

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РІВНОМІРНОСТІ НАГРІВУ ТА ТОЧНОГО ВИМІРЮВАННЯ ТЕМПЕРАТУРИ НАНОЧАСТИНОК МАГНІТНИХ МАТЕРІАЛІВ ПРИ ПРОЕКТУВАННІ УСТАВ ДЛЯ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Ростислав Самченко, Богдан Стадник, 2013

НУ «Львівська політехніка», Інститут комп'ютерних технологій, автоматики та метрології, кафедра
«Інформаційно-вимірювальні технології», вул. С. Бандери 12, 79013, Львів, Україна. e-mail:
rostyslav.samchenko@gmail.com

У даній статті представлено загальну структуру устави для вимірювання теплових характеристик композитів на основі магнітних наночастинок. На основі моделювання показано залежність нерівномірності розподілу магнітного поля всередині нагрівного навою від його довжини. Запропоновано волоконно-оптичний перетворювач, як можливе вирішення проблеми вимірювання температури зразку за умов дії змінного поля навою.

В даній статті представлено обшую структуру установки для измерения тепловых характеристик композитів на основе магнитных наночастиц. С помощью моделирования показана зависимость неравномерности распределения магнитного поля внутри нагревательной катушки от ее длины. Предложен волоконно-оптический преобразователь в качестве решения проблемы измерения температуры образца под действием радиочастотного поля катушки.

In this work common structure of device for thermal properties measurement of magnetic nanoparticles based composites is presented. By means of modeling higher magnetic field uniformity for longer heating coils was shown. Fluorescence-based fiber optic sensor as possible solution of sample temperature measurement problem during high AC magnetic field heating is proposed.

Вступ. Магнітна гіпертермія – це новий метод лікування раку, що ґрунтується нагріванні уражених онкологічним захворюванням тканин за допомогою магнітних наночастинок. Наночастинки магнітних матеріалів та їх сполук, або так звані магнітні наночастинки (МНЧ) є наступним кроком науки на шляху до створення медичних нанороботів. Розмір МНЧ за умов, якщо вони знаходяться в біосумісній оболонці з таких речовин, як напр. декстран, полівініловий спирт, фосфоліпіди тощо., дає можливість вводити їх у взаємодію з біологічними субстанціями. Такі магнітні нанороботи можливо також провести по кровоносних судинах за допомогою градієнту зовнішнього магнітного поля[1].

На сьогодні широко досліджуються композити на основі гідрогелів з магнітними наночастинками. Гідрогелі – це полімери, які можуть абсорбувати велику кількість рідини, не розчиняючись та не змінюючи своєї структури. Вони знаходять своє застосування за медичним призначенням завдяки своїм фізичним властивостям, схожим до властивостей живих тканин, та високому рівню біосумісності[1]. Компонування магнітних наночастинок, які нагріваються змінним магнітним полем, з теплочутливими гідрогелями дає можливість здійснювати адресну доставку ліків по організму людини, тобто поєднати методи гіпертермії та хіміотерапії. Численні дослідження показали, що при цьому збільшується ефективність лікування раку у 1,5-2,5 рази [2].

В ідеалі лікування методом гіпертермії повинне вибірково знищувати клітини пухлини, не пошкоджуючи оточуючих тканин[3]. Нагрів до цільової температури спричиняє певну клітинну деактивацію дозозалежним чином. Хоча графіки залежності дії на тканину термальної дози візуально подібні до графіків дії радіаційної або дози лікарського препарату, критична межа теплової деактивації клітин є поки що невідомою[4]. Ракові тканини не мають розвинутої судинної системи, відтак їх тепловий опір більший, ніж здорових тканин, тому вони не можуть так ефективно охолоджуватись. Клітини пухлини, нагріті до температури близько 42°C починають відмирати, в той час як здорові клітини здебільшого залишаються неушкодженими до 48°C[5,6].

Певна термальна доза протягом деякого часу спричиняє відмирання ракових клітин, яке поділяється на два механізми: апоптоз та некроз. На відміну від некрозу, апоптоз є природним нетоксичним послідовним відмиранням клітини. Відомо, що некроз відбувається за вищих температур, ніж апоптоз[7]. На основі численних досліджень науковців світу широко прийнято 43°C за максимальну безпечну температуру гіпертермії [7,8].

