



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΑΝΟΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**



**Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Φυσική και Τεχνολογικές Εφαρμογές»**

**Σύνθεση και χαρακτηρισμός νανοδομοσφαιδίων Fe_3O_4
για εφαρμογές σε βιολογικά
συστήματα**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της Λιβανίνα Μουκατζή

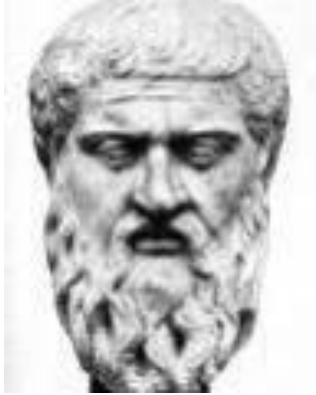
Επιβλέπων: Αθανάσιος Σπηλιώτης

Αθήνα, Φεβρουάριος, 2019

Επιστήμη ποιητική ευδαιμονίας

(= η γνώση δημιουργεί ευδαιμονία)

Πλάτων, 427-347 π.Χ., Φιλόσοφος



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μια αρχαιοελληνική παροιμία αναφέρει: «μια μέλισσα μέλι ου ποιεί», ενώ ταυτόχρονα θα ήθελα να αναφέρω ότι και ο αρχαίος μυθοποιός μας ο Αίσωπος προωθούσε «την ισχύ εν τη ενώση». Συμπερασματικά, η ομαδικότητα και η συνεργασία, μας καθιστά δυνατότερους και η επίτευξη των στόχων μας επιτυγχάνεται κάλλιστα. Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που με στήριξαν και συμμετείχαν στην βελτιστοποίηση της εργασίας μου, την μετάδοση των γνώσεων τους σε εμένα καθώς και την γενικότερη βοήθεια τους, όπου τους χρειάστηκα.

Αρχικά, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον ερευνητή κύριο Αθανάσιο Σπηλιώτη, του Ινστιτούτου Νανοτεχνολογίας, του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος» για την επίβλεψη της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας. Η καθοδήγηση και οι συμβουλές του, είχαν απώτερο σκοπό την ενίσχυση των γνώσεων μου, όχι μόνο στο θέμα των μαγνητικών νανοσωματιδίων αλλά και σε μια ευρύτερη επιστημονική θεματολογία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής εξέτασής μου. Την Δρα κυρία Καλλιόπη Τροχίδου, Ερευνήτρια του Ινστιτούτου Νανοτεχνολογίας και Νανοεπιστήμης του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος» και την κυρία Κωνσταντίνα Κόλλια, Καθηγήτρια της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Στη συνέχεια, η διδακτορικός Αλεξάνδρα Πηλίδη, απόφοιτη του τμήματος Χημικού, του Ε.Κ.Π.Α και ο μεταπτυχιακός φοιτητής Νίκος Κουτσοκώστας, απόφοιτος του τμήματος Χημικών Μηχανικών του Ε.Μ.Π, συνέβαλλαν στην ασφαλή εμπειρία μου ως προς την χρήση του εργαστηρίου Χημείας του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος» με τις γνώσεις τους και την βοήθειά τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος ειδίκευσης: «Φυσική και Τεχνολογικές Εφαρμογές» του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, για τις γνώσεις που μου προσέφεραν, την αμέριστη συνεργασία τους και την καθοδήγηση στο πλαίσιο της απόκτησης του διπλώματος.

Ακολουθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος» και συγκεκριμένα το Ινστιτούτο της Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας, που μου παραχωρήθηκαν τα εργαστήρια του, για να διεξαχθούν τα πειράματα που χρειαζόμουν, με σκοπό την διεκπεραίωση της εργασίας μου.

Επιπρόσθετα, ευχαριστίες αποδίδω στην σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών του Ε.Μ.Π που με δέχτηκε στο πρόγραμμά του. Παρέχοντας μου κατ' αυτόν τον τρόπο, την ευκαιρία γνώσεων υψηλού επιπέδου και κατάλληλα καταρτισμένου επιστημονικού προσωπικού, εκ των οποίων οι γνώσεις θα με ακολουθήσουν σε όλη την μετέπειτα επαγγελματική σταδιοδρομία μου.

Τέλος, οφείλω ένα εκ βαθέων ευχαριστώ στην οικογένεια μου για την οικονομική και ηθική στήριξη που μου παρείχαν κατά την διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η σύνθεση σωματιδίων οξειδίων του σιδήρου, μέσω της διαδικασίας εξουδετέρωσης, έπειτα από ανάμειξη υδατικού διαλύματος δισθενούς και τρισθενούς σιδήρου με διάλυμα καυστικού νατρίου. Πραγματοποιείται μια σειρά πειραμάτων που αναρτώνται εντός της εργασίας με σκοπό την εξέλιξη και την βελτιστοποίηση των οξειδίων του σιδήρου.

Τα δομικά χαρακτηριστικά των μαγνητικών κolloειδών με βάση τα οξείδια σιδήρου όπως το υπεροξείδιο του σιδήρου Fe_3O_4 , έχουν αρχίσει να γίνονται ευρέως γνωστά, λόγω της καταλληλότητάς τους σε διάφορα πεδία της μηχανικής, της νανοτεχνολογίας και της βιοιατρικής. Μερικά παραδείγματα αφορούν στην μαγνητική εγγραφή και αποθήκευση, σε περιβαλλοντικές διεργασίες όπως η κατάλυση ή ακόμη και στην ενέργεια.

Στην παρούσα εργασία διερευνάται περισσότερο η συνθετική πορεία ανάπτυξης νανοκρυσταλλινών οξειδίων του σιδήρου με αυξημένες μαγνητικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε θεραπεία ασθενειών.

Στόχος της σύνθεσης αυτής είναι ο πιο εύκολος τρόπος διαχωρισμού των επιθυμητών νανοσωματιδίων του σιδήρου από τα παραπροϊόντα της χημικής αντίδρασης.

Η μελέτη των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών και η δομή των νανοσωματιδίων μαγνητίτη πραγματοποιήθηκε με την χρήση των παρακάτω πειραματικών τεχνικών: την Περίθλαση Ακτίνων X (XRD) και με το μαγνητόμετρο SQUID (= Superconducting Quantum Interference Device) για την μέτρηση της μαγνήτισης συναρτήσει του πεδίου και της θερμοκρασίας. Για την ανάλυση αυτών των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκαν λογισμικά όπως το Origin και το Match.

ABSTRACT

The scope of this diploma thesis was to synthesize iron oxides particles, by neutralizing of an aqueous solution of bivalent and trivalent iron sulfate with sodium hydroxide solution. A series of experiments are displayed in this thesis for the development and optimization of iron oxides.

The structural characteristics of iron oxide-based magnetic sols such as Fe_3O_4 -iron peroxide have begun to be widely known due to their suitability in various sectors of engineering, nanotechnology and biology. For example, magnetic recording and storage, environmental processes such as catalysis or energy. The present study looks into the synthetic pathway of nanocrystalline iron oxide development with increased magnetic properties that could be used in the treatment of diseases.

The purpose of this synthesis procedure is to separate the desired iron nanoparticles from the by-products of the chemical reaction, in an easy way.

The study of physicochemical characteristics and the structure of nanocolloids were carried out using the following experimental techniques: the XRD radiation survey and the SQUID (= Superconducting Quantum Interference Device) magnetometer for the measurement of magnetic fields. To analyze these experiments, software such as Origin and Match was used.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	ii
Περίληψη.....	iii
Περιεχόμενα.....	v
Πίνακας εικόνων.....	Error! Bookmark not defined.
Κεφάλαιο 1: Ιστορία του μαγνητισμού.....	1
2.1 Μαγνητικό Πεδίο	11
2.2 Δημιουργία ενός Μαγνητικού Πεδίου	11
2.3 Η ένταση του μαγνητικού πεδίου H	11
2.4 Νόμος Biot-Savart	12
2.5 Σχέδια πεδίων γύρω από αγωγούς μεταφοράς ρεύματος.....	12
2.6 Ο Μαγνητισμός « M ».....	16
2.7 Σχέση μεταξύ H , M και B	16
2.8 Μαγνήτιση κορεσμού (Saturation magnetization)	17
2.9 Διαμαγνητικά, παραμαγνητικά και σιδηρομαγνητικά υλικά.....	17
2.10 Υστέρηση (hysteresis).....	18
2.11 Συνεκτικό Πεδίο (Coercive Field).....	19
2.12 Θερμοκρασία Curie	19
2.13 Μαγνητικά υλικά εγγραφής.....	20
2.14 Παραμαγνήτες	21
2.15 Διαμάγνητες.....	21
Κεφάλαιο 3: Τα Μαγνητικά Νανοσωματίδια και ο Μαγνητισμός στην Βιολογία και στην Ιατρική	23
3.1 Μαγνητοτάξη	23
3.2 Κυτταρική Βιολογία	25
3.3 Σήμανση και πρωτόκολλα διάγνωσης.....	26
3.4 Θεραπεία και αγωγή.....	27
3.5 Ιατρικές Εφαρμογές.....	28
Κεφάλαιο 4: Μαγνητικά Νανοσωματίδια Για Διάγνωση και Θεραπεία	30
4.1 Εισαγωγή.....	30
4.2 Επιλογή “παθητικής στόχευσης” εναντίον “ενεργούς στόχευσης” ως μοντέλο στον καρκίνο .	31

4.3 Φολικό οξύ	38
4.4 Υαλουρονικό οξύ	40
4.5 Αναπτυξιακές προκλήσεις нанοτεχνολογίας και οι προοπτικές της	41
Κεφάλαιο 5: Πολυλειτουργικά μαγνητικά νανοσωματίδια για την διάγνωση και την θεραπεία ασθενειών	45
5.1 Εισαγωγή στον τρόπο κατασκευής βιοσυμβατών συστημάτων.....	45
5.2 Ανάλυση των μαγνητικών ιδιοτήτων και χημική σύνθεση.....	45
5.3 Διαδρομές Επεξεργασίας Επιφάνειας για την παρασκευή Πολυλειτουργικών Μαγνητικών Νανοσωματιδίων Fe ₃ O ₄	50
5.3.1 Εισαγωγή	50
5.3.2 Λειτουργικότητα των μαγνητικών νανοσωματιδίων με μοριακά μονοστρωματικά και πολυμερικά επικαλύματα.....	51
5.4 Βιομηχανική χημεία.....	53
5.4.1 Φυσικές αλληλεπιδράσεις	54
5.5 Οργανικά τροποποιημένα μαγνητικά νανοσωματίδια για βιομηχανικές εφαρμογές	54
5.5.1 Εφαρμογές in vitro: μαγνητικοί διαχωρισμοί και λειτουργία	54
5.5.2 Σχεδιασμό νανοσωματιδίων για εφαρμογές in vivo	55
5.6 Βιοσυμβατότητα και διάρκεια ζωής	55
5.7 Κατεύθυνση μαγνητικών νανοσωματιδίων	56
5.8 Βιολογικά εμπόδια	59
5.9 Από τη διαγνωστική σε θεραπευτικές εφαρμογές	61
5.9.1 Εισαγωγή	61
5.9.2 Μαγνητικά νανοσωματίδια για τη θεραπεία καρκινικών κυττάρων.....	62
5.10 Συμπερασματικές παρατηρήσεις και προοπτικές.....	64
Κεφάλαιο 6: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ.....	67
6.1 Σύνθεση.....	67
6.2 Αρχή λειτουργίας XRD (X ray diffraction=περίθλαση ακτίνων X).....	71
6.3 Αρχήλειτουργίας SQUID (=Superconducting Quantum Interference Device)	75
6.3.1 Υπεραγωγιμότητα (Superconductivity)	79
6.3.3 Ζεύγος Cooper (Cooper Pair Tunneling).....	80
6.3.4 Τα βασικά σημεία της θεωρίας BCS (Bardeen- Cooper- Schriber)	80
Κεφάλαιο 7: Πειραματικά αποτελέσματα	81

7.1 Ανάλυση μέσω XRD	81
7.2 Match (program)/ Πρόγραμμα Match	102
7.3 Ανάλυση των πειραμάτων SQUID	115
Βιβλιογραφία	127

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Κεφάλαιο 1

Εικόνα 1. 1 Πρώιμη μαγνητική πυξίδα σε σχήμα κουταλιού	9
Εικόνα 1. 2 Μαγνητική πυξίδα.....	9
Εικόνα 1. 3 Rene Descartes, 1596-1650	10
Εικόνα 1. 4 William Gilbert, 1544–1603.....	10
Εικόνα 1. 5 Αένας κίνησης αντικείμενο προτάθηκε από τον Petrus Peregrinus το 1269	11
Εικόνα 1. 6 Μια σφαίρα φυσικού μαγνήτη ‘terella’ που χρησιμοποίησε ο Gilbert για να δείξει πώς το μαγνητικό πεδίο της Γης μοιάζει με αυτό ενός μαγνήτη.	12
Εικόνα 1. 7 Ένας πεταλοειδής μαγνήτης του δέκατου όγδοου αιώνα.	12
Εικόνα 1. 8 Andre Marie Ampere 1775-1836.....	14
Εικόνα 1. 9 Hans-Christian Oersted 1777-1851	14
Εικόνα 1. 10 Michael Faraday 1791-1867	14
Εικόνα 1. 11 Ηλεκτρομαγνήτης 19 ^{ου} αι.	15
Εικόνα 1. 12 James Clerk Maxwell 1831-1879	15
Εικόνα 1. 13 Οι συμμετέχοντες στο συνέδριο του Solvay το 1930, το οποίο ήταν αφιερωμένο στον μαγνητισμό	16
Εικόνα 1. 14 Louis Neel, 1904-2000	16
Εικόνα 1. 15 Samuel Goudsmit 1902-1978.....	17
Εικόνα 1. 16 Georg Uhlenbeck 1900-1988	17

Κεφάλαιο 2

Εικόνα 2. 1 Σχήματα μαγνητικού πεδίου χρησιμοποιώντας σκόνες σιδήρου.....	22
Εικόνα 2. 2 Ένας τυπικός βρόγχος υστέρησης σιδηρομαγνητικού υλικού.....	26
Εικόνα 2. 3 Θερμοκρασίες Curie σε διάφορα υλικά	27
Εικόνα 2. 4 Βρόγχος υστέρησης για ένα τυπικό μεταλλικό μαγνητικό υλικό εγγραφής	28

Κεφάλαιο 3

Εικόνα 3. 1 Μαγνητοστατικό βακτήριο	33
Εικόνα 3. 2 Μαγνητοσώματα	34

Κεφάλαιο 4

Εικόνα 4. 1 Προτεινόμενες χημικές δομές του Salvarsan	39
Εικόνα 4. 2 Κύριοι στόχοι των αντιβακτηριακών φαρμάκων στα βακτήρια	41
Εικόνα 4. 3 Τα ναουϊλικά «αποστέλλονται» στο στρώμα του όγκου μέσω των διατάξεων του ενδοθηλίου	42
Εικόνα 4. 4 Η επίδραση της φλεγμονής στην ανάπτυξη της δράσης της ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) στον φλεγμονώδη ιστό	44
Εικόνα 4. 5 Σχέδιο της δομής nab-paclitaxel και cryo-TE μικροφωτογραφία που δείχνει τη σφαιρική μορφολογία του νανοσωματιδίου	45
Εικόνα 4. 6 Η επίδραση της φλεγμονής στην ανάπτυξη της δράσης της ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) στον φλεγμονώδη ιστό.....	46
Εικόνα 4.7 Η ενδοκυττάρωση μεσολαβούμενη από υποδοχέα φλαβοειδούς (FR).....	49
Πίνακας 4	49

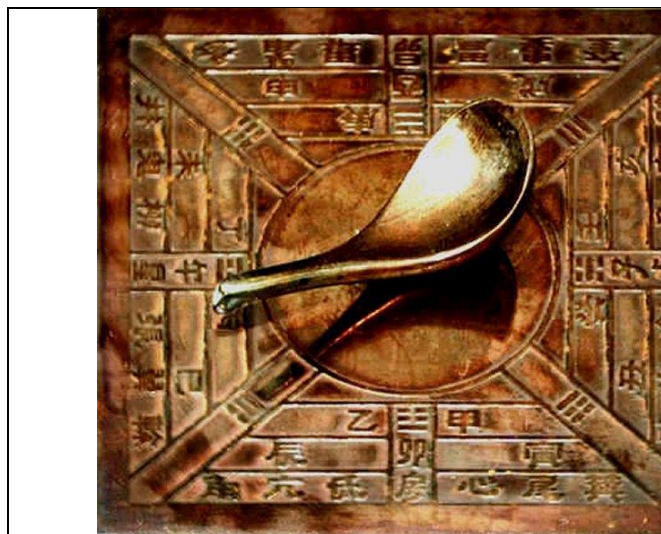
Κεφάλαιο 5

Πίνακας 5. 1	55
Εικόνα 5. 1 Σχηματική απεικόνιση της σχέσης μεγέθους και συνεκτικού πεδίου (coercivity) των μαγνητικών νανοσωματιδίων (MNΣ)	56
Εικόνα 5. 2 Διαδρομές σχηματισμού νανοσωματιδίων μαγνητίτη με μέθοδο συγκαταβύθισης.....	59
Εικόνα 5. 3 Διαφορετικές ομάδες σταθεροποίησης για τη λειτουργία των μονοστιβάδων στο Μαγνητικό Νανοσωματίδιο.....	61
Εικόνα 5. 4 Εννοιολογική αναπαράσταση των μεθόδων στόχευσης όγκων μαγνητικών νανοσωματιδίων	69

Κεφάλαιο 6

Πίνακας 6. 1	82
Εικόνα 6. 1 Σχηματικό διάγραμμα βασικών αρχών του XRD.....	82
Εικόνα 6. 2 Το Siemens D500 περιθλασίμετρο ακτίνων X.....	84
Εικόνα 6. 3 Μαγνητόμετρο SQUID	85
Εικόνα 6. 4 Το ισοδύναμο κύκλωμα	86
Εικόνα 6. 5 Το RF-SQUID	87
Εικόνα 6. 6 Ισοδύναμο κύκλωμα ενός SQUID	88

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΣΜΟΥ



Εικόνα 1.1
Πρώιμη μαγνητική πυξίδα σε σχήμα
κουταλιού



Εικόνα 1.2
Μαγνητική πυξίδα

Από την αρχαιότητα ήταν γνωστή η ικανότητα των μαγνητών να έλκουν σιδηρούχα αντικείμενα. Η ιστορία του μαγνητισμού είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ιστορία της επιστήμης. Ξεκινούν αναφορές από τα χρόνια του Αριστοτέλη, ο οποίος αποδίδει την πρώτη επιστημονική θεωρία του μαγνητισμού στον Θαλή (περί το 600 π.Χ.), καθώς επίσης αρχαίοι Κινέζοι και άλλοι επιστήμονες ή μη, ασχολήθηκαν με τους μαγνήτες και τις θεραπευτικές τους ιδιότητες, έως και σήμερα. Αυτό που κέντριζε εξ αρχής το ενδιαφέρον, ήταν η ικανότητα του μαγνήτη να προσελκύει αντικείμενα ενεργώντας εξ' αποστάσεως.

Η διαδικασία για να δείξουμε ένα πεδίο μαγνητικών δυνάμεων απαιτεί δύο κομμάτια ενός μόνιμου μαγνήτη ή ένα κομμάτι ενός μόνιμου και ενός προσωρινού μαγνήτη χαρακτηριστικό παράδειγμα τον σίδηρο. Στη φύση υπάρχουν σε πετρώματα ασθενείς μόνιμοι μαγνήτες όπως σε πετρώματα (lodestone) μαγνητίτη, που είναι η χημική ονομασία του, το επιτεταρτοξείδιο του σιδήρου (Fe_3O_4).

Τα πετρώματα μαγνητίτη έχουν μαγνητιστεί από γιγαντιαία ηλεκτρικά ρεύματα προερχόμενα από κεραυνούς. Στην Αρχαία Ελλάδα, στην Κίνα, στην Σουμέρια και στην Αμερική πριν εμφανιστεί ακόμη ο Κολόμβος, γνώριζαν αυτά τα πετρώματα αλλά και τις «μαγικές» φυσικές ιδιότητες τους. Λέγεται ότι η αίθουσα του θρόνου στο ανάκτορο της Κνωσσού είναι στρωμένη με πλάκες μαγνητίτη.

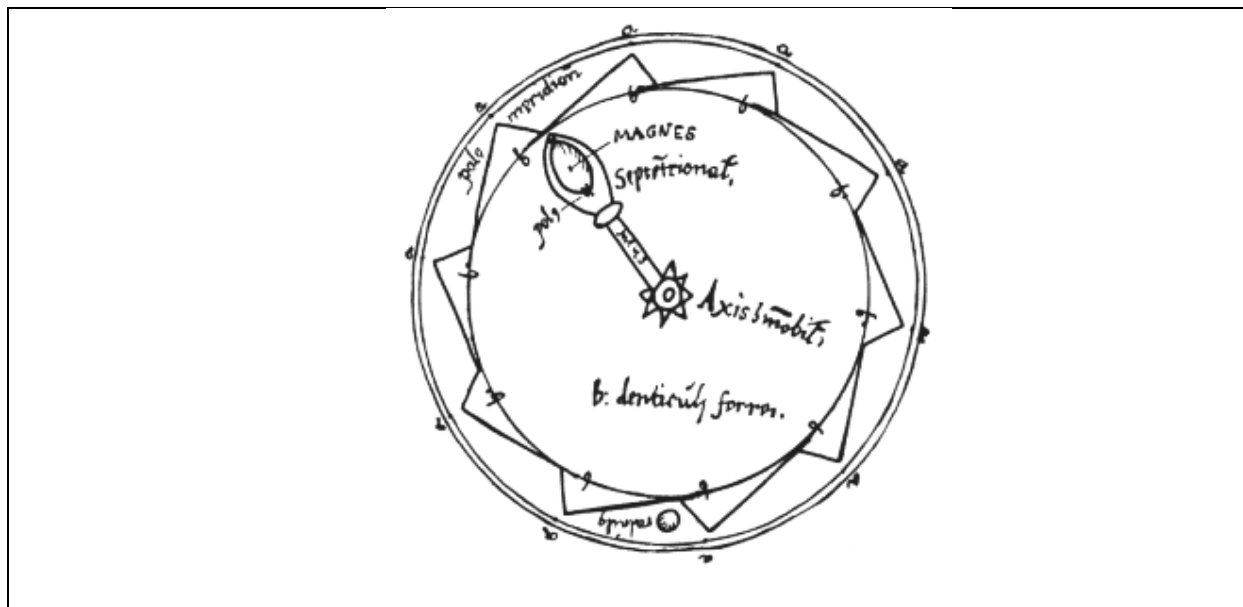
Ο Descartes Rene αντικατέστησε οριστικά την ιδέα ότι μπορεί να είναι έμψυχος ο μαγνήτης λόγω κίνησης. Ένα κουτάλι κατασκευασμένο από πέτρωμα μαγνητίτη ήταν το κύριο μέρος της πρώτης μαγνητικής διάταξης η οποία αποτελούσε τον «Δείκτη του Νότου» (Εικόνα 1.5). Χρησιμοποιήθηκε για γεωμαντεία στην Κίνα, με την ιδιότητα ότι το κουτάλι στρέφει τη βάση για να ευθυγραμμίσει τη λαβή με το μαγνητικό πεδίο της Γης. Απόδειξη της εφαρμογής

του νότιου δείκτη, φανερώνεται στα σχέδια των δρόμων ορισμένων πόλεων της Κίνας, όπου οι άξονες των τεταρτημόριων που χτίστηκαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, δεν είναι ευθυγραμμισμένοι, λόγω της κοσμικής μεταβολής της κατεύθυνσης της οριζόντιας συνιστώσας του μαγνητικού πεδίου της Γης.

Ο Ζενγκ Γκονγκλιάνγκ το 1604, ανακάλυψε ότι ο πυρακτωμένος σίδηρος μπορεί να αποκτήσει μία θερμικά παραμένουσα μαγνήτιση (thermoremanent magnetization-TRM). Μετά την σημαντική αυτή ανακάλυψη, κατασκευάστηκαν βελόνες από χάλυβα, που ήταν οι πρώτοι τεχνητοί μόνιμοι μαγνήτες και μαγνητιζούνταν με το πεδίο της Γης. Αυτό το μικρό βήμα οδήγησε στην εφεύρεση της πυξίδας πλοήγησης, η οποία περιεγράφηκε από τον Shen Kua, περίπου το 1088.

Η πυξίδα επανεφευρέθηκε στην Ευρώπη έναν αιώνα αργότερα (Εικόνα 1.6) και επέτρεψε τα μακρινά ταξίδια ανακάλυψης, συμπεριλαμβανομένου της ευρωπαϊκής ανακάλυψης της Αμερικής από τον Χριστόφορο Κολόμβο το 1492 ή την παλαιότερη κινεζική ανακάλυψη της Αφρικής από τον ευνούχο ναύαρχο Cheng Ho το 1433.

