

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

Tabela 2. Osnovne magnetne osobine maghemita

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

Sadržaj – Magnetne nanočestice dobijene procesima nanoteknologija ne samo da mogu imati usku raspodelu veličina čestica i superparamagnete 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 elektrohemiskom metodom sintetizovan prah sa monodisperznom, približno sfernim česticama neaglomerisanog oksida gvožđa, koje pokazuju superparamagnete 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 kanceru i dr.

1. UVOD

Magnetne osobine oksida gvožđa se koriste niz godina, a u poslednje vreme u biomedicini, tehnikama snimanja (MR i NMR tehnika, tumorni 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, (Fe_3O_4) i maghemit ($\gamma-Fe_2O_3$). 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	Magneti status	Curie (Neel) temp.	M_s [A/m x 10 ³]
Kubni spinel	Ferimagnetik	578	476

Maghemit, $\gamma-Fe_2O_3$, nastaje oksidacijom magnetita. Ima slične magnetne osobine i takođe se koristi kao biogeni magnetni materijali.

Tabela 2. Osnovne magnetne osobine maghemita

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

Feritin (ferihidrat) - $5Fe_2O_3(9H_2O)$ se koristi za primarno deponovanje gvožđa u proteinima sisara (čoveka). Sadrži 12 podjedinačnih proteinskih ljski i ferihidratnu ljsku (Tabela 3.):

Tabela 3. Osnovne magnetne osobine feritina

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

Biomagneti materijali se proučavaju već od 1960 kada su identifikovani u zubima nekih životinja. Oksidacija FeO (vustita) u Fe_3O_4 (= $FeO_{1,33}$) i dalje u Fe_2O_3 (= $FeO_{1,5}$) (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 feri joni 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 Fe^{2+}/Fe^{3+} 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, ($\gamma-Fe_2O_3$) 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.

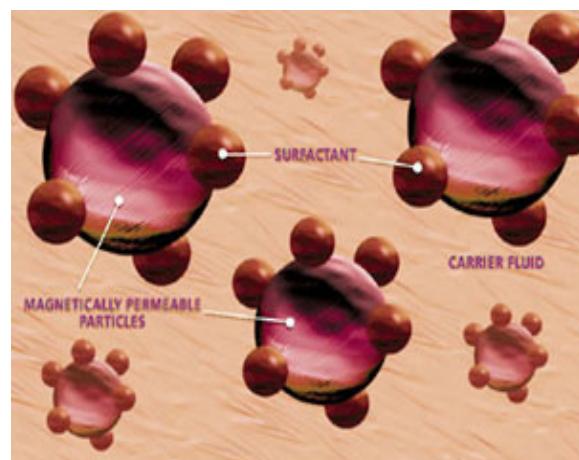
Magnetna orijentacija u živom organizmu je kompleksna pojava, kao i odgovarajući biološki mehanizam za usmeravanje prema Zemljinom geomagnetskom polju. U abdomenu nekih insekata su otkrivene feromagnetne nanočestice srednjeg prečnika 30 do 35nm, pa se, u vezi sa tim, fenomen magnetorecepkcije danas proučava 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 superparamagnetskih materijala korišćene su hemijske, biohemijske, elektrohemiske i druge metode sinteze, odnosno Faradejeva modifikovana metoda, promena električnog otpora pri zagrevanju i druge, u cilju proučavanja njihovog termičkog, pre svega termomagnetskog ponašanja. Pri formulisanju metodologije ispitivanja, magnetna rezonanca (MR) je svakako od prvorazrednog značaja za proučavanje nepoznatih ili malo poznatih biomagnetskih sistema, posebno kada je reč o vrlo malim količinama biomagnetskog materijala u posmatranom živom tkivu.

Sa biomagnetskim 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 stabiljen od magnetskih 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 (disperznom sredstvom), koja sprečava gomilanje čestica kada gradijent magnetskog polja, koji deluje na ferofluid postane veliki pa Brown-ovo kretanje zadržava čestice u dispergovanim oblicima, tako da se ferofluid ponaša kao jednofazna tečnost. Tipičan ferofluid može da sadrži 5% magnetske faze, 10% površinskog stabilizatora rasipanja i 85% rastvarača, slike 1.