Мета дослідження. Як відомо, існує суворя температурна межа гіпертермії, так як нагрів вище неї може пошкодити тканини тіла людини. Тому необхідно проводити лабораторні випробування таких композитів, перед їх клінічним застосуванням, на спеціальних лабораторних устатках, що дають можливість визначити теплові характеристики цих матеріалів. У одній із попередніх робіт [13] аналізувались існуючі устави. На сьогодні створюються все новіші конструкції таких пристроїв[1, 14-16]. Проте, деякі аспекти термометрії, проектування навою та теплової ізоляції зразку не завжди беруться до уваги. Дана стаття присвячена таким важливим метрологічним аспектам проектування устави для визначення теплових характеристик композитів на основі магнітних наночастинок, як точне вимірювання температури та рівномірний розподіл змінного магнітного поля по дослідному зразку.

Властивості МНЧ. Залежно від розмірів, структури та властивостей МНЧ можна поділити на[1]: однодоменні, багатодоменні та суперпарамагнетичні. Змінне магнітне поле спричиняє нагрів МНЧ за допомогою трьох основних механізмів[1]: втрат на гістерезис, релаксації Нееля та Броуна. Нагрів багатодоменних МНЧ в змінному магнітному полі спричинений головним чином втратами на гістерезис (намагніченість відстає у часі від прикладеної напруженості магнітного поля). Суперпарамагнітні МНЧ – це малі (діаметром менше 20 нм для Fe₃O₄) однодоменні МНЧ, втратами на гістерезис яких можна знехтувати через дуже вузьку петлю гістерезису, тому потужність виділяється головним чином завдяки релаксації. Дія вихрових струмів також нехтовно мала через малі розміри частинок[9]. Нагрів залежить від розмірів, форми, складу, концентрації та в'язкості середовища, у якому МНЧ розчинені, а також від значення та частоти прикладеного магнітного поля. Потужність, яка витрачається на створення певної кількості тепла у грамі магнітного матеріалу може бути розрахована за калориметричним методом. Така кількість тепла називається питомим поглинанням (*SAR - specific absorption rate*)[1], або питомим поглинанням потужності (*SPA - Specific Power Absorption*) [10].

Потужність магнітного поля, розсіяна МНЧ у формі кулі, можна описати спрощеним рівнянням[9]:

$$P = \pi \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (1)$$

де μ_0 – магнітна проникність вакууму $4\pi \times 10^{-7} \text{ H} \cdot \text{A}^{-2}$, χ_0 – залежна від магнітного поля магнітна проникність, H_0 та f – амплітуда та частота прикладеного магнітного поля, відповідно, τ - діючий час релаксації, значення якого є в проміжку від 10^{-9} to 10^{-6} для МНЧ магнетиту (Fe₃O₄) розмірами від 1 до 20 нм[12]:

За умов калориметричних вимірювань приріст температури через час Δt можна розрахувати за формулою:

$$\Delta T = \frac{P \Delta t}{\rho c_p} \quad (2)$$

де ρ та c_p - відповідно густина та питома теплоємність композиту.

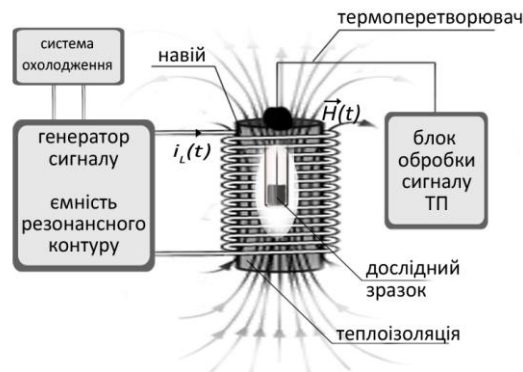


Рис. 1 Загальна структура устави для дослідження теплових характеристик композитів на основі МНЧ

Загальна структура устави. Устави для дослідження теплових характеристик композитів на основі МНЧ дають можливість визначення питомого поглинання потужності (SAR), шляхом прикладання магнітного поля певної частоти та амплітуди, та вимірюванні температури композиту при цьому. Такі системи зазвичай мають у собі наступні базові елементи (Рис.1):

- резонансний контур, що складається з ємності та навою, який створює магнітне поле;
- генератор вхідного сигналу, для збудження коливань у резонансному контурі;
- система охолодження;
- система вимірювання температури: термоперетворювача та блоку обробки його сигналу;
- теплова ізоляція дослідного зразку.