	
<p>Εικόνα 1.3 Rene Descartes, 1596-1650</p>	<p>Εικόνα 1.4 William Gilbert, 1544-1603</p>



Εικόνα 1.5
Αένας κίνησης αντικείμενο προτάθηκε από τον Petrus Peregrinus το 1269

Κατά τον Μεσαίωνα, οι δεισιδαιμονίες αλλά και οι αρετές που είχαν σχέση με τα ρινίσματα μαγνητίτη ολοένα και αυξάνονταν και μερικοί μάλιστα τα συνέδεαν και με την λέξη μαγνήτης ή οποία έχει Ελληνική προέλευση και πέρασε στα αγγλικά μέσω των λατινικών από το αρχαίο Ελληνικό «ο Μάγνης λίθος». Το όνειρο όμως των ανθρώπων τότε ήταν η μαγνητική αιώρηση και ανύψωση με μαγνήτες. Το πρώτο ευρωπαϊκό κείμενο για τον μαγνητισμό του Petrus Peregrinus περιγράφει ένα αεικίνητο (perpetuum). Το αεικίνητο δεν πραγματοποιήθηκε ενώ η καθαρά παθητική ανύψωση πραγματοποιήθηκε στα τέλη του 20^{ου} αιώνα.

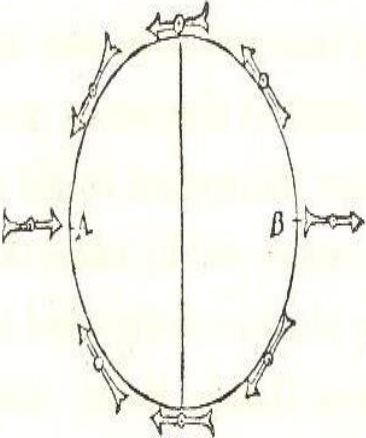

Το πρώτο νεωτερικό επιστημονικό κείμενο ήταν η μονογραφία De Magnete (το 1600) του William Gilbert (φυσικός της Βασίλισσας Ελισάβετ Α'). Ο Gilbert προσδιόρισε ως πηγή της μαγνητικής δύναμης που ευθυγραμμίζει την βελόνα της πυξίδας την ίδια την Γη και όχι όπως πίστευαν τότε τους αστέρες. Θεώρησε δηλαδή την Γη, ως έναν τεράστιο μαγνήτη.

Η μαγνητική έρευνα κατά τον δέκατο έβδομο και δέκατο όγδοο αιώνα ήταν κυρίως στο στρατιωτικό τομέα και γίνονταν κυρίως από το βρετανικό ναυτικό. Μια ευφυής κατασκευή από μη στρατιωτικό, ήταν η κατασκευή του πεταλοειδούς μαγνήτη από τον Ελβετό πολυμαθή Daniel Bernoulli, το 1743. Το πέταλο είναι μια έξυπνη λύση στο πρόβλημα της κατασκευής ενός συμπαγούς (bulk) μαγνήτη, ο οποίος δεν θα αυτοκαταστραφεί από το δικό του πεδίο απομαγνήτισης. Η αρχετυπική αυτή εικόνα έχει παραμείνει μέχρι σήμερα, συνήθως έχοντας με κόκκινο χρώμα σημειωμένους τον «Βόρειο» και «Νότιο» πόλους. Κοσμεί τα σχολικά εγχειρίδια των δημοτικών σχολείων όλου του κόσμου, καθώς και σχολικά εργαστήρια παρά το γεγονός ότι δεν χρησιμοποιείται πουθενά τα τελευταία 50 περίπου χρόνια.

Η προφανής σχέση μεταξύ μαγνητισμού και ηλεκτρισμού όπου όμοια ή ανόμοια φορτία απωθούνται ή έλκονται οδήγησε στην αναζήτηση βαθύτερων συνδέσεων μεταξύ των δύο συγγενών κλάδων.

Παρόμοιες ιδιότητες με τον μαγνητισμό είχε και ο ηλεκτρισμός, τέτοια ήταν η έλξη ή απώθηση φορτίων, γι' αυτό αναζητήθηκε μια σχέση σύνδεσης μεταξύ τους. Ο ζωικός μαγνητισμός του Luigi Galvani, απορρέει από τα διάσημα πειράματα του σε βατράχια και σε πτώματα, τα οποία είχαν φυσική βάση καθότι τα νεύρα λειτουργούν με ηλεκτρισμό. Τα

πειράματα του Galvani ενέπνευσαν τον Anton Messmer να προτείνει την θεωρία του «ζωικού μαγνητισμού» που ενθουσίασε την αριστοκρατία του Παρισιού και ο Λουδοβίκος 16^{ος} όρισε μια Βασιλική Επιτροπή για να ερευνήσει το θέμα. Υπό την προεδρία του Benjamin Franklin, η Επιτροπή κατέρριψε πλήρως το φαινόμενο, με βάση μια σειρά τυφλών δοκιμασιών. Η έκθεσή της, δημοσιεύθηκε το 1784 και ήταν ένα ορόσημο επιστημονικού ορθολογισμού.

 <p data-bbox="344 926 711 972">Fig. 1. GILBERT'S TERRELLA.</p>	
<p data-bbox="451 1020 594 1050">Εικόνα 1.6</p> <p data-bbox="196 1056 776 1199">Μια σφαίρα φυσικού μαγνήτη “terrella” που χρησιμοποίησε ο Gilbert για να δείξει πώς τομαγνητικό πεδίο της Γης μοιάζει με αυτό ενός μαγνήτη.</p>	<p data-bbox="1068 1020 1211 1050">Εικόνα 1.7</p> <p data-bbox="933 1056 1351 1123">Ένας πεταλοειδής μαγνήτης του δέκατου όγδοου αιώνα.</p>

Στη Δανία το 1820 ο Hans-Christian Oersted ανακάλυψε τυχαία, την πραγματική σχέση της ηλεκτρικής ενέργειας με τον μαγνητισμό. Έδειξε ότι ένας ρευματοφόρος αγωγός παράγει ένα περιφερειακό πεδίο ικανό να προκαλέσει απόκλιση της μαγνητικής βελόνας. Μέσα σε λίγες εβδομάδες, οι Andre-Marie Ampere και Dominique-Francois Arago στο Παρίσι τύλιξαν ένα σύρμα σε ένα πηνίο και έδειξαν ότι το ρευματοφόρο πηνίο ήταν ισοδύναμο με έναν μαγνήτη. Η επανάσταση του ηλεκτρομαγνητισμού είχε ξεκινήσει και η ακολουθία των γεγονότων που ακολούθησαν άλλαξε τον κόσμο για πάντα.

Η διαίσθηση του Michael Faraday ότι οι ηλεκτρικές και μαγνητικές δυνάμεις θα μπορούσαν να προσληφθούν ως πεδία που διαπερνούν τα πάντα. Ανακάλυψε την ηλεκτρομαγνητική επαγωγή (1821) και κατέδειξε την αρχή του ηλεκτρικού κινητήρα με έναν μαγνήτη από χάλυβα, ένα καλώδιο μεταφοράς ρεύματος και ένα πλακίδιο υδραργύρου.

Η ανακάλυψη μιας σχέσης μεταξύ μαγνητισμού και φωτός ακολουθήθηκε από το μαγνητο-οπτικό φαινόμενο Faraday (1845). Όλο αυτό το πειραματικό έργο ενέπνευσε τη διατύπωση του James Clerk Maxwell σε μια ενοποιημένη θεωρία ηλεκτρισμού, μαγνητισμού και φωτός το 1864, η οποία συνοψίζεται στις τέσσερις γνωστές εξισώσεις που φέρουν το όνομά του:

$$\nabla \vec{B} = \mathbf{0} \quad (1.1a)$$

$$\epsilon_0 \nabla \vec{E} = \rho \quad (1.1b)$$

$$\nabla \left(\frac{1}{\mu_0} \right) \times \vec{B} = \vec{j} + \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad (1.1c)$$

$$\nabla \times \vec{E} = - \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (1.1d)$$

Αυτές οι εξισώσεις συνδέουν το ηλεκτρικό και μαγνητικό πεδίο, \vec{E} και \vec{B} σε σημείο του ελεύθερου χώρου, με τις κατανομές, ηλεκτρικών φορτίων και των πυκνοτήτων ρεύματος, ρ και \vec{j} στον περιβάλλοντα χώρο.

Μια θεαματική συνέπεια των εξισώσεων του Maxwell είναι η ύπαρξη μιας λύσης που εκφράζει συζευγμένα ταλαντευόμενα ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία που διαδίδονται με την ταχύτητα του φωτός. Αυτά τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα εκτείνονται σεολόκληρο το φάσμα, με μήκος κύματος λ και συχνότητα f , που σχετίζονται με $c = \lambda f$. Οι ηλεκτρικές και μαγνητικές σταθερές ϵ_0 και μ_0 εξαρτώνται από τους ορισμούς και το σύστημα των μονάδων, αλλά σχετίζονται με την σχέση:

$$\sqrt{\epsilon_0 \mu_0} = 1/c \quad (1.2)$$

όπου c είναι η ταχύτητα του φωτός στο κενό ίση με $2.998 \times 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$. Αυτό είναι επίσης ο λόγος των μέσων τιμών των E και B στο ηλεκτρομαγνητικό κύμα. Οι εξισώσεις του Maxwell είναι ασύμμετρες στα πεδία E και B , επειδή κανένα μαγνητικό ισοδύναμο του ηλεκτρικού φορτίου δεν έχει ποτέ εντοπιστεί στη φύση.

Η ιδέα του Gilbert για βόρειους και νότιους μαγνητικούς πόλους, είναι ανάλογη με κάποιο τρόπο των θετικών και αρνητικών ηλεκτρικών φορτίων του Coulomb, δεν έχει καμία φυσική πραγματικότητα, αν και μπορεί να παραμείνει μια εννοιολογική βάση για την απλοποίηση ορισμένων υπολογισμών. Η προσέγγιση του Ampere, σχετικά με τα ηλεκτρικά ρεύματα ως πηγή των μαγνητικών πεδίων, έχει μια φυσική βάση. Και οι δύο προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν ένα σιδηρομαγνητικό υλικό όπως ο μαγνητίτης ή ο σίδηρος, των οποίων ο μαγνητισμός περιγράφεται εξίσου καλά και από την κατανομή των μαγνητικών πόλων και των ηλεκτρικών ρευμάτων.

Παρ' όλα αυτά, οι πραγματικές δομικές μονάδες του ηλεκτρισμού και του μαγνητισμού είναι τα ηλεκτρικά φορτία και οι μαγνητικοί πόλοι. Τα διηλεκτρικά δίπολα είναι ισοδύναμα με τους βρόχους ηλεκτρικού ρεύματος. Για τον χειρισμό των διηλεκτρικών και μαγνητικών υλικών εισάγουμε δύο βοηθητικών πεδία τα D και H .

		
<p>Εικόνα 1.8 Andre Marie Ampere 1775-1836</p>	<p>Εικόνα 1.9 Hans-Christian Oersted 1777-1851</p>	<p>Εικόνα 1.10 Michael Faraday 1791- 1867</p>


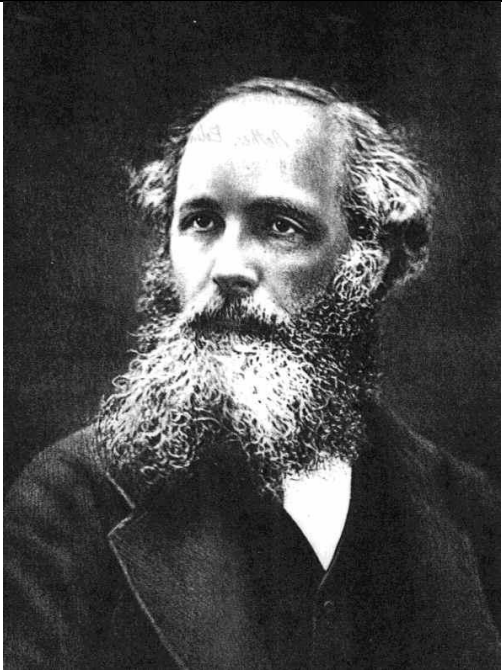
Μια πρόσθετη εξίσωση οφειλόμενη στον Lorentz, δίνει τη δύναμη που ασκείται σε ένα σωματίδιο με φορτίο q που κινείται με ταχύτητα \vec{v} , η οποία υπόκειται σε ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία:

$$\mathbf{f} = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B}) \quad (1.3)$$

Οι μονάδες του \vec{E} είναι βολτ ανά μέτρο (ή Newton ανά Coulomb), και οι μονάδες του \vec{B} είναι Newtons ανά αμπέρ ανά μέτρο (ή tesla).

Ένα τεχνικό ορόσημο στις αρχές του δέκατου ένατου αιώνα ήταν εφεύρεση από τον William Sturgeon του ηλεκτρομαγνήτη με πυρήνα σιδήρου το 1824. Ο πεταλοειδής πυρήνας μαγνητιζόταν προσωρινά από το μαγνητικό πεδίο που παρήγαγε ένα ρεύμα το οποίο διέρρεε την περιέλιξη. Οι ηλεκτρομαγνήτες αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικοί απ'ότι οι τότε αδύναμοι μόνιμοι μαγνήτες, κι έτσι χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή ηλεκτρικών κινητήρων και γεννητριών.

Όταν ανακαλύφθηκε το ηλεκτρόνιο το 1897, η ηλεκτροδότηση του πλανήτη ήταν ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Τα αστικά ηλεκτρικά δίκτυα διανομής διέλυσαν την τυραννία της νύχτας με ηλεκτρικό φως και τη δυσωδία των δημόσιων δρόμων που εξαλείφθηκε καθώς τα τραμ είχαν εκτοπίσει τα άλογα. Τα καλώδια τηλέγραφου κάλυψαν τη Γη, μεταφέροντας μηνύματα κοντά στην ταχύτητα του φωτός με αντάλλαγμα 20 ευρώ ανά λέξη.

	
<p>Εικόνα 1.11 Ηλεκτρομαγνήτης 19^{ου} αι.</p>	<p>Εικόνα 1.12 James Clerk Maxwell 1831-1879</p>

Παρά τους θρίαμβους της ηλεκτρομαγνητικής επανάστασης, το πρόβλημα της εξήγησης πώς ένα στερεό θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι σιδηρομαγνητικό δεν είχε λυθεί. Ο μαγνητισμός του σιδήρου, $M = 1,76 \times 10^6 \text{ A/m}$, αμπερ ανά μέτρο, υποδηλώνει μια αενάως αμπεριανή πυκνότητα ρεύματος που κυκλοφορούσε με την ίδιας τάξης μεγέθους. Η ιδέα ότι ρεύματα εκατοντάδων χιλιάδων αμπερ διέτρεχαν την επιφάνεια μιας μαγνητισμένης ράβδου σιδήρου δεν ήταν καθόλου πειστική.

Εξίσου αβάσιμη ήταν η θεωρία του μοριακού πεδίου του Pierre Weiss, που χρονολογείται από το 1907, η οποία εξήγησε επιτυχώς τη μετάβαση φάσης στο σημείο Curie όπου ο σίδηρος χάνει αντιστρεπτά τον σιδηρομαγνητισμό του. Η θεωρία θεώρησε ένα εσωτερικό μαγνητικό πεδίο παράλληλο στη μαγνήτιση, αλλά περίπου τρεις τάξεις μεγέθους μεγαλύτερο από αυτήν. Κατέληξε ο σιδηρομαγνητισμός να αμφισβητήσει την κλασική φυσική. Ικανοποιητική ερμηνεία δόθηκε με την αναπτυξη της κβαντικής μηχανικής και της σχετικότητας στις αρχές του 20^{ου} αιώνα.

Παραδόξως, τα ρεύματα Ampere συνδέονται με την κβαντισμένη στροφορμή και ειδικά με το ενδογενές σπιν του ηλεκτρονίου, που ανακαλύφθηκε από τον George Uhlenbeck και τον Samuel Goudsmit το 1925. Το σπιν είναι κβαντισμένο κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να έχει δύο πιθανούς προσανατολισμούς σε μαγνητικό πεδίο, "πάνω" και "κάτω". Επίσης, είναι η πηγή της ενδογενούς μαγνητικής ροπής του ηλεκτρονίου, η οποία είναι γνωστή ως μαγνητόνη του Bohr με $\mu_B = 9.274 \times 10^{-24} \text{ A} \cdot \text{m}^2$. Οι μαγνητικές ιδιότητες των στερεών προκύπτουν ουσιαστικά από τις μαγνητικές ροπές των ατομικών ηλεκτρονίων τους.


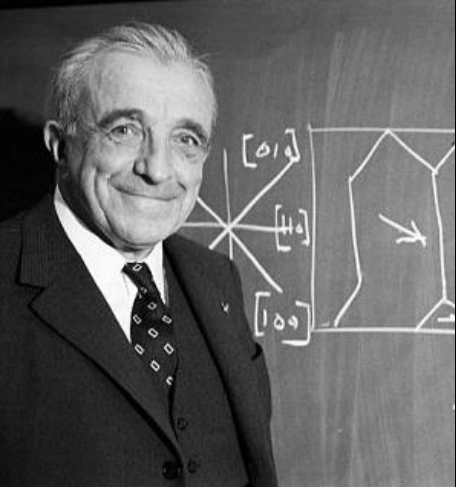
Ο Werner Heisenberg το 1929, έδειξε ότι οι αλληλεπιδράσεις που είναι υπεύθυνες για το σιδηρομαγνητισμό, όπως εκφράζονται από το μοριακό πεδίο του Weiss, είναι ηλεκτροστατικής φύσης καθώς πηγάζουν από την κβαντομηχανική αρχή του Pauli. Ο Heisenberg διατύπωσε μια

χαμιλτονιανή που αναπαριστά την αλληλεπίδραση δύο γειτονικών ατόμων των οποίων το ολικό ηλεκτρονικό σπιν, σε μονάδες σταθεράς του Planck, $\hbar = 1,055 \times 10^{-34} \text{Js}$, είναι \mathbf{S}_i και \mathbf{S}_j , δηλαδή:

$$H = -2J\vec{S}_i \cdot \vec{S}_j \quad (1.4)$$

όπου J είναι η σταθερά ανταλλαγής. Το J/k_B παίρνει τυπικά τιμές από 1-100 K. όπου το k_B είναι η σταθερά Boltzmann, $1.3807 \times 10^{-23} \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$. Οι ατομικές μαγνητικές ροπές συνδέονται με τα ηλεκτρονικά σπιν. Η κβαντική επανάσταση, θεμέλιο της σύγχρονης ατομικής φυσικής της φυσικής στερεάς κατάστασης, ήταν ουσιαστικά πλήρης την εποχή του έκτου συνεδρίου Solvay (Congress) το 1930 (Εικόνα 1.13).

Η συμπλήρωση των λεπτομερειών έχει αποδειχθεί εκπληκτικά πλούσια και ατελείωτα χρήσιμη. Για παράδειγμα, όταν η αλληλεπίδραση ανταλλαγής J είναι αρνητική (αντισιδηρομαγνητισμός) και όχι θετική (σιδηρομαγνητισμός). Υπάρχει μία τάση των σπιν να ευθυγραμμίζονται αντιπαράλληλα στις θέσεις i και j και όχι παράλληλα. Ο Louis Neel έδειξε το 1936 και το 1948 ότι αυτό οδηγεί σε αντισιδηρομαγνητισμό ή σιδηριμαγνητισμό, ανάλογα με την τοπολογία του κρυσταλλικού πλέγματος. Ο μαγνητίτης, το αρχετυπικό φυσικό μαγνητικό υλικό, είναι ένας σιδηριμαγνήτης.

	
<p style="text-align: center;">Εικόνα 1.13 Οι συμμετέχοντες στο συνέδριο του Solvay το 1930, το οποίο ήταν αφιερωμένο στον μαγνητισμό</p>	<p style="text-align: center;">Εικόνα 1.14 Louis Neel, 1904-2000</p>

Ένα μάθημα που προκύπτει από την μελέτη της ιστορίας του μαγνητισμού είναι ότι η θεμελιώδης κατανόηση της επιστήμης μπορεί να μην αποτελεί προαπαιτούμενο για την τεχνολογική πρόοδο, ωστόσο και η θεμελιώδης κατανόηση βοηθά. Η εξέλιξη των μαγνητικών υλικών από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα έως σήμερα οφείλεται περισσότερο στην μεταλλουργία και στην κρυσταλλική χημεία παρά στην κβαντική φυσική. Μόνο από τα τέλη της δεκαετίας του 60 που άρχισε η κραματοποίηση των σπανίων γαιών με σίδηρο και κοβάλτιο για την παραγωγή νέων μαγνητών η κβαντομηχανική συνέβαλε σημαντικά στην ανάπτυξη νέων μαγνητικών υλικών.

Μια περιοχή όπου η κβαντική μηχανική έχει κεντρική σημασία για το μαγνητισμό είναι στην αλληλεπίδρασή του με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στις περιοχές των

ραδιοσυχνότητων των μικροκυμάτων και στην οπτική περιοχή. Η ανακάλυψη των μεθόδων μαγνητικού συντονισμού στη δεκαετία του 1940 και του 1950 και η εισαγωγή ισχυρών τεχνικών φασματοσκοπίας και τεχνικών περίθλασης οδήγησε σε νέες γνώσεις σχετικά με το μαγνητισμό και την ηλεκτρονική δομή των στερεών. Η τεχνολογία για την παραγωγή και τον χειρισμό μικροκυμάτων είχε αναπτυχθεί στη Μεγάλη Βρετανία για τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο.

Πίνακας 1.1				
Περίοδος	Ημερομηνίες	Σύμβολο	Επισπεύδουσα δύναμη	Υλικά
Αρχαία εποχή	2000-1500	πυξίδα	Κράτος	Σίδηρος, μαγνητίτης
Νεώτερα χρόνια	1500-1820	Πέταλοειδής μαγνήτης	ναυτικό	Σίδηρος, μαγνητίτης
Ηλεκτρομαγνητική εποχή	1820-1900	ηλεκτρομαγνήτης	βιομηχανίες	Ηλεκτρικός χάλυβας
Εποχή κατανόησης	1900-1935	Μήτρες Pauli	Ακαδημία	(Alnico)
Εποχή υψηλών συχνοτήτων	1935-1960	Μαγνητικός συντονισμός	στρατός	φερρίτες
Εποχή των εφαρμογών	1960-1995	Ηλεκτρικό κατσαβίδι	Καταναλωτική αγορά	Sm-co, Nd-Fe-B
Εποχή των ηλεκτρονικών του σπιν	1995-	Κεφαλή ανάγνωσης	Καταναλωτική αγορά	Πολύ-στρωματικά φιλμς



Εικόνα 1.15



Εικόνα 1.16

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρήθηκε μια τεράστια επέκταση των μαγνητικών εφαρμογών. Οι μόνιμοι μαγνήτες έχουν επιστρέψει για να αντικαταστήσουν ηλεκτρομαγνήτες σε ένα δισεκατομμύριο μικροσκοπικών κινητήρων που κατασκευάζονται κάθε χρόνο.

Η μαγνητική εγγραφή υποστηρίζει την επανάσταση των πληροφοριών και το Διαδίκτυο. Έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στην γεωεπιστήμη, την ιατρική απεικόνιση και τη θεωρία των μεταβάσεων φάσης που μπορούν να τοποθετηθούν στην πρόοδο του μαγνητισμού. Αυτή η μεγάλη και ελπιδοφόρα πορεία του μαγνητισμού μπορεί να διαιρεθεί σε επτά εποχές οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.1. Η τρίτη χιλιετία μας βλέπει στο κατώφλι της έβδομης εποχής, αυτής των ηλεκτρονικών του σπιν. Τα συμβατικά ηλεκτρονικά αγνοούν το σπιν του ηλεκτρονίου. Μόλις τώρα αρχίζουμε να μαθαίνουμε πώς να χειριζόμαστε τα ρεύματα σπιν και να τα αξιοποιούμε.

Κεφαλαίο 2: Η θεωρία του μαγνητισμού

2.1 Μαγνητικό Πεδίο

Μία θεμελιώδης έννοια στον μαγνητισμό είναι η αντίληψη του μαγνητικού πεδίου. Όταν ένα πεδίο δημιουργείται σε μία συγκεκριμένη περιοχή στο χώρο, τότε συμβαίνει μία αλλαγή στην ενέργεια σε αυτή την περιοχή και μάλιστα υπάρχει μια ενεργειακή βαθμίδα, ώστε να μπορεί να δημιουργηθεί μία δύναμη η οποία ανιχνεύεται από την επιτάχυνση ενός ηλεκτρικού φορτίου που κινείται μέσα στο πεδίο, από την δύναμη που ασκείται σε ένα ρευματοφόρο αγωγό, από την ροπή στρέψης σε ένα ραβδόμορφο μαγνήτη και από την αναδιατάξη των σπινς ενός υλικού. Η ροπή στρέψης στην βελόνα μιας μαγνητικής πυξίδας είναι η πιο οικεία εικόνα που έχουμε ενός μαγνητικού πεδίου.

2.2 Δημιουργία ενός Μαγνητικού Πεδίου

Τι προκαλεί τα μαγνητικά πεδία;

Ένα μαγνητικό πεδίο παράγεται κάθε φορά που υπάρχει ηλεκτρικό φορτίο σε κίνηση. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ένα ηλεκτρικό ρεύμα που ρέει σε έναν αγωγό όπως για παράδειγμα ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά από τον Cristian Oersted το 1819 κατά την διάρκεια μιας διάλεξης του στην Κοπεγχάγη. Παρατήρησε ότι κάθε φορά που έρρεε ηλεκτρικό ρεύμα από ένα καλώδιο, εκτροπέταν μια μαγνητική βελόνα που βρισκόταν πάνω στην έδρα.

