa da mogu imati i neku aktivnu ulogu.

4. ZAKLJUČAK

Kontrolom uslova sinteze, hemijskim ili elektrohemijskim putem, može se ostvariti poželjna veličina čestica, tj. mogu se dobiti magnetni prahovi oksida gvožđa za različite primene u medicini, ali je elektrohemijski metod u prednosti, jer se mogu sintetizovati prahovi sa određenom dimenzijom čestica jednostavnom kontrolom gustine struje i pH matičnog rastvora u elektrohemijskoj ćeliji.

LITERATURA

- [1] O. Kahn, *Molecular Magnetism*, Weinheim: VCH Publishers, 1993.
- [2] R. M. Cornell and U. Schwertmann: *The Iron Oxide*, Weinheim:VCH, 1996.
- [3] J. E. T.Channell and C. McCabe, "Comparison of magnetic hysteresis parameters of unremagnetized and remagnetized limestones", *J. Geophys. Res.*,vol. 99, 1994, pp.4613-4624.

- [4] B. N. Figgis, J. Lewis, "Magnetochemistry," in *Technique of Inorganic Chemistry*; H. B. Jonassen; A.Weissberger, Eds., New York: Interscience, 1965; vol. IV, pp.212-219.
- [5] Powder Diffraction File 39-1346 for maghemite JCPDS-International Center for Diffraction Data, 1995
- [6] J. P. Hodych, "Magnetostrictive control of coercive force in multidomain magnetite", *Nature*, vol. 298 1982, pp. 542-544.
- [7] S.Levi and R. T. Merrill, "Properties of single-domain, pseudo-single-domain, and multidomain magnetite", *J. Geophys. Res.*, vol.83, 1978, p.309
- [8] G.Berti : "Microstructure of Magnetite from XRPD Data in Relation to Magnetism", *Material Science Forum*, Vol.229-231, 1995, pp.431-436.

Abstract -Magnetic nanoparticles obtained via nanoparticle technologies can have narrow distribution of particle size and superparamagnetic properties. Surface engineering of the particles allow that mentioned can be used as a carrier for the special medically active substances (drugs), which can be activated after their transport to the definite place in the living body. Monodisperse iron oxide powder synthesised by using electrochemical method, with roughly spherical shape is presented in this paper. The obtained powder shows superparamagnetic properties, because it can be favourable for the practical use as a disperse phase in the dispersions for the MR imaging, in the cancer therapy etc.

ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS METHOD OF SUPERPARAMAGNETIC FERROOXIDES FOR BIOMEDICAL APPLICATION

Ljubomir Vulićević, Željka Tomić, Predrag Jovanić, Aleksa Maričić, Slavko Vardić, Branimir Jugović, Goran Gligorić