Аспект рівномірного розподілу магнітного поля. Як випливає з формули (1), амплітуда прикладеного змінного магнітного поля сильно впливає на потужність, що розсіюється МНЧ. Для забезпечення рівномірного нагріву дослідного зразку, навій повинен бути спроектованим належним чином для забезпечення рівномірного розподілу магнітного поля. Miloš Beković [3][16], V. Nemkov[17] у своїх роботах описують успішні конструкції навоїв.

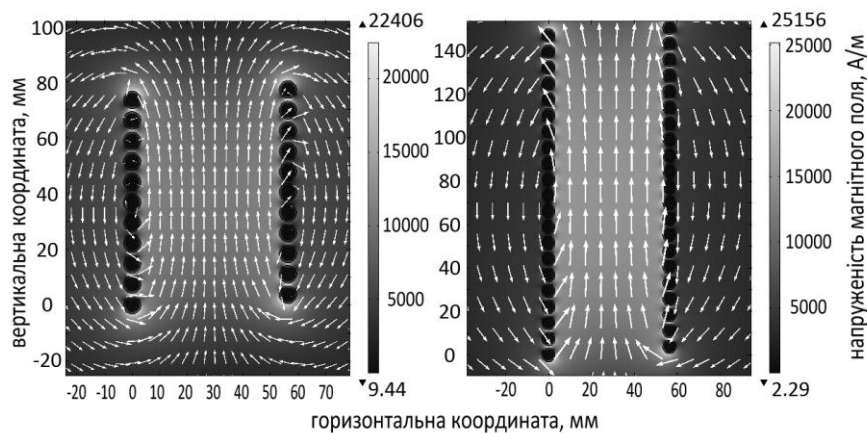


Рис. 2 Моделі розподілу магнітного поля для навоїв на 11 витків(ліворуч) та 21 виток (праворуч)

За допомогою моделювання методом скінченних елементів, використовуючи програмний пакет Comsol, був розрахований розподіл магнітного поля, що генерується навоєм (соленоїдом), при протіканні по ньому синусоїдального струму з амплітудою 150 А. Як відомо [20], рівномірність магнітного поля всередині соленоїду залежить від відношення його довжини до ширини і є максимальною для навою безкінечної довжини. На Рис.2 продемонстровано розподіл магнітного поля та його вектори для навоїв на 11(ліворуч) та на 21(праворуч) витків, які намотані з мідної трубки діаметром 6,35 мм з кроком 1 мм. Як видно, вектор напруженості магнітного поля для обох навоїв є паралельним до напрямку намотування.

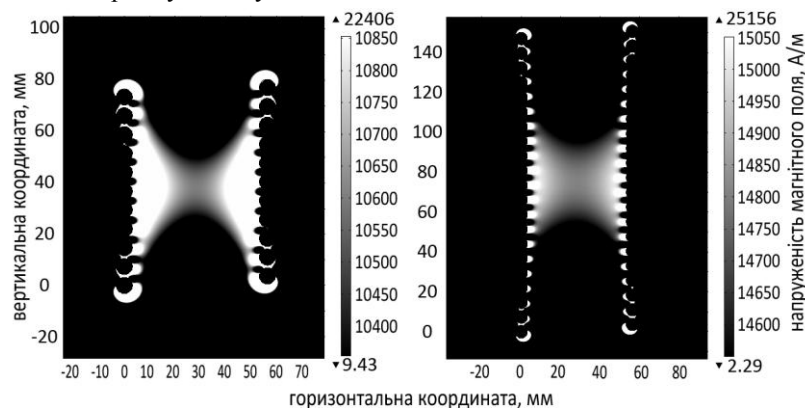


Рис. 3 Моделі рівномірності магнітного поля для навоїв на 11 витків (ліворуч) та на 21 виток (праворуч). Діапазон відображення напруженості магнітного поля ($H_{centr} - 250A/м$; $H_{centr} + 250A/м$), де H_{centr} - напруженість магнітного поля в центрі навою