Το πείραμα αποδεικνύει ότι ένας αγωγός που διαρρέεται από ρεύμα δημιουργεί γύρω του μαγνητικό πεδίο. Ένα μαγνητικό πεδίο παράγεται επίσης από έναν μόνιμο μαγνήτη. Σε αυτή την περίπτωση δεν υπάρχει συμβατικό ηλεκτρικό ρεύμα, αλλά υπάρχουν οι τροχιακές κινήσεις και οι περιστροφές ηλεκτρονίων (τα οποία λέγονται «ρεύματα Ampere») μέσα στο υλικό του μόνιμου μαγνήτη που μαγνητίζουν το υλικό και δημιουργείται ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο γύρω από αυτό. Το μαγνητικό πεδίο ασκεί δυνάμεις τόσο στους αγωγούς μεταφοράς ρεύματος όσο και στους μόνιμους μαγνήτες.

2.3 Η ένταση του μαγνητικού πεδίου H

Ποια είναι η μονάδα έντασης του μαγνητικού πεδίου;

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους μπορεί να καθοριστεί η ένταση του μαγνητικού πεδίου H. Θα το εξετάσουμε με έμφαση στη σχέση μεταξύ του μαγνητικού πεδίου H και του ηλεκτρικού ρεύματος που παράγεται. Επομένως, ορίζεται η μονάδα έντασης του μαγνητικού πεδίου, το αμπέρ ανά μέτρο, με όρους δηλαδή του ηλεκτρικού ρεύματος που δημιουργεί.

Το ένα αμπέρ ανά μέτρο είναι η ισχύς του πεδίου που παράγεται από έναν άπειρο σε μήκος σωληνοειδές πηνίο που περιέχει n σπείρες ανά μέτρο του πηνίου και διαρρέεται από ρεύμα $1/n$ αμπέρ. Επειδή η έννοια του άπειρου σωληνοειδούς πηνίου είναι υποθετική, ένας πιο πρακτικός εναλλακτικός ορισμός είναι ο καθορισμός της ισχύος μαγνητικού πεδίου ως προς το ρεύμα που διέρχεται από το μήκος ενός αγωγού.

Ένα ρεύμα 1 αμπέρ όταν διέρχεται από ευθύγραμμο αγωγό μήκους 1 μέτρου παράγει ένα επαπτόμενο πεδίο έντασης $1/4\pi$ amperes ανά μέτρο σε ακτινική απόσταση 1 μέτρου. Αυτοί οι δύο ορισμοί είναι ισοδύναμοι. Το μαγνητικό πεδίο H καθορίζεται αποκλειστικά από το μέγεθος και την κατανομή των ρευμάτων που το παράγουν και είναι ανεξάρτητο από το μέσο. Ωστόσο, η υπόθεση τροποποιείται υπό ορισμένες συνθήκες, ιδιαίτερα όταν τα πεδία απομαγνητισμού συναντώνται σε μαγνητικά υλικά.

2.4 Νόμος Biot-Savart

Υπάρχει κάποιος τρόπος να υπολογίσουμε την ισχύ του μαγνητικού πεδίου που παράγεται από ένα ηλεκτρικό ρεύμα;

Σε μία σταθερή κατάσταση, το μαγνητικό πεδίο δB που δημιουργείται από ένα στοιχειώδες ηλεκτρικό ρεύμα $\vec{j}dV$ σε ένα σημείο P δίνεται από τον νόμο Biot-Savart είναι ένας από τους θεμελιώδεις νόμους του ηλεκτρομαγνητισμού και προκύπτει από τις εξισώσεις του Maxwell (α και γ).

$$\delta \vec{B} = -\frac{\mu_0}{4\pi} I \frac{\vec{r} \times \delta \vec{l}}{r^3}$$

Λόγω της σημασίας του πεδίου \vec{B} στον μαγνητισμό η μονάδα $J \cdot A^{-1} \cdot m^{-2}$ έχει ειδικό όνομα το Tesla και συμβολίζεται με T.

Αυτή η μορφή είναι γνωστή ως νόμος του Biot-Savart (1820) αν και είχε ανακαλυφθεί ανεξάρτητα με διαφορετική μορφή από τον νόμο του Αμπερ τον ίδιο χρόνο. Για σταθερά ρεύματα ισοδυναμεί με τον αμφιλεγόμενο νόμο του Αμπερ. Αναφέρεται έτσι διότι δεν είναι πραγματικά ικανό να αποδείξει άμεσα, αλλά δικαιολογείται από πειραματικές μετρήσεις. Παρατηρούμε ειδικότερα ότι πρόκειται για έναν αντίστροφο τετραγωνικό νόμο.

2.5 Σχέδια πεδίων γύρω από αγωγούς μεταφοράς ρεύματος

Με τι μοιάζουν αυτά τα «πεδία»;

Στην εικόνα 2.1 οι γραμμές του μαγνητικού πεδίου ανιχνεύονται με ρινίσματα σιδήρου, γύρω από έναν ραβδόμορφο μαγνήτη (μαγνητικό δίπολο), έναν ευθύγραμμο αγωγό, έναν ενιαίο κυκλικό βρόχο και ένα σωληνοειδές. Το πεδίο κυκλοφορεί γύρω από έναν απλό αγωγό μεταφοράς ρεύματος σε μια κατεύθυνση που δίνεται από τον κανόνα του δεξιού χεριού. Τα πεδία γύρω από έναν ενιαίο βρόχο ρεύματος και μια ηλεκτρομαγνητική βαλβίδα είναι παρόμοια με αυτά γύρω από μια μαγνητική ράβδο.

Σε έναν ραβδόμορφο μαγνήτη, το πεδίο εξέρχεται από το ένα άκρο του μαγνήτη, συμβατικά γνωστό ως «βόρειος πόλος» και διέρχεται από τον αέρα, κάνοντας μια διαδρομή επιστροφής στο άλλο άκρο του μαγνήτη της ράβδου, γνωστό συμβατικά ως «νότιο πόλο». Μπορούμε να σκεφτούμε τον «βόρειο πόλο» ενός μαγνήτη ως πηγή μαγνητικού πεδίου H ενώ ένας «νότιος πόλος» συμπεριφέρεται ως «καταβόθρα» του πεδίου. Οι πόλοι αυτοί είναι υποθετικοί για την περιγραφή του μαγνητικού πεδίου και η έννοια του μαγνητικού πόλου είναι πολύ χρήσιμη σε όσους εργάζονται με μαγνητικά υλικά. Το μαγνητικό πεδίο που παράγεται από έναν ραβδόμορφο μαγνήτη δεν είναι πανομοιότυπο με αυτό ενός σωληνοειδούς. Συγκεκριμένα, οι

γραμμές μαγνητικού πεδίου μέσα στον ραβδόμορφο μαγνήτη κινούνται προς την αντίθετη κατεύθυνση προς τις γραμμές πεδίου εντός του σωληνοειδούς. Μπορεί να εξηγηθεί επειδή ο μαγνήτης ράβδου έχει μαγνήτιση M ενώ στο σωληνοειδές η μαγνήτιση οδηγεί στη δημιουργία ενός μαγνητικού διπόλου που ενεργεί ως πηγή και «καταβόθρα» για το μαγνητικό πεδίο.

Το μέγεθος που χαρακτηρίζει το μαγνητικό πεδίο, το οποίο εμφανίζεται στον νόμο των Biot-Savart και στις εξισώσεις του Maxwell είναι το B , ενώ σε ένα βρόχο υστέρησης καταγράφεται η μεταβολή του M σε συνάρτηση με το H .

Το πεδίο \vec{B}

Η ύπαρξη μαγνητικών μονοπόλων τα οποία θα μπορούσαν να δράσουν ως πηγές ή καταβόθρες μαγνητικού πεδίου προτάθηκε αρχικά από τον Dirac, για την ερμηνεία της κβάντωσης του ηλεκτρικού φορτίου χωρίς όμως να έχουν παρατηρηθεί ποτέ στην φύση. Η πρώτη εξίσωση του Maxwell $\nabla \cdot \vec{B} = 0$ που δηλώνει ότι το μαγνητικό πεδίο δεν εμφανίζει απόκλιση είναι η απόδειξη γι αυτό.

Τα πεδία με αυτή την ιδιότητα λέγονται σωληνοειδή και όλες οι δυναμικές γραμμές σχηματίζουν συνεχόμενους βρόχους. Αν αυτό εκφραστεί με ολοκλήρωμα, με χρήση του θεωρήματος της απόκλισης, η εξίσωση αυτή οδηγεί στην διαπίστωση ότι η εισερχόμενη μαγνητική ροή του B σε μια περιοχή επιφάνειας S αντισταθμίζεται από την εξερχόμενη ροή.

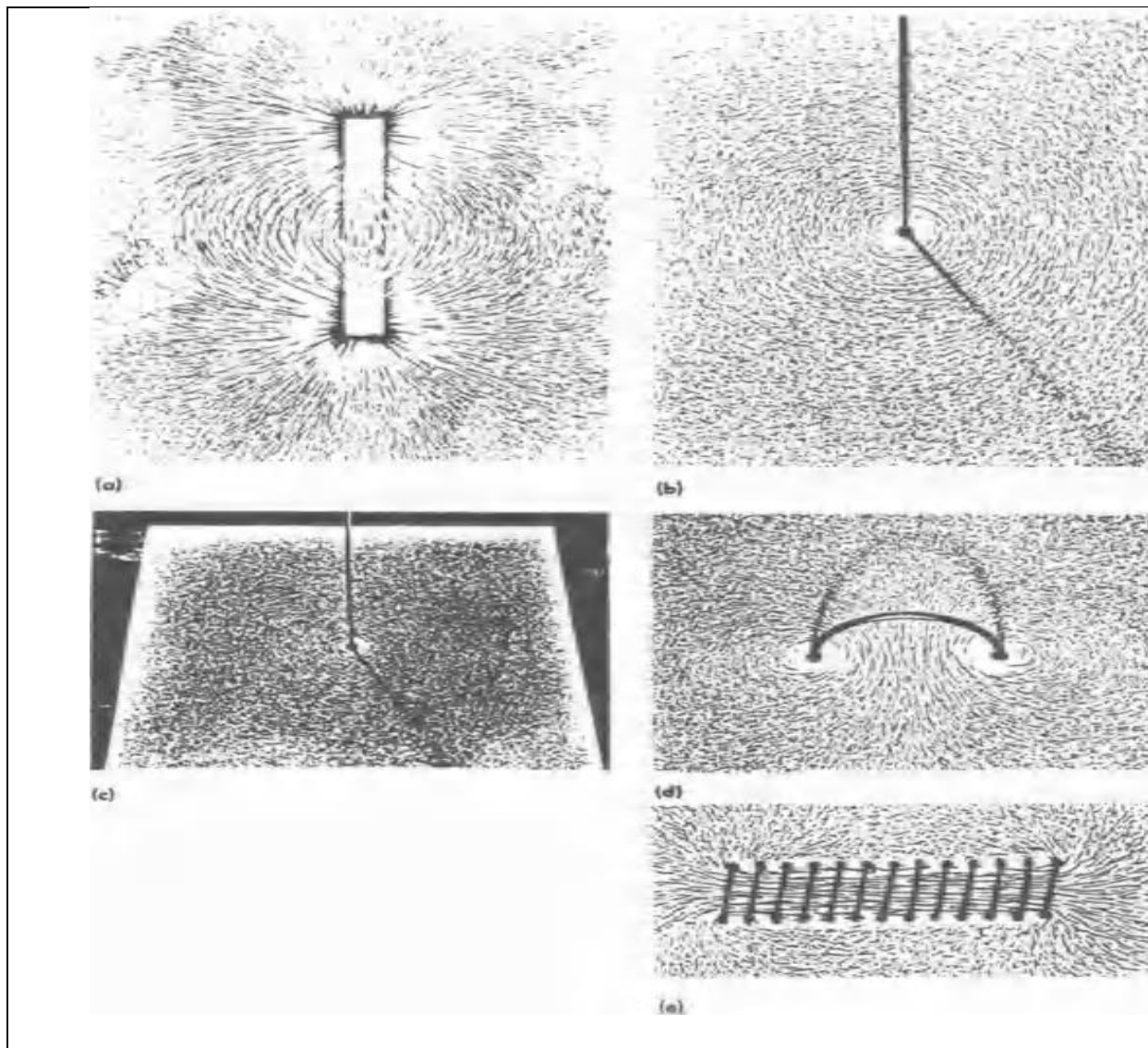
Η συνολική ροή του B κατά μήκος μιας κλειστής επιφανείας είναι μηδεν, γνωστό και από το θεώρημα του Gauss.

$$\int_S \vec{B} \cdot d\vec{A} = 0$$

Το dA καθορίζεται ώστε να δείχνει προς τα έξω κάθετα σε ένα σημείο της κλειστής επιφανείας S , και $d\Phi = \vec{B} \cdot d\vec{A}$, που είναι η στοιχειώδης μαγνητική ροή που εξέρχεται από το A , άρα $\vec{B} = d\Phi/dA$ και ένα εναλλακτικό όνομα για το πεδίο \vec{B} είναι η «πυκνότητα μαγνητικής ροής».

Η μαγνητική ροή έχει μονάδα μέτρησης το Weber (Wb). Μία ισοδύναμη μονάδα με το T είναι το $\text{Wb} \cdot \text{m}^{-2}$ ενώ συνώνυμο του \vec{B} είναι η μαγνητική επαγωγή. Η μαγνητική ροή είναι κβαντισμένη σε υπεραγώγιμα κυκλώματα και το κβάντο ροής είναι $\Phi_0 = h/2e$ και ισούται με $2.068 \times 10^{-15} \text{Wb}$.

Πηγές του \vec{B} είναι: Α) ηλεκτρικά ρεύματα που ρέουν σε αγωγούς, Β) κινούμενα φορτία, Γ) μαγνητικές ροπές.



Εικόνα 2.1

- σχήματα μαγνητικού πεδίου χρησιμοποιώντας σκόνες σιδήρου
 α) σε μαγνητική μπάρα
 β) ευθύς αγωγός ρεύματος φερόμενος παρωδικό ηλεκτρικό ρεύμα
 γ) μία πανοραμική οπτική του (β)
 δ) ένας κυκλικός βρόχος αγωγού που φέρει ρεύμα
 ε) μια ηλεκτρομαγνητική βαλβίδα με έναν πυρήνα αέρα

Η σχέση μεταξύ της πυκνότητας της μαγνητικής ροής \vec{B} και της πυκνότητας ρεύματος \vec{J} μπορεί να γραφεί και σε ολοκληρωτική μορφή. Σε σταθερή κατάσταση και σε σχέση με ένα τυχαίο σημείο δίνεται από την εξίσωση Maxwell:

$$\nabla \times \vec{B} = \mu_0 \vec{J}$$

Σε ολοκληρωτική μορφή, η σχέση αυτή γίνεται ο νόμος του Ampere:

$$\int \vec{B} d\vec{l} = \vec{\mu}_0 \vec{I}$$

Το ολοκλήρωμα είναι γνωστό ως η κυκλοφορία του \vec{B} και υπολογίζεται σε μία κλειστή διαδρομή, ενώ το I είναι το άθροισμα των ρευμάτων που διατρέχουν την διαδρομή.

Τα ηλεκτρικά και τα μαγνητικά πεδία αναπαριστούν τις αλληλεπιδράσεις των ηλεκτρικών φορτίων, ρευμάτων και μαγνητικών ροπών που βρίσκονται σε διαφορετικά σημεία του χώρου. Τα πεδία παρέχουν την σύνδεση μεταξύ των ρευμάτων, φορτίων και ροπών και σε αυτά η μεταφορά της πληροφορίας ταξιδεύει με την ταχύτητα του φωτός. Όλες οι πηγές του \vec{E} είναι κινούμενα φορτία, ενώ το \vec{B} αλληλεπιδρά με φορτία μόνο όταν αυτά κινούνται. Η σχέση μεταξύ πεδίων και της δύναμης f που εξασκείται σε ένα φορτισμένο σωματίο είναι η δύναμη Lorentz:

$$f = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B})$$

Η ένταση του μαγνητικού πεδίου H , ή μαγνητίζουσα δύναμη (magnetizing force) είναι ένας βοηθητικός όρος πεδίου όταν έχουμε να κάνουμε με μαγνητικά ή υπεραγώγιμα υλικά. Η μαγνήτιση ενός στερεού υποδηλώνει την τοπική τιμή του H . Στο κενό η σχέση μεταξύ των \vec{B} και H γίνεται μέσω της μαγνητικής σταθεράς $\vec{\mu}_0$.

$$\vec{B} = \vec{\mu}_0 H$$

Τα πεδία που παράγονται από ρεύματα και ροπές αλλά και οι εξισώσεις του Maxwell μπορούν να γραφούν με το H στην θέση του

\vec{B} υπό την προϋπόθεση ότι είμαστε στον κενό χώρο.

Σε υλικό μέσο ο στροβιλισμός του \vec{B} σχετίζεται με την ολική πυκνότητα ρεύματος:

$$\nabla \times \vec{B} = \vec{\mu}_0 (\vec{j}_c + \vec{j}_m)$$

Όπου j_c είναι το ρεύμα αγωγιμότητας σε ηλεκτρικό κύκλωμα και μπορεί να μετρηθεί εύκολα, ενώ για το j_m δεν υπάρχει πειραματικός τρόπος για να μετρηθεί.

Η διπολική ροπή μείναι η στοιχειώδης μαγνητική ποσότητα, ενώ η μαγνήτιση $M(r)$ είναι ο αντίστοιχος μέσος όρος ανά όγκο. Η μαγνητική επαγωγή B σχετίζεται με την ένταση του μαγνητικού πεδίου H και την μαγνήτιση μέσω της σχέσης:

$$\vec{B} = \vec{\mu}_0 (H + M)$$

Πηγές του μαγνητικού πεδίου είναι τα ηλεκτρικά ρεύματα και τα μαγνητισμένα υλικά.

2.6 Ο Μαγνητισμός «M»

Πώς σχετίζονται οι μαγνητικές ιδιότητες του υλικού και η μαγνητική επαγωγή \vec{B} :

Ορίζεται η ποσότητα «M», η μαγνήτιση, ως τη μαγνητική ροπή ανά μονάδα όγκου ενός στερεού:

$$M = \frac{m}{V}$$

Από τη σχέση μεταξύ της μαγνητικής ροπής «m» και της ροής ενός μαγνητή ράβδου με πυκνότητα ροής «Φ» στο κέντρο, μήκος διπόλου «l» και με επιφάνεια διατομής «A» έχει μια μαγνητική ροπή «m» που δίνεται από την σχέση $m = \Phi l / \mu_0$. Επομένως, η μαγνήτιση M δίνεται από το $M = m / A l$. Συνεπώς:

$$M = \frac{\Phi}{\mu_0 A} = \frac{\vec{B}}{\mu_0}$$

Σε αυτή την περίπτωση δεν υπάρχουν συμβατικά εξωτερικά ηλεκτρικά ρεύματα που να παράγουν ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και έτσι $B = \mu_0 M$. Επομένως, βλέπουμε ότι η μαγνήτιση M και το μαγνητικό πεδίο H συνεισφέρουν στην μαγνητική επαγωγή με παρόμοιο τρόπο. Εάν υπάρχουν τόσο ο μαγνητισμός όσο και το μαγνητικό πεδίο, τότε οι συνεισφορές τους μπορούν να αθροιστούν.

2.7 Σχέση μεταξύ H, M και B

Μπορούμε να ορίσουμε μια καθολική εξίσωση σχετικά με αυτές τις τρεις μαγνητικές ποσότητες: πεδία, επαγωγή και μαγνήτιση:

Έχουμε δει ότι η μαγνητική επαγωγή \vec{B} αποτελείται από δύο συνεισφορές: μία από το μαγνητικό πεδίο και η άλλη από τη μαγνήτιση.

Η μαγνητική επαγωγή στον ελεύθερο χώρο είναι $\mu_0 H$, ενώ στη σύμβαση την οποία ακολουθούμε, η συνεισφορά στην επαγωγή από τη μαγνήτιση ενός υλικού είναι $\mu_0 M$. Η μαγνητική επαγωγή είναι τότε απλά το αθροιστικό διάνυσμα αυτών,

$$\vec{B} = \mu_0 (H + M)$$

όπου το «B» είναι σε tesla και το «H» και «M» είναι σε amps ανά μέτρο.

Η παραπάνω εξίσωση που συνδέει αυτές τις τρεις βασικές μαγνητικές ποσότητες είναι αλήθεια κάτω από όλες τις συνθήκες. Το μαγνητικό πεδίο H παράγεται από ηλεκτρικά ρεύματα εκτός του υλικού, είτε από ηλεκτρομαγνήτη είτε από ηλεκτρομαγνήτη ή από μόνιμο μαγνήτη. Η μαγνήτιση δημιουργείται από την προκύπτουσα (μη αντισταθμισμένη) περιστροφή και την τροχιακή γωνιακή ορμή των ηλεκτρονίων μέσα στο στερεό. Η προέλευση της καθαρής γωνιακής ορμής των ηλεκτρονίων απαιτεί περαιτέρω ανάπτυξη ιδεών για να μπορέσουν να εξηγηθούν. Μια σχετική ποσότητα, η μαγνητική πόλωση ή η ένταση του μαγνητισμού I χρησιμοποιούνται στη σύμβαση Kennelly. Αυτό ορίζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\vec{I} = \vec{\mu}_0 M$$

Αν και δεν χρησιμοποιείται συχνά όταν χρησιμοποιείται το σύστημα Sommerfeld, είναι μια χρήσιμη μονάδα. Η μέτρηση της μαγνητικής πόλωσης I ενός υλικού στην tesla είναι συχνά πιο βολική από τη μέτρηση του μαγνητισμού M σε A/m. Ο Crangle παρατήρησε ότι, δεδομένου ότι τα συστήματα Sommerfeld και Kennelly δεν αλληλοαποκλείονται, αυτή η μονάδα μπορεί εύκολα να ενσωματωθεί στο σύστημα IUPAP χωρίς αντιφάσεις.

Στο σύστημα SI των μονάδων, το M μετράται συνήθως σε αμπέρ ανά μέτρο (η σύμβαση Sommerfeld, την οποία χρησιμοποιούμε), αλλά μερικές φορές το βρίσκουμε μετρημένο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στο tesla (η σύμβαση Kennelly). Αυτό σημαίνει ότι η εξίσωση ροπής στον ελεύθερο χώρο είναι διαφορετική στις δύο παραλλαγές με συντελεστή μ_0 , που είναι $\tau = m \times H$ στη σύμβαση Kennelly αλλά $\tau = m \times \vec{B} = \vec{\mu}_0 \times m \times H$ στη σύμβαση Sommerfeld.

Παρομοίως, η μαγνητική ροπή στη σύμβαση Sommerfeld μετράται σε amp μέτρα², ενώ στην σύμβαση Kennelly μετράται σε Weber. Το καθένα έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Στη σύμβαση Sommerfeld ο ορισμός της ευαισθησίας είναι χρήσιμος, αλλά στο σύστημα Kennelly η ευαισθησία είναι μια αδέξια μονάδα. Ωστόσο, στο σύστημα Kennelly η μονάδα μαγνητικής πόλωσης είναι πιο βολική από τη μονάδα μαγνητισμού στη σύμβαση Sommerfeld. Επίσης η ενέργεια μιας μαγνητικής ροπής σε ένα πεδίο και η ροπή σε μια μαγνητική στιγμή σε ένα πεδίο είναι απλούστερες στο σύστημα Kennelly επειδή το μ_0 δεν εισέρχεται στις εξισώσεις.

2.8 Μαγνήτιση κορεσμού (Saturation magnetization)

Υπάρχει κάποιο όριο στην μαγνήτιση που μπορεί να φτάσει ένα δεδομένο υλικό;

Αν ένα υλικό έχει n μαγνητικά δίπολα ανά μονάδα όγκου και το καθένα έχει διπολική ροπή m τότε όταν αυτές οι διπολικές ροπές προσανατολιστούν παράλληλα αυτό ονομάζεται μαγνήτιση κορεσμού M_0 και ισούται με nm . Για την πλήρη κατανόηση του φαινομένου θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι μαγνητικές περιοχές (magnetic domains). Όταν σε ένα υλικό τα μαγνητικά δίπολα σε όλες τις μαγνητικές περιοχές έχουν προσανατολιστεί προς την ίδια κατεύθυνση τότε έχουμε την τεχνητή μαγνήτιση (technical saturation) M_s και στο υλικό οι μαγνητικές περιοχές έχουν μετασχηματιστεί σε μία ενιαία μαγνητική περιοχή. Όταν το μαγνητικό πεδίο που επιβάλλουμε αυξηθεί έτσι περαιτέρω τότε έχουμε την μαγνήτιση κορεσμού M_0 .

2.9 Διαμαγνητικά, παραμαγνητικά και σιδηρομαγνητικά υλικά

Πώς ταξινομούνται οι διαφορετικοί τύποι μαγνητικών υλικών;

Αυτοί οι διάφοροι διαφορετικοί τύποι μαγνητικών υλικών ταξινομούνται σύμφωνα με τη μαζική ευαισθησία τους. Η πρώτη ομάδα είναι υλικά για τα οποία το χ είναι μικρό και αρνητικό $\chi \approx 10^{-5}$. Αυτά τα υλικά ονομάζονται διαμαγνητικά, η μαγνητική τους απόκριση αντιτίθεται στο εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Παραδείγματα διαμαγνητών είναι ο χαλκός, ο άργυρος, ο χρυσός, το βισμούθιο και το βερίλιο. Οι υπεραγωγοί σχηματίζουν μια άλλη ομάδα διαμαγνητών για την οποία $\chi \approx -1$.