Kada prestane dejstvo magnetskog polja na čestice, magnetski momenti svih čestica ponašaju se proizvoljno raspoređeni i tečnost ne sledi oblik diktiran magnetskim poljem. Kada magnetsko polje počne da deluje na ferofluid, tada se odmah javljaju magnetski momenti orijentisani duž linija magnetskog polja. Magnetičacija ferofluida zahteva brzu promenu usled dejstva magnetskog polja, a pri prestanku delovanja polja magnetski momenti čestica nestaju nepravilno i brzo. U gradijentnom polju fluid se ponaša kao homogena magnetska tečnost. To znači da uticaj sila na ferofluide može biti podešen promenom karakteristike magnetećenja fluida i spoljašnjeg magnetskog 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 refluksi [4]. Ovakve čestice pokazuju superparamagnetske osobine i kao takve, kandidati su za primenu u kliničkoj praktici, kao disperzna faza u reagensima formiranjem MR slike pojedinih organa, u terapiji kancera i dr. Magnetne nanočestice dobijene procesima nanotehnologija ne samo da mogu imati usku raspodelu veličina čestica i superparamagnetske osobine, već se inženjeringom površine čestica obezbeđuje da one mogu biti i nosioci posebnih medicinskih aktivnih supstanci (lekova), koje se aktiviraju transportom na određenu lokaciju u organizmu [5].

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

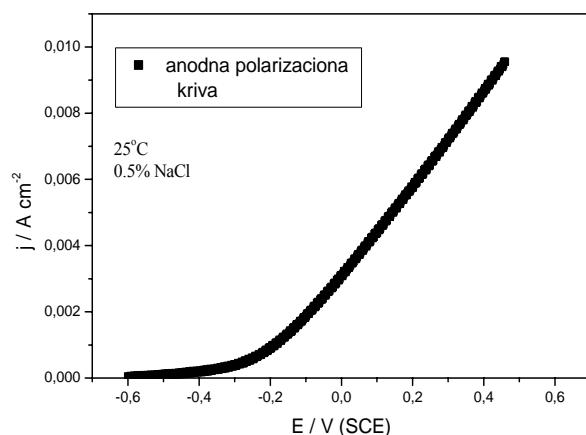
2. EKSPERIMENT

Eksperiment je obavljen dobijanjem praha oksida gvožđa poznatom elektrohemiskom metodom na sobnoj temperaturi pri kontrolisanim uslovima gustine struje i pH≈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 odstranjanja 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 magnetskih osobina (magnetne suscepibilnosti) korišćenjem modifikovane Faradeyeve

metode, (zasnovane na principu dejstva nehomogenog magnetnog polja na magnetni materijal), pri jačini magnetnog polja od 5440 A/m, u temperaturskom opsegu od 293K do 873K u neizotermitskim uslovima, pri brzini zagrevanja od oko 20K/min. Kristalohemijska identifikacija i morfološke karakteristike dobijenog praha su ispitane metodama rendgenostrukturne analize i SEM tehnikom.

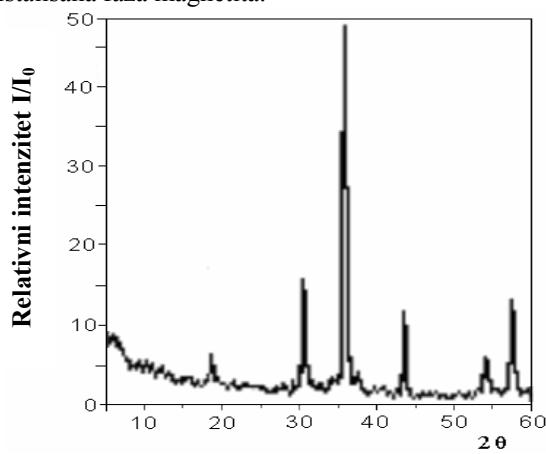
3. REZULTATI I DISKUSIJA

Elektrohemski metod sinteze magnetnih oksida gvožđa zahteva prethodnu proveru uslova sinteze sa stanovišta eventualne pasivizacije anode. Sa slike 2 se vidi da u anodnom smeru sa povećanjem potencijala elektrode raste gustina struje i, u datom opsegu korišćenih gustina struje, ne dolazi do njene pasivacije.