На Рис.3 діапазон відображення магнітного поля змінено ($H_{\min}; H_{\max}$) на ($H_{centr} - 250 \text{ A/m}; H_{centr} + 250 \text{ A/m}$), де H_{centr} - значення магнітного поля у центрі навою. Профіль розподілу магнітного поля вздовж горизонтальної лінії, проведеної між центральними витками навою (шостим та одинадцятим відповідно) зображено на Рис.4. Як видно, варіація напруженості магнітного поля у зоні 20 мм навколо центру соленоїду $\Delta H_{11} = 195 \text{ A/m}$ для першого навою та $\Delta H_{21} = 65 \text{ A/m}$ для другого. Таким чином довший навій має помітну перевагу в аспекті рівномірності магнітного поля.

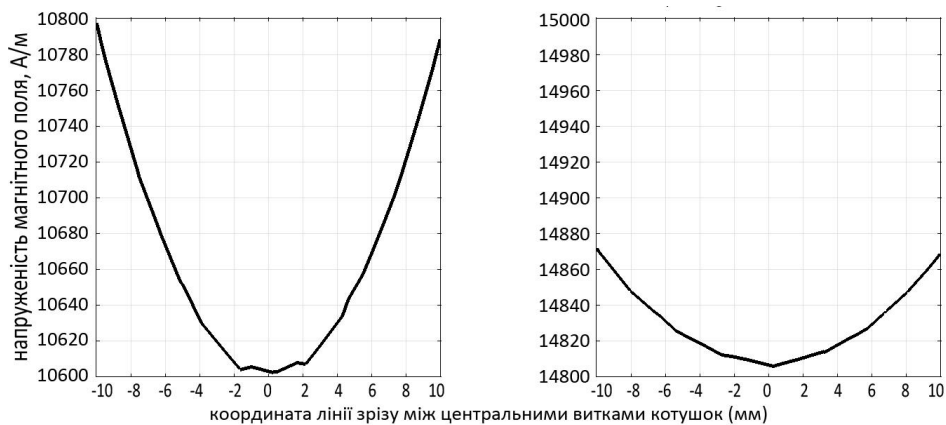


Рис. 4 Профіль розподілу магнітного поля у зоні 20 мм навколо центру навою на 11 витків (ліворуч) та на 21 виток (праворуч) (всередині 6-го та 11-го витків відповідно)

Вимірювання температури. Високе значення напруженості магнітного поля спричиняє похибки вимірювань при використанні традиційних термометрів, таких як термоелектричні та терморезистивні перетворювачі, зумовлюючи електромагнітні завади та додатковий нагрів металевих частин перетворювача.

Волоконно-оптичні перетворювачі температури відомі своєю нечутливістю до електромагнітних завад в області вимірюваного об'єкту. Для точкових вимірювань температури використовуються волоконно-оптичні ґратки Брегга, резонатори Фабрі-Перо, перетворювачі на основі явища забороненої зони напівпровідників (SCBG - semiconductor band gap technology) та на основі явища флюоресценції. Головні переваги та недоліки застосування вище перелічених термоперетворювачів у даній роботі представлені в Табл. 1, яка базується на роботі [19].

Таблиця 1

Переваги та недоліки найбільш поширених волоконно-оптичних перетворювачів для точкового вимірювання температури

	Напівпровідникові ВОП	ВОП на основі явища флюоресценції	ґратки Брегга	Інтерферометричні
Точність	~ 0,1 К	~ 0,1 К	~ 0,1 К	~ 0,5К
Спектральна чутливість	0,1...0,4нм/К	X	~ 0,01 нм/К	~0,07 нм/К
Діапазон	-40...250°C	-45...200°C	-70...300°C	-50...200°C
Переваги	мініатюрні конструкції, висока точність, малий час реакції, передача сигналу на вел. відстані	мініатюрні конструкції, висока точність, низька вартість, малий час реакції	мініатюрні конструкції, можливість квазірозподіл. вимірювання, передача сигн. на вел. відстані	Стабільність характеристик, передача сигналу на вел. відстані
Недоліки	ціна вторинної апаратури	обмежена довжина лінії, складність фотореєструючого устаткування	висока чутливість до деформацій, ціна вторинної апаратури	великі габаритні розміри, інерційність, ціна вторинної апаратури