Μια δεύτερη ομάδα υλικών για τα οποία το χ είναι μικρό και θετικό και τυπικά $\chi = 10^{-3}$ με 10^{-5} είναι τα παραμαγνητικά. Η μαγνήτιση των παραμαγνητών είναι ασθενής αλλά ευθυγραμμισμένη παράλληλα με την κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Παραδείγματα παραμαγνητών είναι το αλουμίνιο, η πλατίνα και το μαγγάνιο. Τα πιο ευρέως αναγνωρισμένα

μαγνητικά υλικά είναι τα σιδηρομαγνητικά στερεά για τα οποία η ευαισθησία είναι θετική, πολύ μεγαλύτερη από 1 και τυπικά μπορεί να έχει τιμές $\chi \approx 50$ έως 10.000. Κάποια παραδείγματα αυτών των υλικών είναι ο σίδηρος, το κοβάλτιο το νικέλιο και διάφορα μέταλλα σπάνιων γαιών κράματα.

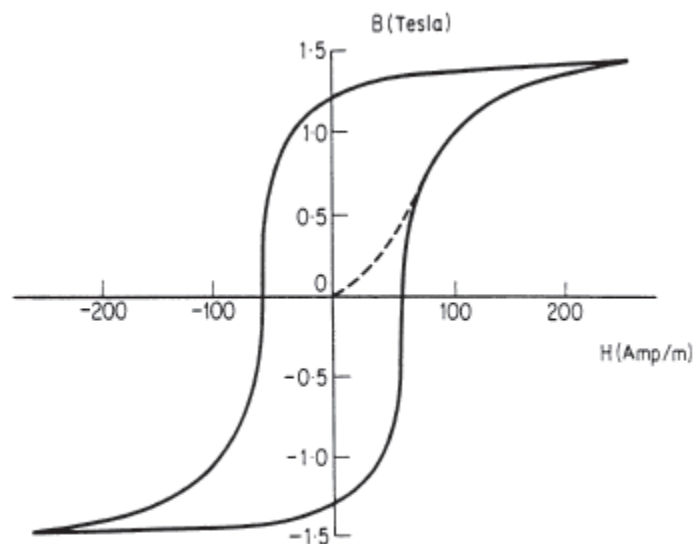
2.10 Υστέρηση (hysteresis)

Πώς μπορούμε να αναπαραστήσουμε καλύτερα τις μαγνητικές ιδιότητες των σιδηρομαγνητών;

Ο συνηθέστερος τρόπος για να αντιπροσωπεύει τις μαζικές μαγνητικές ιδιότητες ενός σιδηρομαγνητικού υλικού είναι με μια γραφική παράσταση μαγνητικής επαγωγής \vec{B} για τις διάφορες τιμές έντασης του πεδίου H . Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχεδιαγράμματα μεταξύ του μαγνητισμού M και της έντασης H , αλλά αυτά περιέχουν τις ίδιες πληροφορίες δεδομένου ότι $\vec{B} = \mu_0 (\vec{H} + \vec{M})$. Η υστέρηση στο σίδηρο παρατηρήθηκε για πρώτη φορά από τον Warburg. Ο όρος υστέρηση, που σημαίνει ότι υστερεί, εισήχθη από τον Ewing, ο οποίος ήταν ο πρώτος που το έλεγχε συστηματικά. Ένας τυπικός βρόχος υστέρησης φαίνεται στο σχήμα της Εικόνας 2.2.

Η καταλληλότητα των σιδηρομαγνητικών υλικών για εφαρμογές καθορίζεται κυρίως από τους χαρακτήρες που παρουσιάζονται από τους βρόχους υστέρησης τους. Συνεπώς, τα υλικά για εφαρμογές των μετασχηματιστών πρέπει να έχουν υψηλή διαπερατότητα και χαμηλές απώλειες υστέρησης λόγω της ανάγκης για αποδοτική μετατροπή της ηλεκτρικής ενέργειας.

Τα υλικά για ηλεκτρομαγνήτες πρέπει να έχουν χαμηλή διαπερατότητα και coercivity (δηλαδή, την αντίσταση ενός μαγνητικού υλικού σε αλλαγές μαγνητισμού, που είναι ισοδύναμες με την ένταση του πεδίου που είναι απαραίτητη για την απομαγνητισμό του πλήρως μαγνητισμένου υλικού), προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι η μαγνήτιση μπορεί εύκολα να μειωθεί στο μηδέν, όπως απαιτείται. Τα μόνιμα υλικά μαγνητών χρειάζονται υψηλή αντίσταση και δύναμη για να διατηρήσουν όσο το δυνατόν περισσότερο τη μαγνητισμό.



Εικόνα 2.2

Ένας τυπικός βρόχος υστέρησης σιδηρομαγνητικού υλικού

2.11 Συνεκτικό Πεδίο (Coercive Field)

Πώς μειώνεται η μαγνητική επαγωγή στο μηδέν;

Η μαγνητική επαγωγή μπορεί να μειωθεί στο μηδέν εφαρμόζοντας αντίστροφο μαγνητικό πεδίο της ισχύος του H_c . Αυτή η ισχύς πεδίου είναι γνωστή ως η δύναμη. Εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κατάσταση του δείγματος, επηρεάζεται από παράγοντες όπως η θερμική επεξεργασία ή η παραμόρφωση.

Όπως και με την διαπερατότητα, ορισμένοι καταλήγουν σε διάκριση μεταξύ του καταναγκαστικού πεδίου (ή της καταναγκαστικής δύναμης), το οποίο είναι το μαγνητικό πεδίο που απαιτείται για να μειωθεί ο μαγνητισμός στο μηδέν από ένα αυθαίρετο επίπεδο και η συνεκτικότητα που είναι το μαγνητικό πεδίο που απαιτείται για να μειωθεί η μαγνήτιση στο μηδέν από τον κορεσμό. Σε αυτή την ονοματολογία η coercivity γίνεται ένα ανώτατο όριο για όλες τις αξίες της καταναγκαστικής δύναμης.

Η εγγενής συνεκτικότητα, που ονομάζεται H_{ci} , ορίζεται ως η ισχύς του πεδίου στην οποία η μαγνήτιση M μειώνεται στο μηδέν. Στα μαλακά μαγνητικά υλικά ο H_c και ο H_{ci} είναι τόσο κοντά στην αξία που συνήθως δεν διακρίνεται. Ωστόσο, στα σκληρά μαγνητικά υλικά υπάρχει μια σαφής διαφορά μεταξύ τους, με τον H_{ci} να είναι πάντα μεγαλύτερος από αυτόν.

2.12 Θερμοκρασία Curie

Τι συμβαίνει εάν θερμαίνεται ένα σιδηρομαγνητικό υλικό;

Όλοι οι σιδηρομαγνήτες όταν θερμαίνονται σε επαρκώς υψηλές θερμοκρασίες γίνονται παραμαγνητικοί. Η θερμοκρασία μετάβασης από τη σιδηρομαγνητική στην παραμαγνητική συμπεριφορά ονομάζεται θερμοκρασία Curie. Σε αυτή τη θερμοκρασία η διαπερατότητα του υλικού πέφτει ξαφνικά και τόσο η συνεκτικότητα όσο και η παραμονή (remanence) γίνονται μηδενικά. Αυτή η ιδιότητα των σιδηρομαγνητών ήταν γνωστή πολύ πριν από το έργο της Curie. Στην πραγματικότητα, η ύπαρξη μιας θερμοκρασίας μετάβασης αναφέρθηκε αρχικά από τον Gilbert, ο οποίος ήταν ο συντάκτης της πρώτης πραγματικότητας για τον μαγνητισμό. Οι μαγνητικές ιδιότητες αφοράτην ξαφνική μείωση της διαπερατότητας σε χαρακτηριστική θερμοκρασία.

Υλικά	Θερμοκρασία Curie
σίδηρο	770 ⁰ C
νικέλιο	358 ⁰ C
κοβάλτιο	1130 ⁰ C
γαδολίνιο	20 ⁰ C
τερφενόλη	380-430 ⁰ C
Nd ₂ Fe ₁₄ B	312 ⁰ C
alnico	850 ⁰ C
SmCo ₅	720 ⁰ C
Σκληροί φερρίτες	400-700 ⁰ C
Φερρίτες βαρίου	450 ⁰ C

Εικόνα 2.3 Θερμοκρασίες Curie σε διάφορα υλικά

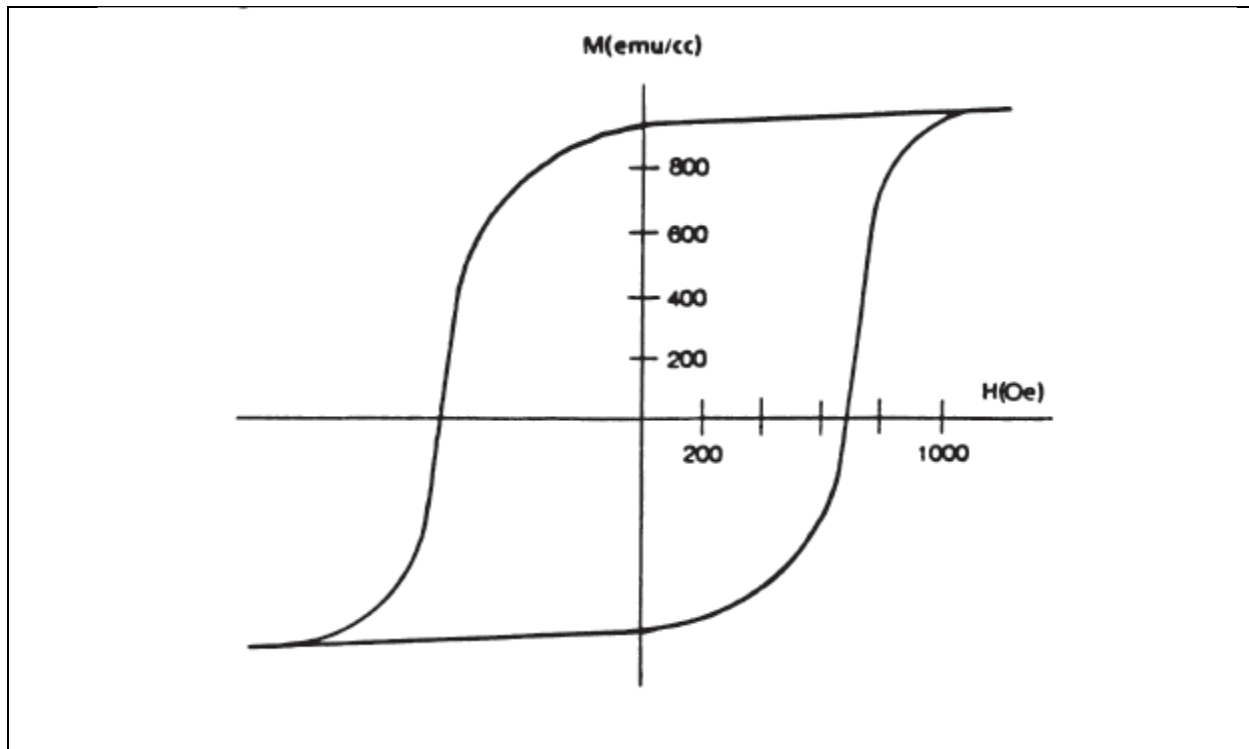
2.13 Μαγνητικά υλικά εγγραφής

Ποια είναι τα επιθυμητά χαρακτηριστικά των μέσων εγγραφής;

Τα μαγνητικά υλικά καταγραφής έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά με τους μόνιμους μαγνήτες, στο γεγονός ότι για να είναι χρήσιμα πρέπει να έχουν σχετικά υψηλή παραμονή και επαρκώς υψηλή συνεκτικότητα για την αποφυγή απροσδόκητης απομαγνήτισης κι αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια πληροφοριών που αποθηκεύονται στη μαγνητική ταινία ή δίσκο. Η μαγνητική εγγραφή μπορεί να είναι αναλογική, όπως στην ηχογράφιση σημάτων σε μαγνητική ταινία ή ψηφιακή καταγραφή, όπως χρησιμοποιείται στην αποθήκευση πληροφοριών για δεδομένα μαγνητικών δίσκων και ταινιών για εφαρμογές ηλεκτρονικών υπολογιστών. Μια ανασκόπηση των μέσων μαγνητικής εγγραφής δόθηκε από τον Bate.

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μαγνητικό υλικό καταγραφής είναι το γ - Fe_2O_3 (γάμμα οξείδιο τρισθενούς σιδήρου), αν και χρησιμοποιείται και το διοξείδιο του χρωμίου και το γ - Fe_2O_3 που έχει κοβάλτιο. Το οξείδιο του σιδήρου γάμμα χρησιμοποιείται τόσο σε ισόποσο όσο και σε μορφή βελανιδιάς. Τα σωματίδια οξειδίου σιδήρου τρισδιάστατου γάμμα που χρησιμοποιούνται για μαγνητική καταγραφή έχουν διάμετρο 0,05-0,3/ μm . Οι ταινίες μαγνητικής εγγραφής περιέχουν μικρά σωματίδια σχήματος βελόνας ενός από αυτά τα οξείδια. Τα σωματίδια είναι ενσωματωμένα σε ένα εύκαμπτο συνδετικό υλικό και επί του παρόντος οι βελόνες βρίσκονται στο επίπεδο της ταινίας.

Τα σωματίδια σχήματος βελόνας ευθυγραμμίζονται από ένα μαγνητικό πεδίο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας κατασκευής. Σε όλες τις περιπτώσεις τα σιδηρομαγνητικά σωματίδια που χρησιμοποιούνται στη μαγνητική εγγραφή είναι πολύ μικρά για να περιέχουν ένα τοίχωμα περιοχής και ως εκ τούτου έχουμε σωματίδια μίας περιοχής.



Εικόνα 2.4

Βρόγχος υστέρησης για ένα τυπικό μεταλλικό μαγνητικό υλικό εγγραφής

2.14 Παραμαγνήτες

Πώς τα παραμαγνητικά διαφέρουν θεμελιωδώς από τους σιδηρομαγνήτες;

Η μελέτη του παραμαγνητισμού μας επιτρέπει να διερευνήσουμε τις ατομικές μαγνητικές στιγμές των ατόμων σχεδόν σε απομόνωση, αφού αντίθετα από τον παραμαγνητισμό του σιδηρομαγνητισμού δεν είναι ένα συνεταιριστικό φαινόμενο. Οι φυσικοί που ασχολούνται με την στερεά κατάσταση είναι επομένως περισσότερο εξοικειωμένοι με τις υποκείμενες θεωρίες παραμαγνητισμού όπως η εξάρτηση από την θερμοκρασία της παραμαγνητικής ευαισθησίας και την περιγραφή της, χρησιμοποιώντας την κλασική έκφραση τη συνάρτηση Langevin ή το κβαντικό μηχανικό ανάλογο της λειτουργίας Brillouin. Τα υλικά που εμφανίζουν παραμαγνητισμό είναι συνήθως άτομα και μόρια με περίεργο αριθμό ηλεκτρονίων, έτσι ώστε να υπάρχει μια μη συζευγμένη περιστροφή ηλεκτρονίων, δημιουργώντας μια καθαρή μαγνητική ροπή. Αυτά περιλαμβάνουν άτομα και ιόντα με μερικώς γεμάτα εσωτερικά κελύφη, όπως στοιχεία μετάβασης. Μερικά χημικά στοιχεία με άρτιο αριθμό ηλεκτρονίων είναι παραμαγνητικά.

Παραδείγματα παραμαγνητικών υλικών είναι η πλατίνα, το αλουμίνιο, το οξυγόνο, διάφορα άλατα μεταβατικών μετάλλων όπως χλωρίδια, θειικά άλατα και ανθρακικά άλατα μαγγάνιου, χρωμίου, σιδήρου και χαλκού, όπου οι παραμαγνητικές ροπές βρίσκονται στα Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} και τα ένυδρα άλατα όπως το ανθρακικό κάλιο-χρώμιο $\text{KCr}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, τα οποία σύμφωνα με το νόμο Curie δηλώνουν ότι η ευαισθησία χ είναι αντιστρόφως ανάλογη της θερμοκρασίας T , επειδή οι μαγνητικές ροπές εντοπίζονται στα μεταλλικά ιόντα, ενώ η παρουσία των μορίων ύδατος στα ενυδατωμένα άλατα εξασφαλίζει ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των ηλεκτρονίων στα γειτονικά μεταλλικά ιόντα είναι αδύναμα. Τα άλατα και τα οξείδια των στοιχείων σπανίων γαιών (λανθανιδών) είναι έντονα παραμαγνητικά.

Σε αυτά τα στερεά οι μαγνητικές ιδιότητες προσδιορίζονται από ισχυρά εντοπισμένα $4f$ ηλεκτρόνια. Αυτά συνδέονται στενά με τον πυρήνα και προστατεύονται αποτελεσματικά από τα εξωτερικά ηλεκτρόνια από το μαγνητικό πεδίο στην ιονική θέση που προκαλείται από τα άλλα άτομα είναι το κρυσταλλικό πλέγμα, δηλαδή το κρυσταλλικό πεδίο. Τα μέταλλα σπανίων γαιών είναι επίσης παραμαγνητικά για τους ίδιους λόγους, ωστόσο αν μειωθεί η θερμοκρασία πολλά από αυτά παρουσιάζουν καταταγμένες καταστάσεις όπως ο σιδηρομαγνητισμός.

Όλα τα σιδηρομαγνητικά μέταλλα όπως το κοβάλτιο, ο σίδηρος και το νικέλιο γίνονται παραμαγνητικά πάνω από τα σημεία Curie, όπως και τα αντισφαιμαγνητικά μέταλλα χρώμιο και μαγγάνιο πάνω από τις θερμοκρασίες μετάπτωσης τους 35°C και -173°C , αντίστοιχα. Τα παραμαγνητικά μέταλλα που δεν εμφανίζουν σιδηρομαγνητική κατάσταση περιλαμβάνουν όλα τα μέταλλα αλκαλίων (σειρά νατρίου) και τα μέταλλα των αλκαλικών γαιών (σειρά ασβεστίου) με εξαίρεση το βηρύλλιο. Τα μεταβατικά μέταλλα $3d$, $4d$ και $5d$ είναι όλα παραμαγνητικά, με εξαίρεση τους χαλκού, ψευδαργύρου, αργύρου, καδμίου, αλουμινίου και υδραργύρου που είναι διαμαγνητικοί. Τα στοιχεία οξυγόνο, αλουμίνιο και κασσίτερο είναι επίσης παραμαγνητικά.

2.15 Διαμάνητες

Πώς τα διαμάντια διαφέρουν θεμελιωδώς από παραμαγνήτες και σιδηρομαγνήτες;

Τα στοιχεία που δεν έχουν μόνιμες ηλεκτρονικές μαγνητικές ροπές ατομικά δεν είναι σε θέση να επιδείξουν παραμαγνητισμό ή σιδηρομαγνητισμό. Αυτά τα άτομα έχουν γεμίσει ηλεκτρόνια και επομένως δεν υπάρχει καθόλου μαγνητική ροπή. Όταν υποβάλλονται σε ένα μαγνητικό πεδίο, ο επαγόμενος μαγνητισμός τους αντιτίθεται στο εφαρμοζόμενο πεδίο, με τον τρόπο που περιγράφεται από τον νόμο του Lenz, και έτσι έχουν αρνητική ευαισθησία. Η εξάρτηση της μαγνήτισης από το εφαρμοζόμενο πεδίο σε διαμάντια, δηλαδή την ευαισθησία, είναι σύμφωνα με την κλασική θεωρία του Langevin για τη διαμαγνητισμό που δίνεται παρακάτω:

$$\chi = \frac{\mu_0 Z e^2 n \langle r^2 \rangle}{6 m_e}$$

όπου n είναι ο αριθμός ατόμων ανά μονάδα όγκου, Z είναι ο αριθμός των ηλεκτρονίων ανά άτομο, το e είναι το ηλεκτρονικό φορτίο, m_e είναι η ηλεκτρονική μάζα και $\langle r^2 \rangle$ είναι η μέση τετραγωνική ατομική ακτίνα της ρίζας, η οποία είναι τυπικά 10^{-21}m^2 . Η διαμαγνητική ευαισθησία είναι ουσιαστικά ανεξάρτητη της θερμοκρασίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΤΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΚΑΙ Ο ΜΑΓΝΗΤΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

3.1 Μαγνητοτάξη

Η ανάπτυξη της ζωής στη Γη συνέβει παράλληλα με την φυσική ύπαρξη ενός ασθενούς μαγνητικού πεδίου $10-100 \text{ A}\cdot\text{m}^{-1}$. Κατά συνέπεια ορισμένοι οργανισμοί αξιοποιούν αυτό το πεδίο, με στόχο την εξυπηρέτηση διάφορων βιολογικών λειτουργιών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα μαγνητοτακτικά βακτήρια, τα οποία είναι μονοκύτταροι Gram αρνητικοί προκαρυωτικοί οργανισμοί που υπάρχουν παντού σε υδάτινα περιβάλλοντα ^[1]. Τα μαγνητοτακτικά βακτήρια συνθέτουν σωματίδια σιδηρομαγνητικών οξειδίων του σιδήρου (μαγνητίτη ή μαγκεμίτη) ή σουλφίδια (γκρεγκίτη).

Τα σωματίδια μεμονωμένα είναι υπερμαγνητικά αλλά όλα μαζί αναπτύσσονται σεμια ή περισσότερες αλυσίδες και προσανατολίζονται παράλληλα μεταξύ τους κατά μήκος της αλυσίδας στο σώμα του μικροβίου, στις οποίες οι μαγνητικές αλληλεπιδράσεις των σωματιδίων προκαλούν μαγνητικά δίπολα ^[2], σταθεροποιώντας έτσι τη μαγνήτιση στο μήκος της αλυσίδας. Είναι φυσιολογικό γεγονός, ότι κάθε βακτηρίδιο διαθέτει μηχανισμό μαγνητικής πυξίδας που περνά από γενιά σε γενιά και δεν αλλάζει στην κυτταρική διαίρεση. Όπως και στα μαγνητικά πετρώματα καταλήγουν να αποκτούν χημική παραμένουσα μαγνήτιση.

Η μαγνητοτάξη για τα βακτήρια τους επιτρέπει να προσανατολίζονται με τις δυναμικές γραμμές του μαγνητικού πεδίου της Γης και να κινούνται παράλληλα σε αυτές κολυμπώντας με ταχύτητες $100 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ και προς τις δύο κατευθύνσεις με κανόνα τους την πολικότητα του ενσωματωμένου μαγνητικού διπόλου. Η πολικότητα αυτή έχει μεγάλη σημασία.

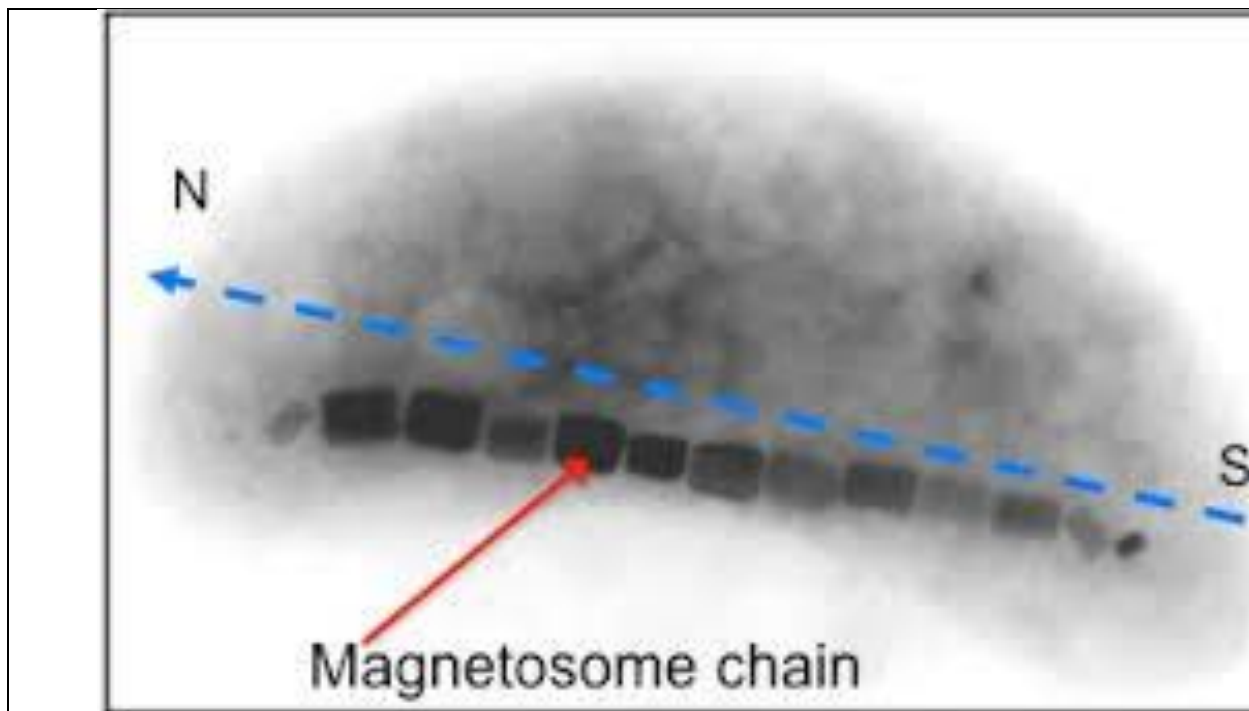
Τα αναερόβια βακτήρια κολυπούν προς στο βυθό, κι εκεί αναπτύσσονται περαιτέρω. Τα άλλα με την αντίθετη πολικότητα φτάνουν στην επιφάνεια, όπου το περιβάλλον σε οξυγόνο τους προκαλεί τοξικότητα και καταστρέφονται εκεί. Τα μαγνητοτακτικά βακτήρια μπορούν να εξαχθούν από το βυθό και να εξαναγκαστούν να κινούνται σε κυκλικές τροχιές σε τρυβλία Petri (ρηχό γυάλινο ή πλαστικό κυλινδρικό πιάτο που χρησιμοποιείται από τους βιολόγους για την καλλιέργεια μικροοργανισμών) με ένα περιστρεφόμενο μαγνητικό πεδίο. Περίπου 50 είδη έχουν βρεθεί που θεωρούνται ότι κινούνται και αντιλαμβάνονται την μαγνητική αίσθηση, παραδείγματα αυτών είναι τα περιστέρια, οι σολομοί, οι νυχτερίδες, οι μέλισσες και τα ελάφια.