Slika 2. Anodna polarizaciona kriva

Na osnovu rezultata rendgenske analize (sl.3), u sintetizovanom uzorku je identifikovana relativno slabo iskristalisana faza magnetita.



Slika 3. Difraktogram sintetizovanog uzorka magnetita

Analizom SEM mikrografija nije se mogla uočiti stvarna struktura čestica zbog stvaranja tzv. mekih aglomerata reda veličine oko 20µm ali se, na osnovu magnetnog ponašanja materijala, može indirektno zaključiti da su osnovne, jednodomenske čestice u okviru pomenutih metastabilnih aglomerata reda veličine oko 50nm.

Analiza promene magnetnog statusa materijala korišćenjem modifikovane Faraday-eve metode je pokazala da intenzitet magnetećenja raste sa porastom temperature sve do oko 555K, a potom opada. To se može pripisati porastu veličine osnovnih jednodomenskih čestica sa zagrevanjem pri čemu materijal menja magnetni status. Naime, sa rastom čestica, materijal prolazi kroz faze superparamagnetizma, potom se stvaraju prahovi monodomenskog karaktera, potom bidomenskog i konačno višedomenske magnetne strukture, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima za ovu vrstu materijala [6]. Osim toga, na temperaturama iznad ~600K formira se i faza maghemita, a potom paramagnetska faza hematita. Taj proces je, pod standardnim uslovima zagrevanja u vazduhu, ireverzibilan.

Kao što je poznato, superparamagneti materijali, kao i paramagneti i feromagneti, takođe poseduju nekompenzovane spinove i mogu da budu fero-, feri i antiferomagneti. Različitost superparamagneti materijala u odnosu na ostale je u tome što se, mada poseduju spregnute spinove, pod dejstvom termičke energije pojavljuju oscilacije između energetskih minimuma. Zbog toga se ovi materijali ponašaju kao paramagneti, tj. posle uklanjanja polja ne zadržavaju (zaostalu) magnetećnost. Fenomen superparamagnetizma je primećen kod vrlo finih, nano-čestica, koje se ponašaju prema Neel-Arhenius-ovoj jednačini [7]:

$$\tau = f_o \exp\left(\frac{\nu M_s H_c}{2kT}\right) \quad (1)$$

gde je:

- τ - vreme relaksacije
- f_o - frekvencija vibracije rešetke
- ν - zapremina zrna
- M_s - spontana magnetizacija
- H_c - koercitivno polje
- k - Boltzmanova konstanta
- T - temperatura.

Kao što se vidi iz jednačine (1), vreme održavanja magnetizacije u materijalu u pravcu polja, a po prestanku dejstva spoljašnjeg polja, eksponencijalno zavisi od temperature i zapremine datog materijala. Superparamagnetizam se normalno ne pojavljuje kod većih čestica pošto je temperatura potrebna za značajnije skraćenje vremena relaksacije viša od Curie/Neel temperature (temperatura pri kojoj se raskida sprezanje).

Metod kontrastnog snimanja tkiva, posebno patogenih tkiva, podrazumeva korišćenje jakih magnetnih polja i gradijentnih polja, koja omogućavaju lokalizaciju oštećenja u organizmu putem radiofrekventnih signala, koji dolaze iz sistema, koji sadrži reorientisane spinove. Signali se preuređuju radiofrekventnim impulsima. Na taj način se dobija kontrastna slika visoke rezolucije, koja može da bude kako dvo- tako i trodimenzionalna. Osim snimanja patogenih tkiva, ova se tehnika koristi i za kvantifikaciju toka krvi kroz krvne sudove. Osnovni kriterijum za ove vrste primene je da su čestice prečnika ispod 20nm, sa uskom raspodelom dimenzija čestica, bez tendencije ka aglomeraciji i sa mogućnošću modifikovanja površine

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

Najnovija istraživanja u biomedicinskom inženjeringu podrazumevaju unošenje disperzije superparamagnetcog 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 elektrohemimskim putem, može se ostvariti poželjna veličina čestica, tj. mogu se dobiti magnetni prahovi oksida gvožđa za različite primene u biomedicini, ali je elektrohemimski metod u prednosti, jer se mogu sintetizovati prahovi sa određenom dimenzijom čestica jednostavnom kontrolom gustine struje i pH matičnog rastvora u elektrohemimskoj celiji.

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