Як було показано в [19] останні мають перевагу у вартості, так як у такій вимірювальній системі не використовується спектрометр в якості вторинного приладу, а також ці перетворювачі мають можливість

створення мініатюрних конструкцій для зменшення впливу на температурне поле вимірюваного об'єкту та достатню точність. Принцип роботи термоперетворювачів на основі явища флюоресценції полягає у температурній залежності тривалості емісії флюоресцентного світіння матеріалу чутливого елемента після збуджуючого світлового імпульсу, який передається з вторинного приладу. На рис. 6 зображено структуру такого вимірювального приладу, а також залежність інтенсивності флюоресцентного світіння чутливого елемента протягом часу.

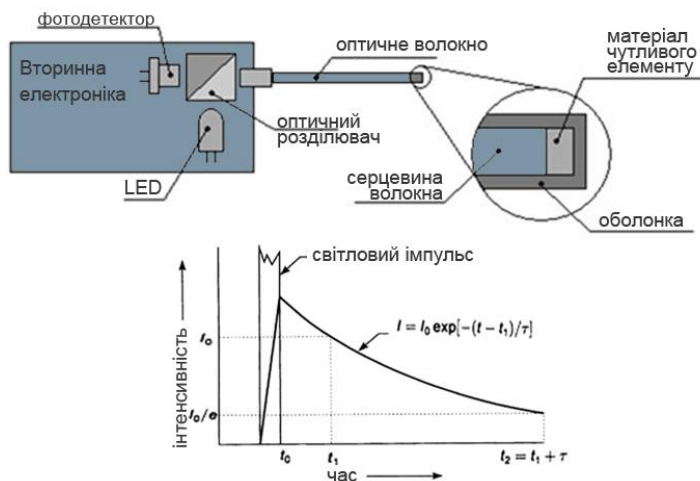


Рис. 5 Структура системи для вимірювання температури на основі явища флюоресценції (згори) та графік залежності інтенсивності флюоресцентного світіння матеріалу чутливого елемента протягом часу (внизу) [18][19]

Висновок. При лабораторних дослідження композитів з МНЧ перед їх клінічним застосуванням необхідно з високою точністю визначати їх параметри, такі як температуру нагрівання, питома поглинання потужності. Використання мініатюрних волоконно-оптичних перетворювачів дозволяє ліквідувати вплив електромагнітних завад на термоперетворювач, який перебуває в середовищі високої напруженості магнітного поля, при вимірюванні температури дослідного зразку композиту всередині навою. Також, для забезпечення точності калориметричних вимірювань, необхідно мінімізувати теплопередачу між дослідним зразком та навоєм та навколишнім середовищем, шляхом організації відповідної теплової ізоляції.

Через квадратичну залежність потужності, що розсіюється МНЧ у змінному магнітному полі, від амплітуди його напруженості, як це видно у формулі (1), є необхідним проектувати нагрівний навій належним чином для зменшення нерівномірності напруженості магнітного поля у зоні нагріву зразку.

Подальші дослідження будуть націлені на реалізацію експериментальної устави для дослідження температурних характеристик композитів на основі МНЧ, яка матиме можливість регулювання частоти та напруженості магнітного поля для проведення дослідів з реальними об'єктами.

Список використаних джерел

1. Tabatabaei, S.N. *Magnetic Nanoparticles Encapsulated in Hydrogel as Hyperthermic Actuators for Microrobots Designed to Operate in the Vascular Network* / Tabatabaei, Seyed Nasr// *Intern. Conf. on Intelligent Robots and Systems* – 2009. – с. 546-551
2. Русаков, С.В. *Гипертермия в онкологии: неизвестное об известном. Веб-сайт "Московский врач"* [Електронний ресурс] 2010 р. Режим доступу: http://mv-online.ru/view_page.php?page=63&ID=0.
3. *FEM Thermal Calculation of the Warming of Magnetic Fluid Exposed to Alternating Magnetic Field*/ Beković Miloš [Електронний ресурс]//*XII International PhD Workshop OWD* – 2010. Режим доступу: <http://mechatronika.polsl.pl/owd/pdf2010/221.pdf>
4. *Magnetic Fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic Field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles* / Jordan A., Scholz R., Wust P., Fähling H., Felix R. // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*.-201.- 1999.- P.413-419