Η μαγνητοτάξη είναι περίπλοκη και μπορεί να λειτουργήσει με στόχο την εύρεση της διεύθυνσης. Τα περιστέρια μπορούν να προσανατολιστούν, διότι οι νευρικές απολήξεις τους αντιλαμβάνονται την μαγνητική δύναμη μεταξύ δυο μαγνητικών σωματιδίων σε σχέση με το πεδίο της Γης ανάλογα την έλξη ή την άπωση που διαισθάνονται. Ο μηχανισμός τους δεν είναι πλήρως κατανοητός για τον άνθρωπο, αλλά όταν περιστρέφεται κατά ορθή γωνία το περιστέρι, το φαινόμενο αντίληψης τους ως προς το μαγνητικό πεδίο μεγιστοποιείται.

Μηχανισμοί που επηρεάζουν την μαγνητοτάξη των σωματιδίων οξειδίων του σιδήρου είναι οι ροπές που τους ασκούνται, η επαγόμενη ηλεκτρεγερτική δύναμη σε μεγάλα κινούμενα αγωγίμα κυκλώματα όπως είναι πιθανό να συμβαίνει στους καρχαρίες. Κι άλλος ένας μηχανισμός που μπορεί να επιδρά είναι οι διαδικασίες των ελεύθερων ριζών, όπου ένα ασθενές μαγνητικό πεδίο μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό μετατροπής από απλή σε τριπλή κατάσταση.

Ηένταση των στατικών πεδίων που ίσως είναι επηρεασμένες οι χημικές αντιδράσεις των χημικών ενώσεων είναι από 10 έως 100 mT. Τα μαγνητικά πεδία μπορεί να επηρεάσουν κυρίως διαδικασίες που περιλαμβάνουν ζεύγη ριζών όπως είναι περίπου 60 ένζυμα που χρησιμοποιούν ρίζες ή παραμαγνητικά μόρια ως ενδιάμεσα αντίδραση.

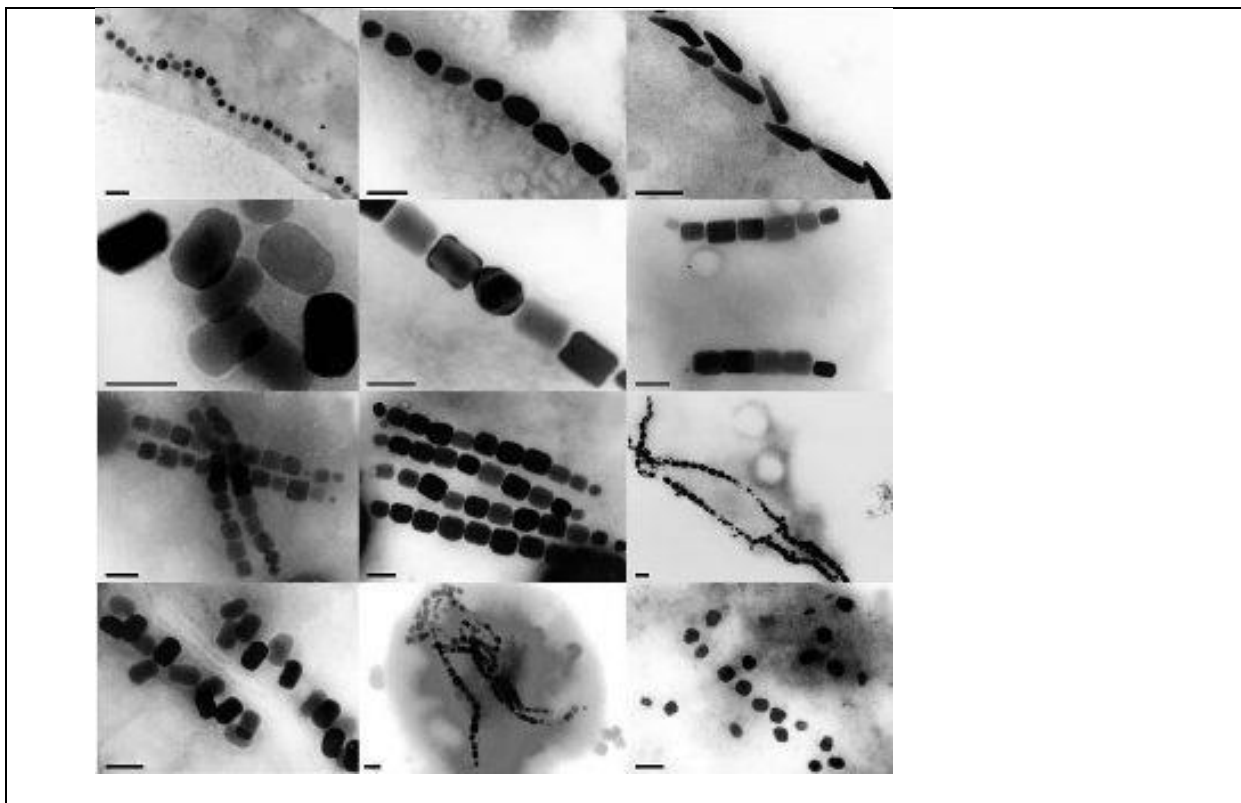
Ένας μηχανισμός περιγράφει, εφαρμοσμένα μαγνητικά πεδία χαμηλής έντασης της τάξης των 0,1 - 1 mT μπορούν να επηρεάσουν χημικές ή βιοχημικές αντιδράσεις ^[3]. Όταν ένας μοριακός δεσμός σπάει, ένα ζεύγος ελευθέρων ριζών μπορεί να παραχθεί με τη μονή κατάσταση των σπιν ($\uparrow \downarrow$), με τη μια ρίζα να έχει την ιδιοστροφορμή-σπιν προς τα πάνω (\uparrow), και την άλλη προς τα κάτω (\downarrow). Το κλασικό αυτό ζεύγος μπορεί να ανασυνδεθεί είτε στο αρχικό μόριο ή να διαχωριστεί σε ελεύθερες ρίζες. Παρολαυτά ο σχετικός προσανατολισμός των περιστροφών αν μεταβληθείς υποθέσουμε ότι από απλός θα γίνει τριπλός, η κινητική του ανασυνδυασμού θα είναι τροποποιημένη.



Εικόνα 3.1

(α)μαγνητοστατικό βακτήριο (Η κλίμακα είναι 1μm)

Αναφορά ιστός: <http://magnetolab.bio.lmu.de/de/bilder/forschung041.jpg>



Εικόνα 3.2
(β) Μαγνητοσώματα

Αναφορά ιστός:http://scienceblogs.com/afarensis/upload/2006/01/magnetosomes_xl.jpg

3.2 Κυτταρική Βιολογία

Η χρήση των νανοσωματιδίων στην κυτταρική βιολογία έχει συνδεθεί με τη μελέτη της μηχανικής μεταγωγής, δηλαδή τη μετατροπή ενός μηχανικού ερεθίσματος σε ένα ηλεκτρικό ή βιοχημικό σήμα. Οι επιδράσεις στατικών ή χαμηλής συχνότητας μαγνητικών πεδίων στις κυτταρικές διαδικασίες δεν έχουν εγκριθεί οι περισσότερες, παρά μόνο λίγες μέσω επανάληψης των διαδικασιών για την εξακρίβωση. Οι μαγνητικές μέθοδοι τα τελευταία χρόνια συνεισφέρουν, κυρίως σχεδιασμένων και στοχοθετημένων νανοσωματιδίων, για να την ανάλυση των κυτταρικών υποδομών όπως οι πρωτεΐνες και τα βιομόρια ^[4]. Η χρήση των μαγνητικών νανοσωματιδίων γίνεται όπου τα μεγέθη των βιολογικών δομών είναι 10-100 μm για τα κύτταρα και 10-100 nm για πρωτεΐνες.

Τα μικροσωματίδια κανονικά ενσωματώνουν αρκετά υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια σε ένα βιοσυμβατό πολυμερικό μικροσφαιρίδιο με παράγοντα πλήρωσης $0.1 < \phi < 0.8$. Η επιφάνεια του σφαιριδίου τροποποιείται λειτουργικά για συγκεκριμένες βιοχημικές αντιδράσεις π.χ με ένα αντίσωμα. Ένα επικαλυμμένο διακριτό νανοσωματίδιο είναι ικανό να χρησιμοποιηθεί στο χειρισμό πρωτεϊνών ή παρόμοιων δεσμών. Η απόκριση των μαγνητικών σημάτων είναι συνήθως γραμμική στην βαθμίδα των εφαρμοζόμενων πεδίων, που είναι της τάξης των 10-100 $\text{kA} \cdot \text{m}^{-1}$ σε μικροσκοπικούς ηλεκτρομαγνήτες και μπορεί να είναι μεγαλύτερα αν χρησιμοποιηθούν μόνιμοι μαγνήτες.

Τα μαγνητικά νανοσύρματα, έχουν το πλεονέκτημα ότι η πληροφορία μπορεί να εγγραφεί κατά μήκος της σήμανσης αν είναι χωρισμένη σε τμήματα και τα επιμέρους τμήματα είναι μόνιμα μαγνητισμένα σε αντίθετες διευθύνσεις. Τέτοιοι μαγνητικοί γραμμωτοί κώδικες (barcodes) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη σήμανση των κυττάρων ή των πρωτεϊνών και καθίσταται δυνατό να ανιχνευθούν μέσω των χαρακτηριστικών μοτίβων του διάσπαρτου απομαγνητίζοντος πεδίου που παράγουν χρησιμοποιώντας αισθητήρες μαγνητοαντίστασης σε ένα κανάλι μικρο-ρευστότητας.

Παράδειγμα είναι ένα μαγνητικό μικροσφαιρίδιο ή νανοσύρμα που προσκολλάται σε ένα κύτταρο ή βιομόριο, το αντικείμενο θα κατευθυνθεί από δύναμη βαθμίδας πεδίου με τον παρακάτω τύπο:

$$f \approx \nabla(m \cdot \vec{B})$$

Όπου m : η επαγόμενη ροπή του σφαιριδίου

Μελέτες σαν κι αυτές βοηθούν στην καταμέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων και την μορφολογία που μπορούν να διαμορφώσουν οι κυτταρικές λειτουργίες. Ελεγχόμενες τάσεις και δυνάμεις μπορούν να εφαρμοστούν μέσω των μαγνητικών σημάνσεων σε βιολογικούς μικροχειριστές, τις γνωστές μαγνητικές λαβίδες.

Μια διάταξη αποτελείται από τρεις ή τέσσερις μικρούς ηλεκρομαγνήτες που διατάσσονται σε έναν κύκλο και το πεδίο μεταβάλλεται από τα ηλεκτρικά ρεύματα στα μικροπηνία. Η δύναμη που απαιτείται για τον χειρισμό ενός σφαιριδίου στο εσωτερικό του κυτοπλάσματος ενός ζώντος κυττάρου είναι της τάξης των 1-10 piconewton. Για ένα σωματίδιο διαμέτρου 200nm και μαγνήτισης $100 \text{ kA} \cdot \text{m}^{-1}$, για να εξασκηθεί η συγκεκριμένη δύναμη απαιτείται βαθμίδα πεδίου της τάξης $10^4 \text{ T} \cdot \mu^{-1}$. Με την χρήση λιθογραφικώς επεξεργασμένων πόλων Co-Fe, αυτές οι βαθμίδες πεδίου μπορούν να αναπτυχθούν σε διαστάσεις της τάξης των 10μm.

Μεγαλύτερες βαθμίδες πεδίου είναι διαθέσιμες χωρίς μικρούς μόνιμους μαγνήτες. Οι μηχανικές ιδιότητες των διακεκριμένων βιομορίων όπως το σωληνοειδές DNA μπορούν να προσδιοριστούν με την έλξη ενός μαγνητικού σφαιριδίου στη μια άκρη και την εφαρμογή δύναμης με λαβίδες μόνιμου μαγνήτη.

Η προοπτική είναι η δυνατότητα ελέγχου της κυτταρικής συμπεριφοράς και της μηχανικής ιστών απευθείας σε οργανισμούς όπου, τα μαγνητικά πεδία μπορούν να διεισδύσουν εύκολα και χωρίς να προκαλέσουν ζημιά^[4].

3.3 Σήμανση και πρωτόκολλα διάγνωσης

Η μαγνητική ανοσοδιαγνωστική μέθοδος είναι μία μέθοδος ανίχνευσης πολύ μικρών συγκεντρώσεων βιομορίων σε διάλυμα. Υπάρχουν δύο καθιερωμένα πρωτόκολλα, στα οποία χρησιμοποιούνται μαγνητικά νανοσωματίδια. Στην μεγαλύτερης ακρίβειας μεθοδολογία δύο βημάτων χρησιμοποιούνται δύο αντισώματα που προσκολλώνται στο προς ανάλυση μόριο. Ένα αντίσωμα, συγκεκριμένο αντίσωμα, προσκολλάται στο μαγνητικό νανοσωματίδιο. Το άλλο μαρκάρεται από ένα οπτικώς ενεργό στοιχείο σήμανσης. Τα λειτουργικώς τροποποιημένα σωματίδια αναπτύσσονται μαζί με τον αναλυτή όπου επιτυγχάνεται επιτυχώς η πρόσδεση με τις ομάδες του αναλυτή. Τα ελεύθερα μόρια εκπλένονται και στο δεύτερο βήμα το αντίσωμα σήμανσης επωάζεται στα μαγνητικά σφαιρίδια. Ο αναλυτής στοιβάζεται ανάμεσα σε δύο αντισώματα. Τα μη αντιδρώντα στοιχεία σήμανσης εκπλένονται και ο αριθμός των στοιχείων σήμανσης μετράται με φθορισμό ή χημειο-φωτοβολία. Το σήμα αυξάνει μονότονα με την ποσότητα του αναλυτή.

Μια πλήρως μαγνητική έκδοση χρησιμοποιεί έναν γραμμικό μαγνητικό αισθητήρα λεπτού υμενίου παρά μια οπτική μεθοδολογία στην ανίχνευση των μικροσφαιριδίων. Η επιφάνεια του αισθητήρα καθίσταται λειτουργική με ένα συγκεκριμένο αντίσωμα, και ο αναλυτής προστίθεται, μαζί με τα λειτουργικά μαγνητικά σφαιρίδια. Αναπτύσσονται μαζί, ώστε τα σφαιρίδια να ακινητοποιούνται στην επιφάνεια του αισθητήρα, εκπλένονται, και το διάσπαρτο απομαγνητίζον πεδίο των σφαιριδίων ανιχνεύεται από τον αισθητήρα. Χρησιμοποιείται μια βαλβίδα σπιν, ένας δακτύλιος AMR ή μια επίπεδη συσκευή φαινομένου Hall και τα σφαιρίδια μαγνητίζονται σε εγκάρσιο πεδίο, ως προς το οποίο ο αισθητήρας δεν αποκρίνεται. Μπορεί να επιτευχθεί γραμμική απόκριση πολλών τάξεων μεγέθους, που εκτείνεται μέχρι την ανίχνευση μεμονωμένου σφαιριδίου. Χρησιμοποιώντας πολλαπλές διατάξεις αισθητήρων, η κάθε μια από τις οποίες είναι λειτουργική με βάση διαφορετικό αντίσωμα, είναι δυνατή η διεξαγωγή πολλών παράλληλων πρωτοκόλλων διάγνωσης με ακρίβεια ενός μεμονωμένου μορίου.

Οι αισθητήρες στο μαγνητικό βιοτσιπ μπορούν να αναπτυχθούν σε κανάλια μικρορευστότητας. Σε σύγκριση με ένα ανταγωνιστικό οπτικό σύστημα με ανίχνευση πολλαπλών μηκών κύματος, το μαγνητικό βιοτσιπ προσφέρει κέρδος τόσο στο κόστος όσο και στην ακρίβεια-ευαισθησία. Δεν απαιτείται φασματόμετρο και η ανίχνευση ενός μορίου είναι εφικτή.

Μια παραλλαγή της μεθόδου για βιομοριακή αναγνώριση χρησιμοποιεί συμπληρωματικά τμήματα του DNA για να πετύχει την πρόσδεση των μαγνητικών σωματιδίων. Μια συγκεκριμένη αιχμή του γονιδιώματος προσκολλάται στον αισθητήρα. Το συμπληρωματικό τμήμα-στόχος σηματοδοτείται με μαγνητική σήμανση και οδηγείται πάνω στην επιφάνεια του ανιχνευτή, όπου υβριδοποιείται με την ακίδα του αισθητήρα. Βαθμίδες πεδίου που παράγονται από αγωγούς μεταφοράς ρεύματος χρησιμοποιούνται για να κρατήσουν τον στόχο κοντά στον αισθητήρα και να επιταχύνουν το στάδιο της υβριδοποίησης, που είναι το πιο βραδύ στάδιο της διαδικασίας. Μικρά σφαιρίδια που περιέχουν ένα μεμονωμένο μαγνητικό νανοσωματίδιο χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση μικρότερων βιομορίων.

3.4 Θεραπεία και αγωγή

Αμφιλεγόμενες είναι οι απόψεις για την ευεργετική επιρροή των στατικών ή χαμηλών συχνοτήτων μαγνητικών πεδίων στην θεραπεία φλεγμονών και τον πόνο στους οργανισμούς. Κάποιοι ισχυρίζονται ότι η έκθεση σε μαγνητικά πεδία προωθεί την πιο άμεση αποκατάσταση των σπασμένων οστών, παραλαυτά δεν έχει εξηγηθεί ο παραπάνω ισχυρισμός. Παλλόμενα μαγνητικά πεδία μπορούν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να επάγουν ηλεκτρικά πεδία και να οδηγήσουν ρεύματα σε αγωγίμο ιστό. Η επίδραση της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας ακολουθίες παλμών με $\frac{dB}{dt} \approx 10^3 - 10^6 Ts^{-1}$ είναι υπό έρευνα και υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να είναι ευεργετική στη θεραπεία νευρολογικών και ψυχιατρικών καταστάσεων, όπως είναι η ασθένεια του Parkinson και η κατάθλιψη. Οι παλμοί μπορούν να επάγουν ασθενείς ΗΕΔ (nV-μV) σε κυτταρικό επίπεδο, αλλά τα φαινόμενα στην κλίμακα ενός οργάνου είναι πιο σημαντικά, καθώς τα επαγόμενα ηλεκτρικά πεδία αυξάνουν σε αναλογία με τις διαστάσεις. Το μέγεθος του επαγόμενου ηλεκτρικού πεδίου γύρω από ένα κύκλωμα είναι

$$\vec{E} \approx -I d\vec{B}/dt$$

Όπου I είναι η διάσταση του κυκλώματος.

Ηλεκτρικά πεδία που ξεπερνούν τα 200 Vm^{-1} , τα οποία απαιτούνται για τον εμπρησμό των νευρώνων περιλαμβάνονται σε κυκλώματα μεγέθους μερικών mm ή cm. Πηνία βαθμίδας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να βοηθήσουν στον περιορισμό της επαγόμενης ηλεκτρικής διέγερσης σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου ή σε άλλο μέρος του σώματος. Συχνά χρησιμοποιούνται τα μαγνητικά νανοσωματίδια για την θεραπεία της υπερθερμίας, όπου το μαγνητικό υλικό του σφαιριδίου θερμαίνεται από ρεύματα eddy ή προκαλούνται απώλειες υστέρησης από ένα εξωτερικά υψίσυχνο μαγνητικό πεδίο που έχει εφαρμοστεί εξωτερικά. Η συγκέντρωση σφαιριδίων σε ένα σημείο-περιοχή μπορεί να επιτευχθεί στην περίπτωση ιστού ή κυττάρου που πάσχει. Για παράδειγμα στην περίπτωση καρκινικού όγκου είναι δυνατόν να αυξηθεί η θερμοκρασία έως και 45°C και να καταστρέψει τον όγκο. Είναι ευρέως γνωστό ότι τα φυσιολογικά κύτταρα αντέχουν έως και 42°C , γι αυτό μέσω ομοιόστασης ενεργοποιούν την άνοδο της θερμοκρασίας και προκαλείται πυρετός προς καταστροφή των παθογόνων μικροοργανισμών. Γι αυτό εφαρμόζεται η τεχνική αυτή για την εξαφάνιση του όγκου παρά τις μικρές βλάβες των κυττάρων που πιθανόν να υπάρξουν.

Μια ακόμη χρήσιμη εφαρμογή, είναι η μεταφορά του φαρμάκου που είναι αναγκαίο να εφαρμοστεί στην περιοχή που νοσεί στον οργανισμό. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια έχουν την δυνατότητα να δεχτούν την προσκόλληση του φαρμάκου στο πλακίδιο τους με τις μαγνητικές ικανότητες και να λειτουργήσουν μέσω των μαγνητικών βαθμίδων στην περιοχή «στόχος». Κι έτσι να επιτευχθεί θεραπεία.

3.5 Ιατρικές Εφαρμογές

Οι ευαίσθητες μέθοδοι για την ανίχνευση βιολογικών δεικτών, όπως οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊνικά οξέα, είναι σημαντικές για τη διάγνωση, τη λήψη αποφάσεων και τον έλεγχο της θεραπείας. Όταν αναγνωρίζονται βιοδείκτες, απαιτούνται αισθητήρες με υψηλή ευαισθησία, επιλεκτικότητα και σταθερότητα. Αυτά τα συστήματα ανίχνευσης αποτελούνται από δύο λειτουργικά συστατικά. Ένα στοιχείο αναγνώρισης για τη δέσμευση του αναλύτη στόχου και ενός στοιχείου μεταγωγής που παράγει την έξοδο σήματος ^[5].

Τα νανοσωματίδια έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν και τα δύο. Μπορούν να λειτουργικοποιηθούν και να χρησιμοποιηθούν ως βιοανιχνευτές για την ανίχνευση του αναλύτη και οι διάφορες λειτουργίες τους ανοίγουν νέες δυνατότητες για μεταγωγή σήματος. Μια σημαντική νέα κατεύθυνση της νανοϊατρικής, που ονομάζεται «θερανοστική», συνδυάζει τις διαγνωστικές και θεραπευτικές λειτουργίες των νανοσωματιδίων.

Στην μαγνητική τομογραφία υπάρχουν σκιαγραφικοί παράγοντες που αφορούν την ενίσχυση της αντίθεσης στις απεικονίσεις είτε αγγειογένεσης είτε ογκογένεσης και μεταναστεύσεως των όγκων. Σημαντικό ρόλο παίζουν τα ειδικά νανοσωματίδια σιδήρου μακροφάγων, που ξεχωρίζουν για την ικανότητα τους να γίνονται κατάλληλοι σκιαγραφικοί παράγοντες με ιδιαίτερη ευαισθησία σε μόρια και κύτταρα. Αυτά τα είδη σωματιδίων έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά τόσο για τη διάγνωση ασθενειών του ήπατος και για απεικόνιση λεμφαδένων, αγγειογραφία και απεικόνιση αίματος-συγκέντρωσης όσο και για τη μελέτη βιολογικών διεργασιών. Ένα μειονέκτημα των νανοσωματιδίων οξειδίου του σιδήρου είναι η έλλειψη πρωτοκόλλων για αξιόπιστη παραγωγή μονοδιασποράς, διασπορά σε υδατικά μέσα και λειτουργικοποίηση για βιολογική στόχευση.

Τα δημοφιλή νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται ως παράγοντες αντίθεσης T1 για MRT είναι βασισμένα σε γαδολίνιο. Το Gd (III) έχει ενσωματωθεί σε νανοσωματίδια πυριτίας και υπερφθοράνθρακα, νανοσωλήνες άνθρακα και νανοδιαμάντια. Έτσι, η ενσωμάτωση του Gd (III) σε νανοσωματίδια είχε ως αποτέλεσμα 10-πλάσια αύξηση της χαλαρότητας ^[6].

Καθημερινά χρησιμοποιούνται μαγνητικές εφαρμογές που αφορούν ισχυρά μαγνητικά πεδία μόνιμων μαγνητών, ώστε να ασφαλισουν τεχνητές οδοντοστοιχίες ή προσθετικά και να υποβοηθήσουν αδύναμους μύες στα βλέφαρα ή στην ουροδόχο κύστη, και αιμοδιάλυση.

Καθετήρες μπορούν να καθοδηγηθούν με μόνιμους μαγνήτες και να ενεργοποιήσουν τεχνητές βαλβίδες καρδιάς. Η διαφορά στις μαγνητικές ιδιότητες είναι η βάση για την εξαρτώμενη από τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα απεικόνιση (Blood Oxygen-Level Dependent, BOLD) που ανακαλύφθηκε το 1992. Το κόντραστ με τα περιβάλλοντα εξαρτάται από την ισορροπία φορτίων της εγκεφαλικής ροής αίματος και από το επίπεδο οξυγόνου στο ίδιο το αίμα. Η απεικόνιση βασίζεται στην αντίθεση T2 ή T2* και εμφανίζει μέτραει χωρική διακριτική ικανότητα περίπου 3 mm και χρονική ευαισθησία μερικών δευτερολέπτων. Η ισχύς του σήματος μεταβάλλεται με το τετράγωνο του μαγνητικού πεδίου και το μεγαλύτερο μέρος του σήματος προκύπτει από μικρότερα τριχοειδή αγγεία σε μεγάλα πεδία.

Μια αρκετά γρηγορότερη απόκριση με ανάλογη χωρική διακριτική ικανότητα είναι διαθέσιμη με τη μαγνητο-εγκεφαλογραφία, που έχει το πλεονέκτημα της άμεσης απόκρισης στα νευρολογικά ρεύματα. Όμως, υπάρχουν αρκετά λιγότερες διατάξεις MEG παγκοσμίως σε σχέση με τις διατάξεις MRI (μαγνητική τομογραφία). Είμαι γεγονός, ότι όλες οι εξελίξεις στη σύνθεση καλύτερων μαγνητικών νανοσωματιδίων και κυρίως στα νανοσωματίδια σιδήρου, αφορούν ένα τομέα με πολλές προοπτικές βελτίωσης της υγείας και μόνιμες θεραπείες ασθενειών που μέχρι σήμερα δυσκολεύεται να επιλύσει εξ' ολοκλήρου ο άνθρωπος.

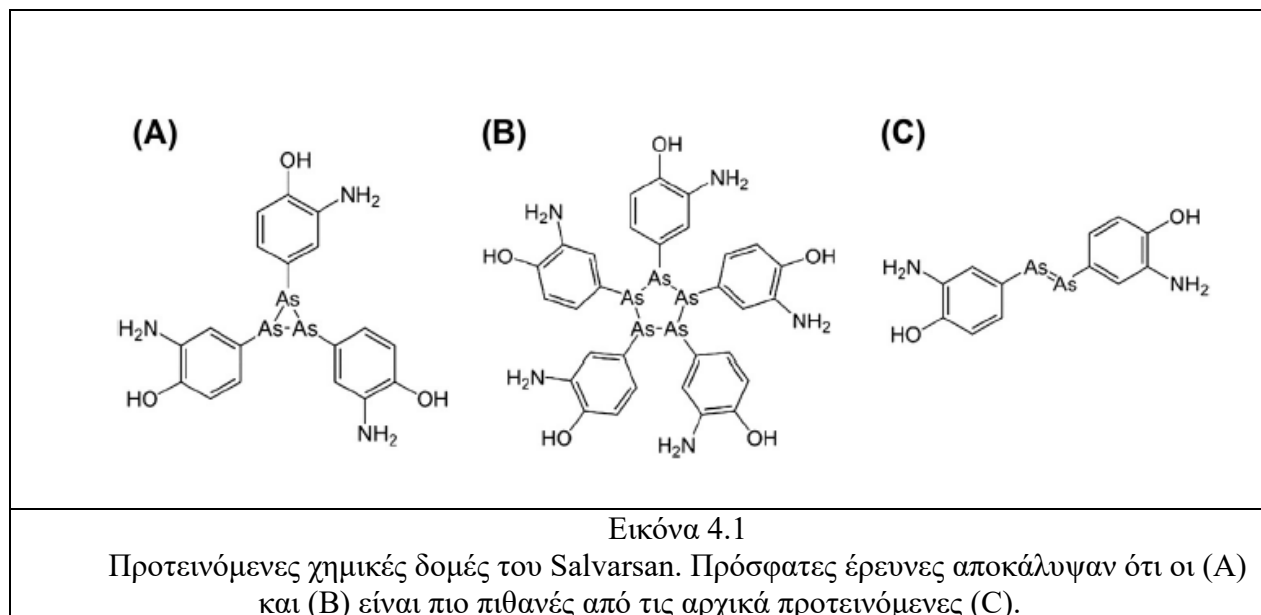
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.1 Εισαγωγή

Ο Paul Ehrlich, ο οποίος τιμήθηκε με το Βραβείο Νόμπελ της Ιατρικής το 1908 για τη θεμελιώδη συνεισφορά του στην κατανόηση του ανοσοποιητικού συστήματος, εισήγαγε τη θεωρητική έννοια της "μαγικής σφαίρας" (magische kugel στα γερμανικά) πριν από έναν αιώνα [7].

Με την φράση "μαγική σφαίρα" αναφέρθηκε σε έναν θεραπευτικό παράγοντα ιδανικό να στοχεύει επιλεκτικά σε παθογόνο μικροοργανισμό, καρκινικό κύτταρο ή τοξίνη σε επαρκώς χαμηλές συγκεντρώσεις που αποτρέπουν οποιαδήποτε βλάβη στα υγιή κύτταρα του ασθενούς. Η έρευνά του επικεντρώθηκε στη θεραπεία των παρασιτικών και βακτηριακών λοιμώξεων και στα τέλη της δεκαετίας του 1900 και οδήγησε στην ανάπτυξη της διαμιδοδιεξυαρσενοβενζόλης (diamidodioxyarsenobenzol, επίσης γνωστή ως αρσφεναμίνη (arsphenamine), Ehrlich 606 ή Salvarsan. Η παραπάνω ουσία υπήρξε ο πρώτος ενεργός παράγοντας για τη θεραπεία της σύφιλης, μια βακτηριακή λοίμωξη που προκαλείται από την σπειροχαιτία (Spirochete)-Treponemapallidum.

Συγκεκριμένα, η χημική δομή αυτού του φαρμάκου παρέμεινε υπό συζήτηση για σχεδόν 100 χρόνια και οι μελέτες φασματοσκοπίας της μάζας που δημοσιεύθηκαν το 2005 αποκάλυψαν ότι στην πραγματικότητα είναι πιθανό το μίγμα δύο μικρών αρσενικών δακτυλίων, ενός τριμερούς (εικόνα 4.1A) και ενός πενταμερούς (εικόνα 4.1B), και όχι το αρχικά προτεινόμενο μη κυκλικό μόριο (εικόνα 4.1C) [8].



Πολλά χρόνια αργότερα και ως κύριο λόγο την επείγουσα ανάγκη βελτίωσης της διάγνωσης και της χημειοθεραπείας του καρκίνου, η εννοιολογική επανάσταση που εισήγαγε ο Ehrlich, η οποία έγινε το «motto» των σχεδιαστών ναρκωτικών, εισήχθει ακόμα και στο πεδίο της νανοϊατρικής (εφαρμογή νανοτεχνολογικών εργαλείων στη διάγνωση, στην προφύλαξη, και

στην θεραπεία της νόσου) και άνοιξε το δρόμο για το σχεδιασμό μιας πληθώρας καινοτόμων νανοϋλικών που λόγω του μικρού τους μεγέθους και της μοναδικής λεπτομέρειας του σχήματος και των επιφανειακών ιδιοτήτων τους στοχεύουν σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς με διαφορετικές παθητικές και ενεργείς οδούς.

Είναι γεγονός πόσο πρωτοποριακό είναι το όραμα του ιατρού Ehrlich, με ιδιαίτερη έμφαση στον καρκίνο. Μια ασθένεια που εξαιτίας της ευρείας επίπτωσής της και των υψηλών ποσοστών θνησιμότητας παγκοσμίως, οδήγησε σε αξιοσημείωτες ανακαλύψεις που βελτίωσαν στην αποτελεσματικότητα της διάγνωσης και της χημειοθεραπείας ^[9].

4.2 Επιλογή “παθητικής στόχευσης” εναντίον “ενεργούς στόχευσης” ως μοντέλο στον καρκίνο

Η σκέψη του μηχανισμού της "μαγικής σφαίρας" ήταν να γίνει επιλεκτική η αλληλεπίδραση μεταξύ του διαγνωστικού και του θεραπευτικού παράγοντα με μοριακές ή κυτταρικές δομές του παθογόνου μικροοργανισμού και έτσι να ελαχιστοποιηθούν οι τοξικές επιδράσεις στα υγιή κύτταρα του ξενιστή. Αυτό μπορεί να είναι παραδειγματικό για τα αντιβιοτικά όπου οι διαφορετικές οικογένειες στοχεύουν μονοπάτια που είναι αποκλειστικά στα βακτήρια χωρίς να αλληλεπιδρούν με τα αντίστοιχα (π.χ., πρωτεϊνική σύνθεση) στον ξενιστή (Εικόνα 4.2) ^[10]. Τα αντιαυτικά ^[11], αντιπρωτοζωικά ^[12] και αντιμυκητιακά φάρμακα ^[13] αναστέλλουν επίσης τους μηχανισμούς ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του παθογόνου μικροοργανισμού με ελάχιστη ή καθόλου επίδραση στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Είναι σημαντικό να ενημερωθεί κάποιος για τα συγκεκριμένα φάρμακα, διότι οι παρενέργειες που μπορεί να υποστεί κάποιος μπορούν να κυμαίνονται από αμελητέες έως πολύ σοβαρές.

Ο καρκίνος έχει το χαρακτηριστικό ότι αφορά διαφορετικές παθολογίες, που σχετίζονται με την ανώμαλη και ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη, καθώς παρουσιάζει τη δυνατότητα εξάπλωσης σε άλλες περιοχές του σώματος. Καρκινικά ευρήματα απειλούν 8,2 εκατομμύρια ζωές κάθε χρόνο και αναμένεται αύξηση κατά 70% των περιπτώσεων τις επόμενες δύο δεκαετίες. Κατέχοντας έτσι, μία από τις κύριες αιτίες θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο.

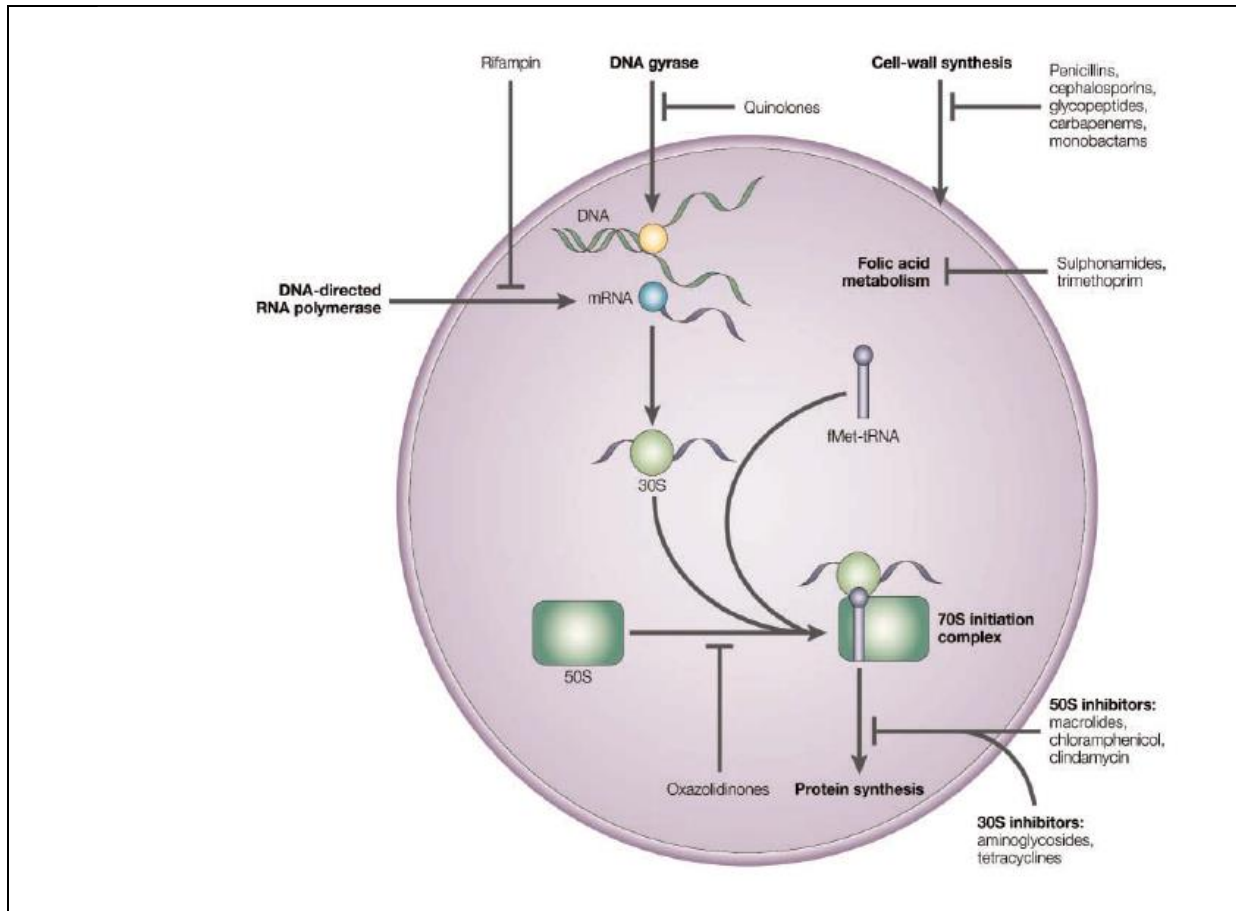
Έχουν σημειωθεί τεράστιες εξελίξεις στη χημειοθεραπεία του καρκίνου από τη χρήση αρσενικών στις αρχές της δεκαετίας του 1900 με μοριακή-στόχευση επιλεκτικά, που αξιοποιούν την υπερέκφραση συγκεκριμένων υποδοχέων από κύτταρα όγκου, όπως οι αναστολείς κινάσης-τυροσίνης που εισήχθησαν στα μέσα της δεκαετίας του 2000 ^[14].

Επίσης ο Ehrlich εφάρμοσε τον όρο της χημειοθεραπείας, για τη χρήση χημικών και τη θεραπεία ασθενειών. Παρολαυτά, η ιδιαιτερότητα των αντικαρκινικών φαρμάκων παραμένει ασαφής, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζουν σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες παρενέργειες που σε πολλές περιπτώσεις αποκλείουν τη συνέχιση της θεραπείας ^[15]. Επιπλέον, η διάγνωση σε προχωρημένα στάδια της νόσου και η ανάπτυξη της ανοχής μειώνει δραματικά την πιθανότητα μιας θεραπείας ^[16].

Η διερεύνηση πιο ευαίσθητων διαγνωστικών εργαλείων έγινε εξίσου σημαντική όσο και η αποτελεσματική χημειοθεραπεία ^[17]. Σ' αυτό το σημείο η νανοτεχνολογία εμφανίστηκε ως ένα σημαντικό εργαλείο για να καταστεί η διάγνωση πιο ευαίσθητη και αποτελεσματική και να ξεπεραστούν τα κύρια κινητικά, δυναμικά και τοξικολογικά μειονεκτήματα των αντικαρκινικών φαρμάκων μέσω της τροποποίησης των θεμελιωδών χαρακτηριστικών όπως η υδατοδιαλυτότητα και η φυσικοχημική σταθερότητα στο βιολογικό περιβάλλον ^[18], ^[19], ^[20].

Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του όγκου σε σχέση με τους ιστούς και τα όργανα εκτός του στόχου (π.χ. Ένα άλλο ευεργετικό αποτέλεσμα των νανοιατρικών θα αφορούσε τη δυνατότητα υπέρβασης των μηχανισμών αντίστασης όπως οι μεταφορείς εκροής της υπερ-οικογένειας της κασέτας που συνδέει την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), μειώνουν την αποτελεσματική ενδοκυτταρική συγκέντρωση του φαρμάκου στα κύτταρα-στόχους [21].

Η ικανότητα χειρισμού του υλικού σε ατομικό και μοριακό επίπεδο και η εφεύρεση μεθόδων χαρακτηρισμού αιχμής (π.χ. μικροσκόπιο σήραγγας σάρωσης), οδήγησε στην εμφάνιση νανοεπιστήμης και νανοτεχνολογίας. Πιο πρόσφατα, η εφαρμογή αυτών των εργαλείων στην ιατρική γέννησε τον τομέα της νανοϊατρικής και οδήγησε σε επανάσταση τις δυνατότητες διάγνωσης και θεραπείας ασθενειών.



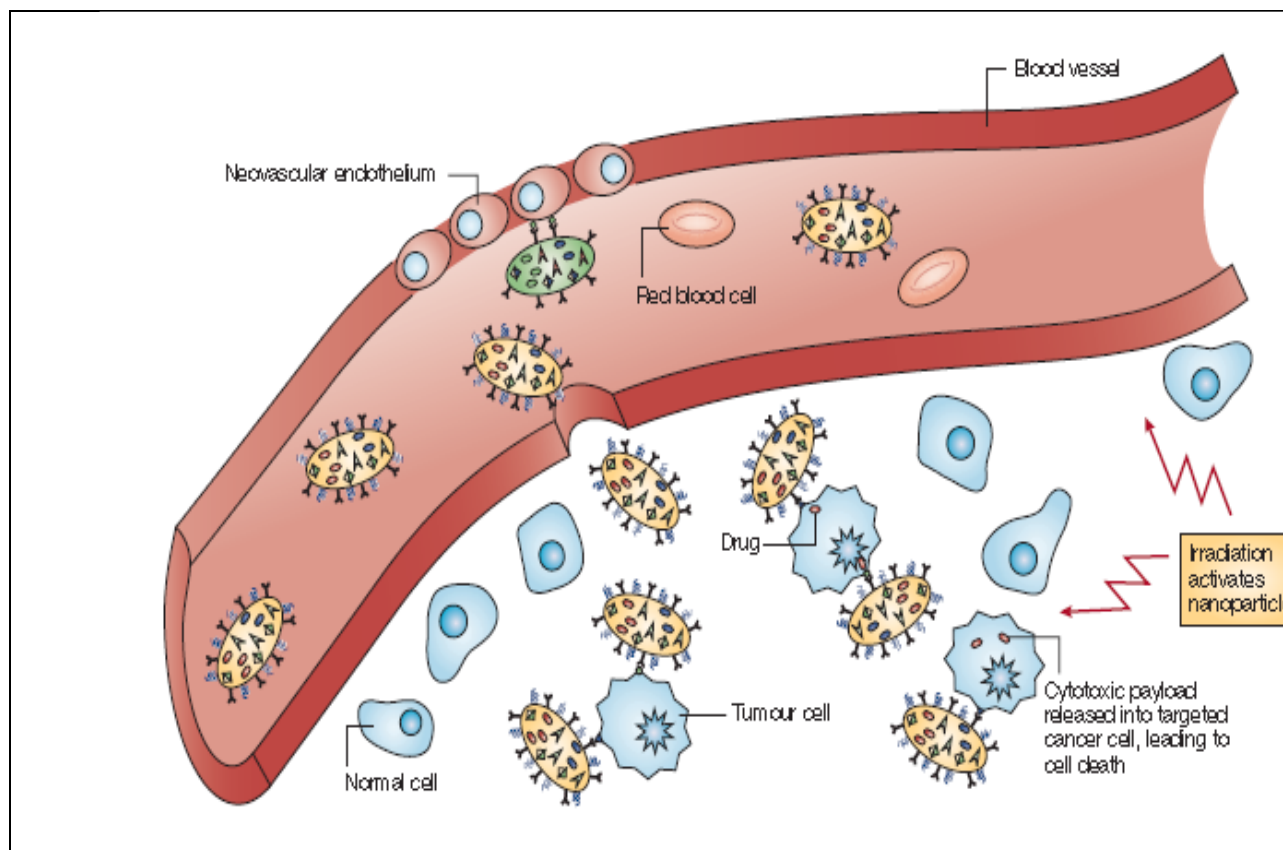
Εικόνα 4.2

Κύριοι στόχοι των αντιβακτηριακών φαρμάκων στα βακτήρια: σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος, DNA γυράση, μεταβολικά ένζυμα, κατευθυνόμενη από DNA πολυμεράση RNA και σύνθεση πρωτεϊνών. Στην περίπτωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης, οι αμινογλυκοσίδες και οι τετρακυκλίνες στοχεύουν το RNA 30S και τα μακρολίδια, η χλωραμφενικόλη και η κλινδαμυκίνη αναστέλλουν το 50S RNA [7].

Για παράδειγμα, ο όρος "νανοϊατρική" χρησιμοποιήθηκε πιθανώς για πρώτη φορά στο βιβλίο "Unbounding the Future: The Nanotechnology Revolution" που συντάχθηκε από τους Drexleretal. (1991) και δημοσιεύθηκε από τον Morrow το 1991. Πρώτη έκθεση σχετικά με τη

σύνθεση νανοσωματιδίων για την παράδοση φαρμάκων από τη δεκαετία του 1960 [22] και μόνο το 1995 η ενδοφλέβια λιποσωμική σύνθεση του ανθρακυκλικού αντιβιοτικού doxorubicin κυκλοφορεί ως Doxil ή Caelyx (Janssen) ή το γενικό Myocet (Teva Pharmaceuticals) έγινε τυπικά η πρώτη αμερικανική νανο-ιατρική που έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων [23].

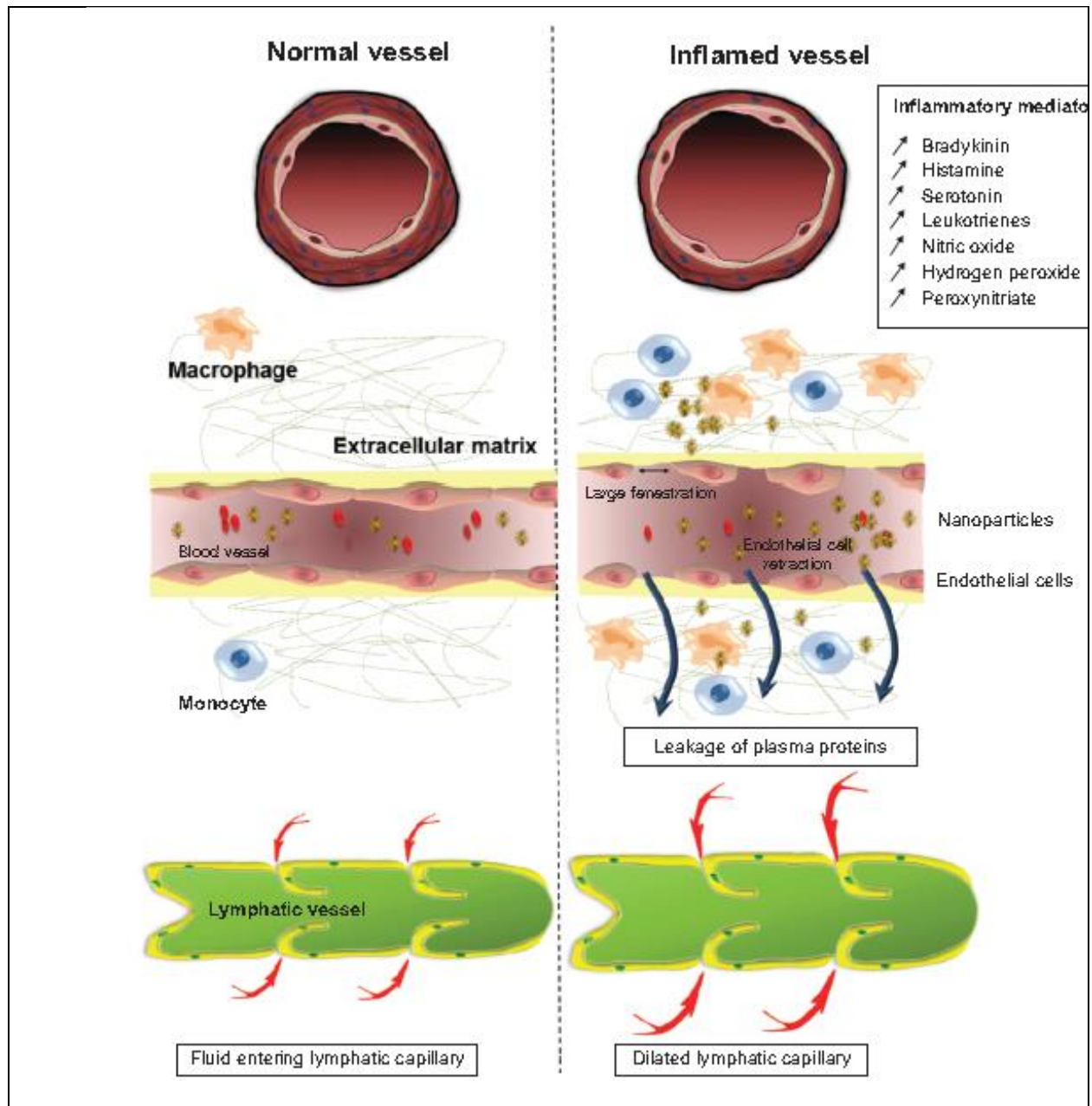
Το μεγαλύτερο θετικό χαρακτηριστικό αυτού του πρωτοποριακού νανοφαρμάκου ήταν η ικανότητα να αυξάνεται η συσσώρευση του φορτίου σε όγκους με μεγάλη αγγειοποίηση μέσω της λεγόμενης επίδρασης ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR), μιας παθητικής οδού στόχευσης που βασίζεται στην παρουσία αγγειακών ατελειών [24]. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το φαινόμενο αυτό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα επίπεδα του νανομετρικού στρώματος και την αυξημένη συσσώρευση του ελεύθερου ναρκωτικού φαρμάκου. Το φαινόμενο αυτό συνοδεύεται από έλλειψη λεμφικής αποστράγγισης που μειώνει την κάθαρση. Η λιποσωμική δοξορουβικίνη μειώνει επίσης την έκθεση του καρδιακού μυός στο φάρμακο και την καρδιοτοξικότητά του, επιβεβαιώνοντας ότι η βιοκατανομή διέπεται από το νανο-μεταφορά. [25]. Εντούτοις, σε μη στερεοχημική (π.χ. λευχαιμία) ή σε κακώς αγγειακοποιημένους όγκους (π.χ., καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως), αυτός ο μηχανισμός δεν μπορεί να αξιοποιηθεί [26].