5. Blue L. *Fluid Dynamics and Heating of Magnetic Nanoparticles in Simulated Blood Vessels*/Lauren Blue.- 2009
6. Maenosono, S. *Theoretical Assessment of FePt Nanoparticles as Heating Elements for Magnetic Hyperthermia* / Maenosono//*IEEE Transactions on Magnetics* - Vol.42(6) –2006.-с.1638-1642
7. Roizin-Towle, L. *The response of human and rodent cells to hyperthermia* / Roizin-Towle, Pirro//*International Journal of Radiation Oncology* - Vol. 20(4) – 1992. - с. 751-756
8. Harmon, B.V. *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 B.V.// *International Journal of Radiation Biology* – Vol 58(5) – 1990. – с.845-858
9. Rosensweig, R.E. *Heating magnetic fluid with alternating magnetic field* / Rosensweig R.E. //*Journal of Magnetism and Magnetic Materials*.- Vol. 252 – 2002. – с. 370-374
10. *Magnetic Hyperthermia With Fe₃O₄ Nanoparticles: The Influence of Particle Size on Energy Absorption* / Goya G.F., Lima E., Arelaro A. D., Torres T.//*IEEE Transactions of Magnetics*. - Vol. 44(11). -2008.-с. 4444-4447
11. Nadelcu, G. *Magnetic Nanoparticles Impact on Tumoral Cells in the Treatment by Magnetic Fluid Hyperthermia.*/ Nadelcu Gigel //*Journal of Nanomaterials and Biostructures*.- Vol 3(3) – 2008. – с. 103-107
12. Використання математичних моделей для проведення наближеної оцінки індукційного нагріву феромагнітних наночастинок. (Архів доповідей міжнародної науково-практичної конференції «Современные направления теоретических и прикладных исследований'2012») [Електронний ресурс] / Самченко Р.П. – Одеса, 2012. – Режим доступу: <http://sworld.com.ua/index.php/uk/technical-sciences-112/innovative-technologies-112>
13. Самченко Р.П. *Теплочутливі композити з феромагнітними наночастинками для медичних цілей(Огляд устав для дослідження теплових характеристик нанокompозитів)* / Самченко Р.П. // *Вимірвальна техніка та метрологія*. – 2011. - №72.- С.142-147;
14. *The next step on Magnetic Hyperthermia research*, - *Nanoscale Biomagnetics*, - 2012 [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.nbnanoscale.com/content/cats/52/InfografiaDefEN.pdf>
15. *Size dependence of specific power absorption of Fe₃O₄ particles in AC magnetic field*/ Ming Ma, Ya Wu, Jie Zhou, Yongkang Sun// *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 268. – 2004. - с. 33–39
16. Bekovic M. *FEM-based development of measurement system for magnetic fluid characterization* / Bekovic M., Hamler A. // *PRZEGLĄD ELEKTROTECHNICZNY (Electrical Review)*. - 2011. - R. 87. - NR 3. -ISSN 0033-2097
17. *Design study of induction coil for generating magnetic field for cancer hyperthermia research* / Nemkov V., Ruffini R., Goldstein R., Jackowski J., DeWeese T. L., Ivkov R. // *AMF Life Systems*, 2011
18. *OSENSA Innovations Corp. Fluorescent Sensor Technology* // *OSENSA Innovations Corp.*, 2012 [Електронний ресурс] Режим доступу: http://www.osensa.com/downloads/WP_OSENSA_Fluorescent_Sensor_Technology.pdf
19. Самченко Р.П. *Аналітичний огляд волоконно-оптичних перетворювачів для точкового вимірювання температури медичних нанокompозитів в процесі їх індукційного нагріву*/ Самченко Р.П., Стадник Б.І.// *Електротехнічні та комп'ютерні системи*. - № 06(82), - Одеса:2012
20. Зильберман, Г.Е. *Электричество и магнетизм Silberman* - Москва.:Наука, 1979. . – 385 с.