Εικόνα 4.3

Τα νανοϋλικά «αποστέλλονται» στο στρώμα του όγκου μέσω των διατάξεων του ενδοθηλίου, μια παθητική οδό στόχευσης γνωστή ως αυξημένη διαπερατότητα και αποτέλεσμα κατακράτησης. Στη συνέχεια, η τροποποίηση της επιφάνειας των νανοϋλικών με ειδικούς συνδέτες εκμεταλλεύεται να καταστήσει την κυτταρική πρόσληψη πιο επιλεκτική με μια ενεργή

Μία παρόμοια αρχή της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας έχει διερευνηθεί τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία φλεγμονωδών ασθενειών, μεταξύ των οποίων μολύνσεις (Εικόνα 4.4)^{[28] .[29]}.



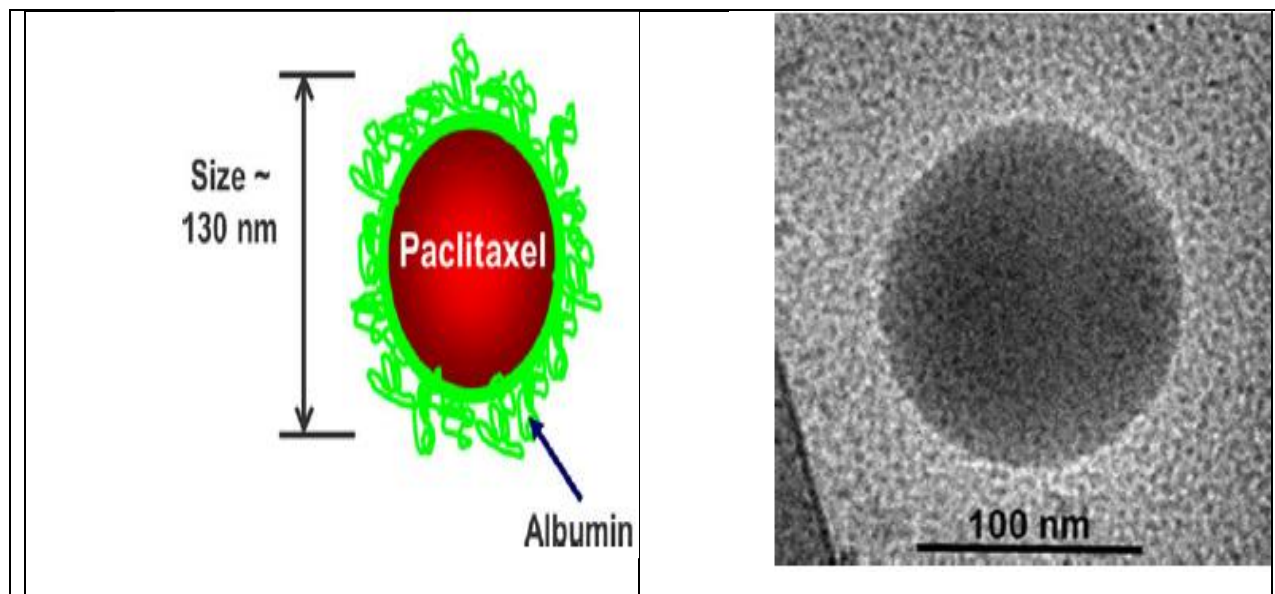
Εικόνα 4.4

Η επίδραση της φλεγμονής στην ανάπτυξη της δράσης της ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) στον φλεγμονώδη ιστό. Ο φλεγμονώδης ιστός θα απελευθερώσει μια σειρά μεσολαβητών που θα προκαλέσουν την επίδραση της EPR. Η φλεγμονή θα προκαλέσει τη διάλυση του αγγείου με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ροή αίματος. Επιπλέον, η συστολή των ενδοθηλιακών κυττάρων θα επιτρέψει τη διείσδυση νανοσωματιδίων στον ιστό. Η κύρια διαφορά μεταξύ του φλεγμονώδους ιστού και των ιστών του όγκου σε σχέση με τη μακρομοριακή στόχευση είναι η παρουσία ενός λειτουργικού λεμφικού συστήματος στη φλεγμονή. Η διατήρηση της νανοϊατρικής σε αυτή την περίπτωση μπορεί να αποδοθεί στην πρόσληψη των μακροφάγων [29].

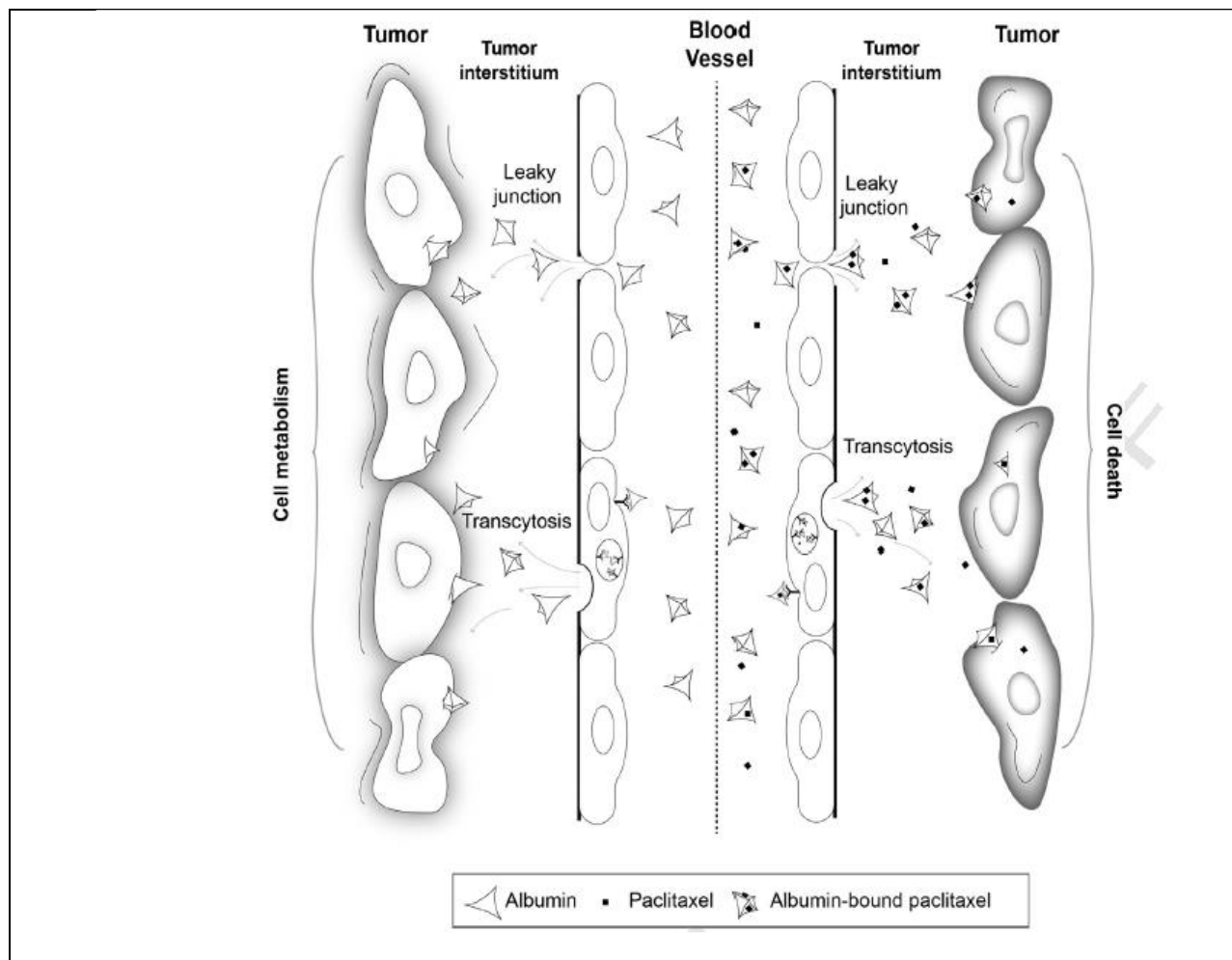
Εκτός από την ανακάλυψη που επιτεύχθηκε με την επίδραση της EPR, τα οφέλη των νανοϊατρικών υλικών παρέμειναν σχετικά περιορισμένα επειδή η αυξημένη συσσώρευση στο στρώμα του όγκου δεν εξασφάλιζε σημαντικά υψηλότερη ενδοκυτταρική απελευθέρωση της χημειοθεραπείας. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η περαιτέρω τροποποίηση της επιφάνειας των νανοϊατρικών με ειδικούς συνδετήρες που επιλεκτικά δεσμεύουν κυτταρικές δομές (π.χ. υποδοχείς) που υπερεκφράζονται στα νοσούντα κύτταρα (π.χ. καρκινικά), επιχειρήθηκε η εσωτερική του φορτωμένου με ναρκωτικά φάρμακα νανο-μεταφορέα με ποικίλες ενδοκυτταρικές οδούς, στρατηγική που είναι γνωστή ως ενεργή στόχευση (Εικόνα 4.3) ^[27], ^[30]. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας νανοϊατρικής που περιλαμβάνει τόσο παθητική όσο και ενεργή στόχευση είναι η πακλιταξέλη που συνδέεται με τη λευκωματίνη (nab-paclitaxel, Abraxane, Celgene Corp.) που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, των ωθηκών και των μη μικροκυτταρικών πνευμόνων (Εικόνα 4.5) ^[31].

Αυτό το νανοφαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιεί διαδρομές μεταφοράς λευκωματίνης, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα λευκωματίνης γλυκοπρωτεΐνης 60 και επακόλουθης ενδοκυτταρικής διακυτοποίησης μέσω του ενδοθηλίου του αιμοπεταλιδίου και της αλληλεπίδρασης του προϊόντος με τις πρωτεΐνες δέσμωσης λευκωματίνης στο παρεγχύσιμο του όγκου, όπως η εκκρινόμενη πρωτεΐνη όξινη και πλούσια σε κυστεΐνη (εικόνα 4.6) ^[31], ^[32], ^[33].

Μέχρι στιγμής, το nab-paclitaxel παραμένει ένα μοναδικό παράδειγμα δραστηκής στοχοθετημένης νανοϊατρικής που έχει εγκριθεί από το FDA, το 2005 και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων το 2008 για το μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Πολλές απόπειρες μετάφρασης ενεργά στοχευμένων νανοϊατρικών στις κλινικές απέτυχαν σε διαφορετικά στάδια ή εγκαταλείφθηκαν λόγω οικονομικών προβλημάτων, ενώ λίγα προϊόντα εξακολουθούν να υποβάλλονται σε στάδια πριν εισαχθούν σε κλινικές αλλά και σε πρώιμες κλινικές δοκιμές ^[34].



Εικόνα 4.5
 (Α) Σχέδιο της δομής nab-paclitaxel και
 (Β) cryo-TE μικροφωτογραφία που δείχνει τη σφαιρική μορφολογία του νανοσωματιδίου.
 TEM, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μετάδοσης ^[31].



Εικόνα 4.6

Η επίδραση της φλεγμονής στην ανάπτυξη της δράσης της ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) στον φλεγμονώδη ιστό.

Ο φλεγμονώδης ιστός θα απελευθερώσει μια σειρά μεσολαβητών που θα προκαλέσουν την επίδραση EPR. Η φλεγμονή θα προκαλέσει τη διάλυση του αγγείου με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη ροή αίματος. Επιπλέον, η συστολή των ενδοθηλιακών κυττάρων θα επιτρέψει τη διείσδυση των νανοσωματιδίων εντός του ιστού.

Η κύρια διαφορά μεταξύ του φλεγμονώδους ιστού και των ιστών του όγκου σε σχέση με τη μακρομοριακή στόχευση είναι η παρουσία ενός λειτουργικού λεμφικού συστήματος στη φλεγμονή. Η διατήρηση της νανοϊατρικής σε αυτή την περίπτωση μπορεί να αποδοθεί πρόσληψη μακροφάγων ^[23].

Ένα ζήτημα που παραμένει ασαφές γύρω από την ενεργή στόχευση σχετίζεται με το γεγονός ότι κατά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα νανοσωματίδια συνήθως υφίστανται προσρόφηση των πρωτεϊνών του πλάσματος (μια διαδικασία γνωστή ως οψωνιοποίηση) όπως λευκώματα, φμπρονεκτίνες, πρωτεΐνες συμπληρώματος, ανοσοσφαιρίνες και απολιποπρωτεΐνες και οι επιφανειακοί συνδετήρες θα μπορούσαν να είναι εν μέρει ή πλήρως καλυμμένοι, αποκλείοντάς τους την άμεση αλληλεπίδραση και την σύνδεση με τον στόχο ^[35].

Οι “in vitro” μελέτες προσρόφησης των πρωτεϊνών συχνά διεξάγονται για να χαρακτηρίσουν αυτή την αλληλεπίδραση, αλλά η ικανότητά τους να προβλέπουν την απόδοση στο “in vivo” περιβάλλον είναι πολύ χαμηλή, λόγω της πολυπλοκότητας. Ένας άλλος περιορισμός της ενεργούς στόχευσης στην νανοϊατρική έγκειται στην κοινή χρήση δαπανηρών συνδέσμων (π.χ. αντισωμάτων). Επιπλέον οδοί συνθεσης, καθαρισμού και διαδικασιών παραγωγής που είναι εφικτές σε εργαστηριακή κλίμακα, αν και καθιστούν την επεκτασιμότητα υπό ένα βιομηχανικό περιβάλλον οικονομικά αναξιόπιστο ή που έχουν ισχυρό αντίκτυπο στο τελικό κόστος του φαρμάκου ^{[36], [37], [38]}.

Ταυτόχρονα, υπάρχουν ισχυρές πειραματικές ενδείξεις ότι αν ο νανο-μεταφορέας έχει σχεδιαστεί σωστά με την χρήση τεχνολογιών που είναι ευκολότερα κλιμακωτές (π.χ. ξήρανση με ψεκασμό) ^[39], η ενεργός στόχευση μπορεί να ξεπεράσει τη θεραπεία ασθενειών, εξετάζοντας τη δυνατότητα να βελτιωθεί δραματικά η αποτελεσματικότητα των παλαιών (και συνήθως φθηνότερων) αντικαρκινικών φαρμάκων, σε αντίθεση με τα πιο καινοτόμα και ακριβά από τα αμφιλεγόμενα ιατρικά οφέλη ^[40].

Ένα κρίσιμο θέμα που πρέπει να εξεταστεί, είναι ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ενεργός στόχευση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο όταν ο σύνδεσμος και ο στόχος βρίσκονται σε απόσταση μικρότερη από 0,5 nm ^[41].

Σε αυτό το πλαίσιο, στηρίζεται η πρωταρχική συσσώρευση της νανοϊατρικής του όγκου με αποτέλεσμα την επίδραση του EPR και έτσι αντιμετωπίζει τη θεμελιώδη μεταβλητότητα του αποτελέσματος όσον αφορά μεταξύ των όγκων και των ατόμων ^[42], σε σχετικά υψηλή πίεση στον όγκο ^[43] και την ετερογένεια της υπερέκφρασης ειδικών υποδοχέων μεταξύ καρκίνων και ακόμη και στον ίδιο τον καρκίνο ^[44], στη μη ομοιογενή αγγειακή διαπερατότητα σε διάφορες περιοχές του όγκου. Επίσης, η ανάπτυξη κατάλληλων και κλινικά σχετικών ζωικών μοντέλων για την αξιολόγηση των επιδόσεων της νανοϊατρικής είναι ένα άλλο κρίσιμο στάδιο ^[45].

Δεν πρέπει να ξεχαστεί η εξέλιξη της ιατρικής και η συνεισφορά της σε ασθένειες όπως στην ελονοσία, στις συστηματικές μυκητιάσεις, στη μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και τις φλεγμονώδεις γαστρεντερικές παθήσεις. Το πεδίο έχει προχωρήσει τα τελευταία 20 χρόνια και σημαντικές πρόοδοι γίνονται και στην θεραπεία καρκίνου ακόμα και μέσω της νανοϊατρικής. Μια έρευνα για τη νανοϊατρική έγινε στο Scopus (γνωστή βιβλιογραφική βάση δεδομένων) για την περίοδο 1997-2016 έδωσε 9860 άρθρα, ενώ πάνω από 3700 είχαν καρκίνο, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 40%. Το αντίκτυπο της νανοϊατρικής του καρκίνου είναι ακόμη πιο αισθητό σε επιστημονικές συναντήσεις

Αξίζει να επισημανθεί ότι ένα από τα πιο θεμελιώδη χαρακτηριστικά ενός προσδέματος είναι εφικτό η διαθεσιμότητα της αντιδραστικής λειτουργικής ομάδας που επιτρέπει την εύκολη σύζευξη και που δεν παίζουν βασικό ρόλο στη σύνδεση με τον υποδοχέα. Διαφορετικά, η ικανότητά της στόχευσης θα μπορούσε να τεθεί σε κίνδυνο.

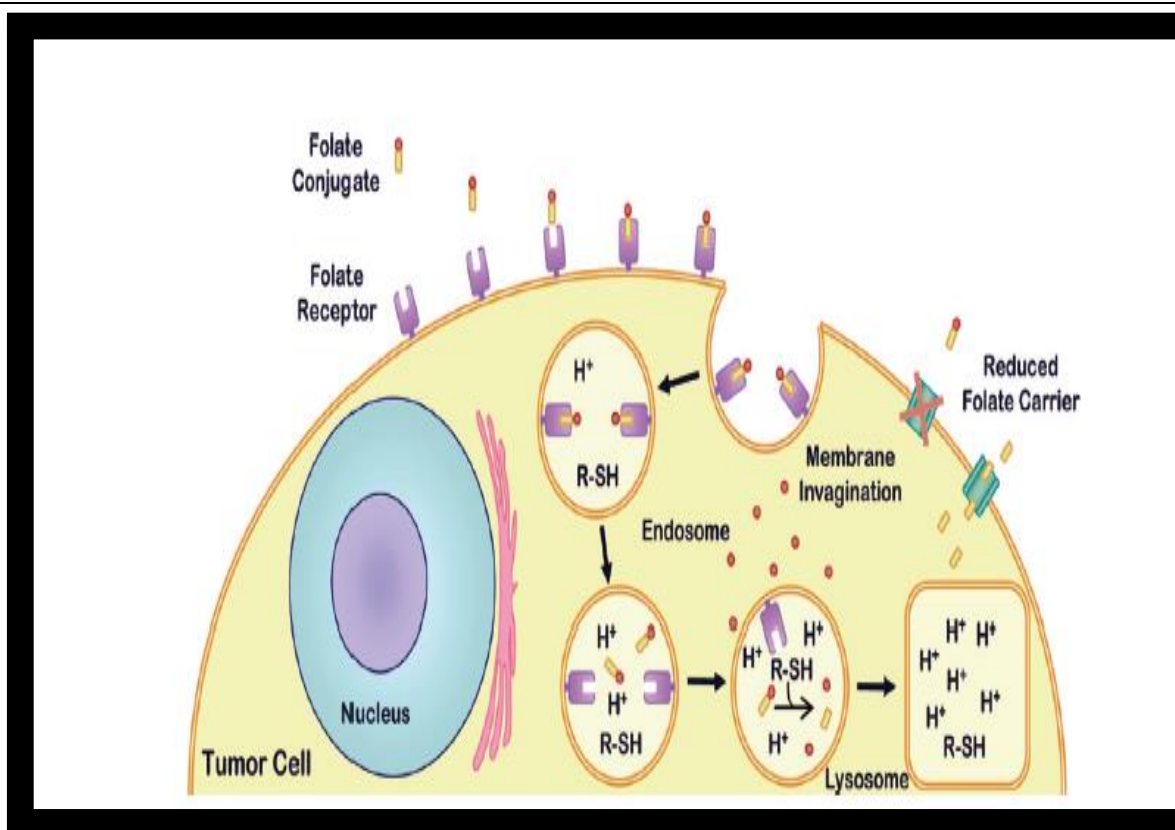
4.3 Φολικό οξύ

Οι υποδοχείς των φυλλικών δεσμών (Folate receptors: FR) δεσμεύουν το φολικό οξύ (επίσης γνωστό ως βιταμίνη B9) και τις ανηγμένες μορφές του και εμπλέκονται στην ενδοκυτταρική χορήγηση τετραϋδροφυλλικού ^[46].

Στους ανθρώπους, υπάρχουν τρεις λειτουργικές ισομορφές, συγκεκριμένα hFR α , hFR β , και hFR γ ^[47]. Το hFR α υπερεκφράζεται σε μια ευρεία ποικιλία καρκίνων, μεταξύ των οποίων αδενοκαρκινώματα της μήτρας, ωθηκίων, μαστού, τραχήλου, νεφρού και παχέος εντέρου και χοριοκαρκινώματος όρχεων, επένδυμα όγκων εγκεφάλου, κακοήθους υπεζωκοτικού

μεσοθηλιώματος και μη λειτουργίας αδενοκαρκινώματος της υπόφυσης, ενώ hFRβ σε λευχαιμίες και ενεργοποιημένους μακροφάγους ^{[46], [48]}. Αντίθετα, η έκφραση σε υγιείς ιστούς περιορίζεται στον πλακούντα, στον πνεύμονα, στα νεφρά και στο χοριοειδές πλέγμα ^[46]. Στην πραγματικότητα, από την πρωτοποριακή έκδοση του Leamon και Low το 1991, η ενεργός στόχευση του hFRα έγινε Δούρειος ίππος στην πορεία προς μια πιο αποτελεσματική διάγνωση και χημειοθεραπεία καρκίνου και φλεγμονωδών ασθενειών ^{[48], [49], [50]} και πιο πρόσφατα με προϊόντα σύζευξης εμβολίου φολικού και φολικού μονοκλωνικού αντισώματος ^[51], που προσεγγίζουν τα κλινικά στάδια περισσότερο από μια δεκαετία πριν με συζεύγματα φαρμάκου.

Αντίστροφα, η κλινική αξιολόγηση των τροποποιημένων με φυλλικό νανο-ιατρικά που έχουν φορτωθεί με αντικαρκινικά φάρμακα δεν έχει ακόμη επεκταθεί σε κλινικές και παρέμεινε κυρίως περιορισμένη στη στόχευση μεταλλικών νανοσωματιδίων για τη διάγνωση του καρκίνου. Πολλά προϊόντα για την επανόρθωση του καρκίνου, της φλεγμονής και της πολυκυστικής νεφρικής νόσου βρίσκονται σε εξέλιξη της Endocyte, Inc. και σε διαφορετικά στάδια προηγμένης προκλινικής ή πρώιμης κλινικής έρευνας (EndocyteInc.).



Εικόνα 4.7

Η ενδοκυττάρωση μεσολαβούμενη από υποδοχέα φλαβοειδούς (FR) ενός συζυγούς φολικού οξέος-φαρμάκου.

Τα προϊόντα συζεύξεως φυλλικού δεσμού συνδέονται με FR με υψηλή συνάφεια και στη συνέχεια εσωτερικεύονται σε ενδοσώματα τα οποία μπορούν να μειώσουν τους δισουλφιδικούς δεσμούς.

Εντός του ενδοσώματος, ένα συζυγές φολικού δισουλφιδίου-φαρμάκου απελευθερώνεται από το FR και το προφάρμακο ανάγεται για να ελευθερώσει το φορτίο μητρικού φαρμάκου.

Επειδή το pH των ενδοσωμάτων που περιέχουν FR είναι μόνο ήπια όξινο, οι ασταθής σε οξέα συνδετήρες δεν απελευθερώνουν το προσκολλημένο φάρμακο όπως αποτελεσματικά.

Μια παρόμοια οδός θα μπορούσε να αξιοποιηθεί για την παράδοση φορτωμένων με ναρκωτικά νανομεταφορέων ^[48].

4.4 Υαλουρονικό οξύ

Η συστοιχία διαφοροποίησης-44 (CD44) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται παντού στην επιφάνεια ενός ευρέου φάσματος κυττάρων θηλαστικών (π.χ. επιθηλιακά κύτταρα) και παίζει σημαντικό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου ^[52]. Ο υποδοχέας

υπερεκφράζεται σε συμπαγείς όγκους, μεταξύ των οποίων το πάγκρεας, τον μαστό και τον καρκίνο του πνεύμονα κι έτσι διαφορετικές ερευνητικές ομάδες έχουν καταβάλει προσπάθειες για να το στοχοθετήσουν ενεργά, για να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας ^[53], ^[54], ^[55].

Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα ανιονικό μη θειωμένο συστατικό γλυκοζαμινογλυκάνης της εξωκυτταρικής μήτρας και λόγω της βιοσυμβατότητάς του και της μη ανοσογονικότητάς του χρησιμοποιείται ευρέως σε εφαρμογές χορήγησης φαρμάκων και μηχανικής ιστών. Στον καρκίνο του προστάτη και του μαστού, το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται ως δείκτης της εξέλιξης του όγκου και της κακοήθειας. Το υαλουρονικό οξύ δεσμεύει ισχυρά τον υποδοχέα CD44 και έγινε μια πολύ δημοφιλής προσέγγιση στο να στοχεύει διαφορετικά διαγνωστικών και θεραπευτικών νανοδεινιδίων σε κύτταρα CD44 + με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον καρκίνο του μαστού και για τη χορήγηση δοξορουβικίνης ή πακλιταξέλης στην Εικόνα 4.8 («Πίνακας») ^[56].

4.5 Αναπτυξιακές προκλήσεις νανοτεχνολογίας και οι προοπτικές της

Η εμφάνιση και η πρόοδος της νανοϊατρικής οφείλεται στο ενδιαφέρον να ξεπεραστούν τα σοβαρά μειονεκτήματα στη χημειοθεραπεία του καρκίνου, όπου η αποτελεσματικότητα παραμένει ασαφής και η υποτροπή και η μετάσταση είναι κοινά αποτελέσματα. Αυτά τα φαινόμενα προέρχονται από την ενδοκυτταρική ετερογένεια λόγω γενετικών και μη γενετικών παραγόντων που περιλαμβάνουν τις ιδιότητες του μικρο-περιβάλλοντος του όγκου ^[57] και της παρουσίας κυτταρικών πληθυσμών που, όπως στην περίπτωση μακροφάγων που σχετίζονται με όγκους, που διευκολύνουν τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό, την αποφυγή του ανοσοποιητικού συστήματος και τον μετέπειτα μεταστατικό καταρράκτη ^[58].

Για παράδειγμα, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα καρκινικά βλαστοκύτταρα (CSCs), ένας κυτταρικός πληθυσμός που εμφανίζει δυνατότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης, είναι λιγότερο ευαίσθητα στη συμβατική χημειοθεραπεία και ότι μπορούν να διαδραματίσουν θεμελιώδη κλινικό ρόλο εμπλεκόμενα στην ανάπτυξη αντοχής και μετάστασης ^[59], ^[60]. Εξαιτίας αυτού, ο σχεδιασμός καινοτόμων στρατηγικών που στοχεύουν CSCs και μακροφάγους που σχετίζονται με όγκους εμφανίστηκε τα τελευταία χρόνια ως μια νέα προσέγγιση για τη βελτίωση της θεραπείας της νόσου ^[58].

Αυτές οι στρατηγικές που αποκτήθηκαν στο παρελθόν στον τομέα και χρησιμοποιούν παρόμοιες νανοκατασκευές και προσδέματα στόχευσης, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 4.8 για τα CSC του μαστού ^[59].

Ταυτόχρονα, είναι αξιοσημείωτο το πώς τα αρχικά έργα στη διεπαφή της νανοεπιστήμης και της νανοτεχνολογίας και του καρκίνου που προέκυψαν πριν από αρκετές δεκαετίες, κατά κάποιον τρόπο, συνέβαλαν στην κατοχύρωση του πεδίου, τροφοδοτώντας την εξερεύνηση μιας τέτοιας ποικιλίας καινοτόμων συστημάτων χορήγησης νανοτροχών για τη βελτιστοποίηση ενός τεράστιου φάσματος οξείας, χρόνιας συγγενούς και επίκτητης ασθένειας. Συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις που σχετίζονται με τη φτώχεια, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον διαβήτη.

Η αντίληψη και η εμπιστοσύνη του κοινού στα πιθανά οφέλη της νανοϊατρικής είναι συχνά σε κίνδυνο, κυρίως λόγω των υπερτιμημένων και των μη πραγματοποιημένων προσδοκιών σχετικά με αυτά τα οφέλη ακόμα και τις δεοντολογικές ανησυχίες ^[61], ^[62], ^[63].

Για να προσβληθούν από αυτό, πρέπει να θεσπιστούν αυστηρότερα, ισχυρότερα, επικυρωμένα και εναρμονισμένα πρωτόκολλα παραγωγής και χαρακτηρισμού από αυτά που αναφέρονται συνήθως στην επιστημονική βιβλιογραφία, τα οποία διευκολύνουν την

τυποποιημένη αξιολόγηση των επιδόσεων και της ναυτοξικολογίας σε πιο αξιόπιστα μοντέλα ασθενειών.

Τέλος, η επεκτασιμότητα και η οικονομική βιωσιμότητα είναι δύο πτυχές που δεν μπορούν πλέον να παραμεληθούν. Γι αυτό η χρήση διαδικασιών που χρησιμοποιούν εξοπλισμό που συμμορφώνεται με τους κανονισμούς της φαρμακευτικής βιομηχανίας θα είναι καθοριστικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση της ικανότητάς μας να κρυσταλλώσουμε με επιτυχία την εκατονταετή εύρεση του Ehrlich με τις «μαγικές σφαίρες».

Targeting Moie ty / αποσπάσματα στόχευσης	Στόχος	Φάρμακο	Νανο-μεταφορέας	Αναφορά
Anti-CD44 antibody(=αντίσωμα)	CD44 receptor (= υποδοχέας)	Paclitaxel (=Πακλιταξέλη)	Πολυμερικά μικκύλια πολυ (λακτιδίου) -β-πολυ (αιθυλενογλυκόλης)	[64]
Anti-CD44 antibody (=αντίσωμα)	CD44 υποδοχέας	Gemcitabine derivatives (=Παράγωγα γεμισιταβίνης)	Μαγνητικάνανο σωματίδιαοξειδίου του σιδήρου	[65]
υαλουρονικό οξύ	CD44 υποδοχέας	Etoposide/salinomycin/ curcumin (=Ετοποσίδη/ σαλινομυκίνη/ κουρκουμίνη)	Συζεύγματανανο σφαιρίνης-φαρμάκουχοληστερίνης-υαλουρονικούοξέος)	[66]
υαλουρονικό οξύ	CD44 υποδοχέας	Salinomycin(=Σαλινομυκίνη)	Πολυ (γαλακτίδιο-συν-γλυκολίδιο) νανοσωματίδια)	[67]
Hyaluronic acid (=υαλουρονικό οξύ)	CD44 υποδοχέας	8-Hydroxyquinoline (=8-Υδροξυκινολίνη)	Μεσοπορώδεις διπλοστοιβάδες υποστηριζόμενες με νανοσωματίδια οξειδίου του πυριτίου)	[68]
Hyaluronic acid (=υαλουρονικό οξύ)	CD44 υποδοχέας	siRNA	Υλικάμεβάσητο υαλουρονικόοξύ, ευέλικτααυτοσυναρμολογήσιμανανοσυστήματα(=versatileself-assembling)	[69]
ολιγοζαχαρίτες υαλουρονικούοξέος	CD44 υποδοχέας	Curcumin/paclitaxel (=κουρκουμίνη/Πακλιταξέλη)	Ανόργαναασβέστιοκαιφωσφορικάίόνταεπικαλυμμέναμεολιγοζαχαρίτεςυαλουρονόνης)	[70]

Chitosan (=χιτοζάνη)	CD44 receptor(=αισθητήριο νεύρο)	Doxorubicin (=Δοξορουβικίνη)	Νανοσωματίδια Pluronic F127- Chitosan	[72]
Anti-CD133 Αντίσωμα (antibody)	CD133 receptor	Paclitaxel	Πολυ (γαλακτίδιο-συν- γλυκολίδιο) νανοσωματίδια)	[71]
Αγγειοενεργό εντερικό πεπτίδιο	Υποδοχείς αγγειοδραστικών εντερικών πεπτιδίων	Curcumin	σταθεροποιημέν α φωσφολιπιδικά νανο-μικκύλια)	[73]
Herceptin	Herceptin υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2	Salinomycin	Πολυ (γαλακτίδιο-συν- γλυκολίδιο) νανοσωματίδια)	[74]

Εικόνα 4.8 («Πίνακας»)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΟΛΥΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

5.1 Εισαγωγή στον τρόπο κατασκευής βιοσυμβατών συστημάτων

Τα επιφανειακά επεξεργασμένα μαγνητικά νανοσωματίδια (ΜΝΣ) αποτελούν το επίκεντρο της πρόσφατης έρευνας για τις πιθανές εφαρμογές τους σε διάφορους τομείς, από τον περιβαλλοντικό έλεγχο ^[75], έως τις ιατρικές εφαρμογές ^[76], ^[77].

Ειδικότερα, το ερευνητικό ενδιαφέρον για τη λειτουργικότητα των ΝΣΜ στις βιοϊατρικές εφαρμογές, καθοδηγείται από την εγγενή πολυλειτουργικότητα αυτών των συστημάτων, τα οποία συνδυάζουν τις μαγνητικές ιδιότητες του ανόργανου πυρήνα με την ευελιξία μιας οργανικής επικάλυψης ικανής να προσδίδει νέες και συγκεκριμένες λειτουργίες. Η φύση του μαγνητικού πυρήνα είναι ένα σημαντικό ζήτημα, επειδή πρέπει να διαθέτει καλές μαγνητικές ιδιότητες και θα πρέπει επίσης να είναι χημικά σταθερό στο νερό και στα βιολογικά υγρά.

Για παράδειγμα, τα γυμνά μεταλλικά νανοσωματίδια (ΝΣ), όπως τα Fe ΝΣ, παρά την ανώτερη μαγνήτιση κορεσμού τους, έχουν χημική δραστηριότητα και οξειδώνονται εύκολα, οδηγώντας έτσι στην απώλεια μαγνητικών και κολλοειδών ιδιοτήτων ^[78]. Συχνά προτιμώνται περισσότερο σταθερά υλικά όπως τα οξείδια σιδήρου και οι φερρίτες. Ωστόσο, όποια κι αν είναι η επιλογή του υλικού πυρήνα, είναι σημαντικό, να αναπτυχθούν συνθετικές στρατηγικές για να γίνουν λειτουργικά τα γυμνά ΝΣΜ με επιφανειακή επικάλυψη, η οποία είναι ικανή να σταθεροποιήσει την επιφάνεια και να προσδώσει συγκεκριμένες λειτουργίες.

Στην πραγματικότητα, η φύση της επιφάνειας που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στον προσδιορισμό των ιδιοτήτων των νανοσωματιδίων και οδηγεί τις εφαρμογές τους, αντιπροσωπεύει τη διεπαφή μεταξύ των νανοσωματιδίων και του βιολογικού περιβάλλοντος ^[79].

Οι επιμέρους επικαλύψεις ΝΣΜ σχεδιάστηκαν για διάφορες εφαρμογές όπως κυτταρικοί χειρισμοί ^[80], ^[81] και σήμανση ^[79], ^[82], ^[83], μαγνητική ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμάκων ^[70], ^[73], ^[74] απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) ^[86], ^[87] και υπερθερμία ^[88], ^[89], ^[90], ^[91].

Η σύνθεση και οι ιδιότητες των μαγνητικών νανοσωματιδίων οξειδίου του σιδήρου (IONPs), εστιάζοντας στην επιφανειακή τροποποίηση των MNPs οξειδίου του σιδήρου και υιοθετώντας στερεομένες ομοιοπολικές οδούς, για να κατασκευάσουμε σταθερά και βιοσυμβατά συστήματα ικανά να εκτελούν διάφορες διαγνωστικές ή θεραπευτικές λειτουργίες που κυμαίνονται από την MRI έως την υπερθερμία και την παράδοση φαρμάκων.

5.2 Ανάλυση των μαγνητικών ιδιοτήτων και χημική σύνθεση

Μεταξύ των διάφορων μαγνητικών υλικών, τα οποία συνήθως υιοθετούνται για την κατασκευή του πυρήνα των Μαγνητικών Νανοσωματιδίων (ΜΝΣ) (Πίνακας στην εικόνα 5.1), τα Μαγνητικά Νανοσωματίδια Οξειδίων του Σιδήρου (ΜΝΟΣ) προσφέρουν αρκετά πλεονεκτήματα επειδή είναι σταθερά, βιοσυμβατά, περιβαλλοντικά ασφαλή και η σύνθεσή τους είναι εύκολη και φθηνή. Τα απλά οξείδια σιδήρου Fe (III), ο αιματίτης (α -Fe₂O₃) και ο μαγγελμίτης (γ -Fe₂O₃) ή οι φερρίτες MFe₂O₄ (M = Co, Mn, Ni, κλπ.). Είναι δημοφιλή υλικά, τα μικτά οξείδια σιδήρου Fe (II, III) (Fe₃O₄), το οποίο συνδυάζει βιοσυμβατότητα, καλές μαγνητικές ιδιότητες με μοναδικές εξαρτήσεις μεγέθους ^[92], ^[93], είναι ο πιο υποσχόμενος υποψήφιος για βιοϊατρικές εφαρμογές.

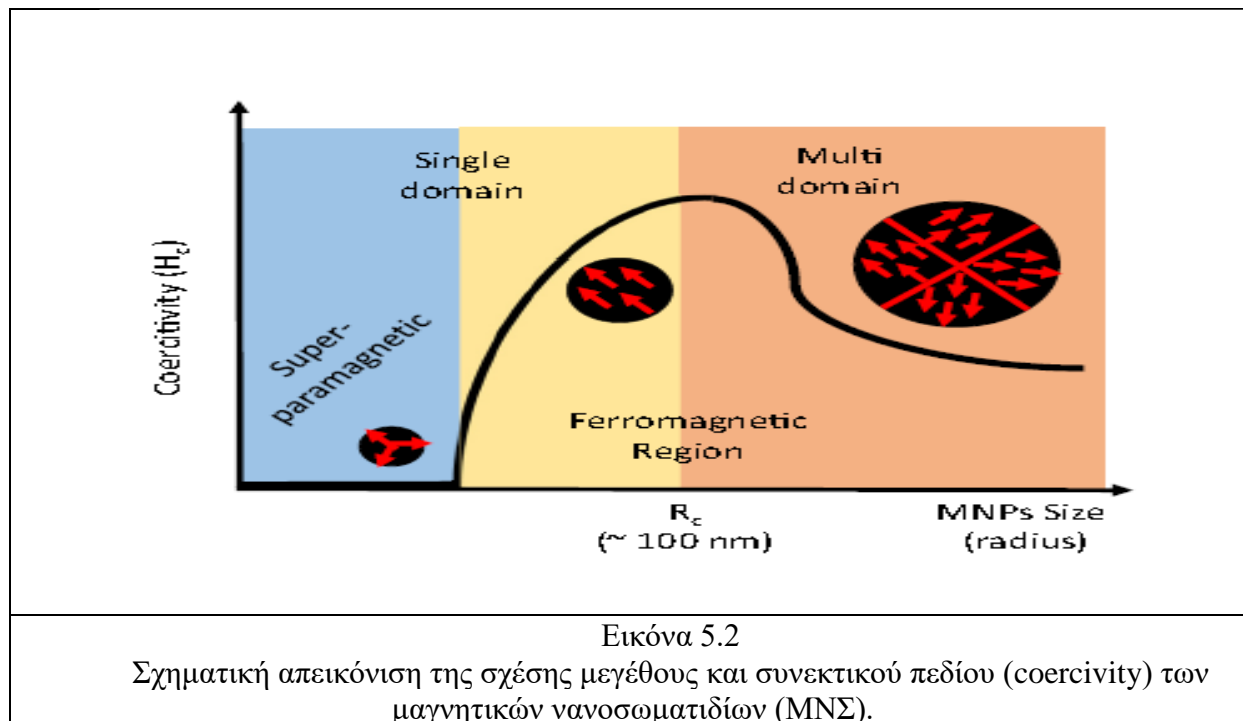
Εικόνα 5.1- «Πίνακας»		
Μαγνήτιση κόρου (Saturation Magnetization) διαφόρων μαγνητικών νανοσωματιδίων		
	Saturation Magnetization (298K) (emu/g)	αναφορές
Fe ₃ O ₄	92–94	[94]
γ-Fe ₂ O ₃	74–80	[95]
α-Fe ₂ O ₃ ή Co:Fe ₂ O ₃	<1	[96]
Co	124–162	[97]
Fe	190–217	[98]
Ni	40–58	[100] [101]
Co/Fe ₂ O ₃ πυρήνα-κέλυφος	14.5 ^α	[102]
SmCo _{5.2} /Fe ₂ O ₃ πυρήνα-κέλυφος	18 ^α	[103]
CoFe ₂ O ₄	75–85	[104]
MnFe ₂ O ₄	70–80	[106] [107]
FePt	20–75	[96]

^αΗ μέτρηση έχει γίνει σε νανοσωματίδια πυρήνα-κελύφους.

Γενικά, τα ΝΣ του αιματίτη έχουν αντισιδηρομαγνητική συμπεριφορά με μαγνήτιση κορεσμού μικρότερη από 1 emu/g, αλλά ο μαγκναιμίτης παρουσιάζει καλύτερη σιδηρομαγνητική τάξη με μαγνητισμό κορεσμού σε ποσότητα όγκου 74-80 emu/g ^[108]. Η μαγνήτιση κορεσμού του μαγνητίτη είναι ακόμη μεγαλύτερη από αυτή του μαγκναιμίτη φθάνοντας την τιμή των 96 emu/gως ποσότητα όγκου του μαγνητίτη ^[94]. Άλλα μαγνητικά υλικά που ερευνήθηκαν για βιοϊατρικές εφαρμογές όπως μεικτώνμαγκναιμίτη / μαγνητίτη οξειδία σιδήρου (Fe_xO_y), σιδερίτες και νανοσωματίδια πυρήνα-κελύφους με βάση το σίδηρο και οι μαγνητικές τους ιδιότητες συνοψίζονται στην (Εικόνα 5.1- «Πίνακας»).

Ένα σημαντικό σημείο που λαμβάνει υπόψη τη μετακίνηση όγκου από τα μαγνητικά υλικά σε ΜΝΣ, είναι ότι οι παράμετροι που καθορίζουν τις μαγνητικές ιδιότητες όπως η δύναμη κατά την οποία απομαγνητίζεται το συνεκτικό πεδίο-coercive field- (H_c) και η μαγνήτιση κορεσμού εξαρτώνται από το μέγεθος και το σχήμα ^[109]. Τα μαγνητικά υλικά διαθέτουν δομή πολλαπλών τομέων, αλλά τα νανοσωματίδια μεγέθους κάτω από μια κρίσιμη ακτίνα R_c (π.χ κάτω από ~ 100nm για Fe₃O₄ ^[110]) έχουν δομή ενός τομέα, στην οποία όλες οι μαγνητικές περιστροφές ευθυγραμμίζονται μόνο προς μια κατεύθυνση.

Αυτή η συμπεριφορά επηρεάζει τη συνεκτικότητα, κι αυτό διότι ο μαγνητικός φραγμός ανισοτροπίας από τα πάνωspin προς τα κάτωspin των κατανεμημένων σε ένα μονο στοιχείο νανοσωματιδίων είναι ανάλογος προς το KV (όπου K είναι η μαγνητική ανισοτροπική σταθερά και V είναι ο όγκος νανοσωματιδίων) και η coercivity αυξάνεται καθώς αυξάνεται το μέγεθος των MNPs. Για μεγέθη σωματιδίων πάνω από την κρίσιμη ακτίνα στο καθεστώς πολλών τομέων απαιτείται μικρότερη H_c για να φέρει το μαγνητισμό στο μηδέν και γίνεται ανεξάρτητο από το μέγεθος του όγκου των υλικών (στην Εικόνα 5.1- «Πίνακας»).



Η περαιτέρω μείωση του μεγέθους των νανοσωματιδίων, συνεπάγει σημαντική αύξηση των υπερπαραμαγνητικών ιδιοτήτων. Για τα νανοσωματίδια μικρού μεγέθους (κάτω από ~ 20 nm για το Fe_3O_4), το ύψος του φράγματος ανισοτροπίας αKV γίνεται χαμηλότερο από τη θερμική ενέργεια kT , η οποία είναι επαρκής για να αντιστρέψει τον μαγνητικό προσανατολισμό, αν και δεν αρκεί για να ξεπεραστεί η ενέργεια σύζευξης εναλλαγής spin-spin. Το αποτέλεσμα είναι μια καθαρή μαγνήτιση μηδέν.

Η θερμοκρασία μετάβασης από τα σιδηρομαγνητικά σε υπερπαραμαγνητικά καθεστώτα ονομάζεται θερμοκρασία του φράγματος (blocking temperature). Τα νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου που χρησιμοποιούνται για βιοϊατρικές εφαρμογές είναι αυτά που βρίσκονται στον υπερπαραμαγνητισμό (μεγέθη κάτω των 20 nm) και συχνά υποδεικνύονται ως υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου. Γι αυτά τα νανοσωματίδια, ο μαγνητισμός κορεσμού είναι συνήθως εξαρτώμενος από το μέγεθος. Γενικά, είναι χαμηλότερος από εκείνον του όγκου της ποσότητας του υλικού.

Σε μαγνητικά υλικά, τα στρώματα κοντά στην επιφάνεια είναι συνήθως διαταραγμένα και, ως εκ τούτου, η ενέργεια εναλλαγής spin-spin είναι χαμηλότερη. Αν και αυτό το φαινόμενο είναι αμελητέο στη ποσότητα όγκου των υλικών, λόγω της μείωσης του μεγέθους προς τη ναοκλίμακα, οι επιφανειακές επιδράσεις καθίστανται σχετικές και η μαγνήτιση κορεσμού μειώνεται.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τις μαγνητικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων οξειδίου του σιδήρου και ειδικότερα μειώνουν τη μαγνητική κορεσμού, είναι η παρουσία αλληλεπιδράσεων των μαγνητικών σωματιδίων ^[111] και χημικά ζητήματα λόγω της επιφανειακής οξείδωσης Fe²⁺ σε Fe³⁺ σε οκταεδρικό σχήμα ^[92].

Ο μαγνητίτης Fe₃O₄ είναι ένα ανάμεικτο οξείδιο των Fe²⁺/ Fe³⁺. Έχει τη δομή ενός ανάστροφου σπινέλιου, στο οποίο η κυβική σφαίρα ιόντων οξειδίων φιλοξενεί ιόντα Fe²⁺ σε οκταεδρικές θέσεις (O_h) και ιόντα Fe³⁺ που διαιρούνται κατά το ήμισυ σε (O_h) και μισά σε τετραεδρικές (T_d). Λαμβάνοντας υπόψη τη δομή, η στοιχειομετρία Fe₃O₄ μπορεί να γραφτεί επίσημα ως (Fe³⁺)_{Td}(Fe²⁺, Fe³⁺)_{Oh}O₄. Η επιφανειακή οξείδωση Fe²⁺ σε Fe³⁺ οδηγεί στον σχηματισμό κενών θέσεων O_h στο σίδηρο για αντιστάθμιση του αυξημένου θετικού φορτίου. Η επιφανειακή οξείδωση οδηγεί σε ελαττωματική στοιχειομετρία Fe_{3-δ}O₄ και στη μείωση της μαγνήτισης κορεσμού.

Εάν υπάρχει παραπάνω οξείδωση του μαγνητίτη οδηγεί στο σχηματισμό του γ-Fe₂O₃ μαγκαμίτη που έχει μαγνητισμό κορεσμού ~ 20% χαμηλότερη από αυτή του μαγνητίτη. Ο μαγκαμίτης έχει την ίδια κυβική δομή ανάστροφου σπινέλιου μαγνητίτη και μπορεί να θεωρηθεί ως πλήρως οξειδωμένος μαγνητίτης.

Με τον ίδιο τρόπο το Fe₃O₄, περιέχει κατιόντα Fe³⁺ που χωρίζονται στις θέσεις T_d και O_h της δομής του σπινέλιου, αλλά περιέχει κενές θέσεις (■) στις θέσεις O_h για αντιστάθμιση του αυξημένου φορτίου. Κατά συνέπεια, ο γ-Fe₂O₃ μπορεί να γραφτεί ως ελαττωματικό spinel ■_{0.33}Fe_{2.66}O₄ και λαμβάνοντας υπόψη την κατακράτηση θέσης ως (Fe³⁺)_{Td}(■_{0.33}, Fe³⁺)_{Oh}O₄ ^[108].

Τα ΜΝΣ οξειδίου του σιδήρου έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με διάφορες μεθόδους, οι οποίες περιλαμβάνουν σύνθεση είτε αέριας φάσης, είτε πυρόλυσης με ψεκασμό μέσω της φλόγας, καθώς και υδατικές και μη υδατικές υγρές οδούς, όπως συν-καταβύθιση, υδροθερμική σύνθεση, μικρογαλάκτωμα και θερμική αποσύνθεση. Έχουν επίσης υιοθετηθεί βιολογικές μέθοδοι στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί αναερόβια βακτήρια για την παραγωγή Fe₃O₄.

Επικεντρωνόμαστε στις δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την παραγωγή νανοσωματιδίων Fe₃O₄: η συγκαταβύθιση και η θερμική αποσύνθεση.

Η πιο συνηθισμένη μέθοδος για την παραγωγή ΜΝΣ οξειδίου του σιδήρου είναι η συγκαταβύθιση σε υδατικό διάλυμα. Οι λόγοι της επιτυχίας και της ευρείας χρήσης αυτής της συνθετικής προσέγγισης βασίζονται στα πρακτικά πλεονεκτήματα της, δηλαδή των φιλικών προς το περιβάλλον αντιδράσεων (υδατικών διαλυμάτων), χαμηλού κόστους, υψηλής καθαρότητας, υψηλής απόδοσης και απλών διαδικασιών, οι οποίες δεν απαιτούν επιφανειοδραστικές ουσίες ή ελεγχόμενες επεξεργασίες υψηλής θερμοκρασίας.

Τα οξείδια του σιδήρου ΜΝΣ μπορούν να συντεθούν από ένα διάλυμα Fe⁺³ και Fe²⁺ άλατων σε ένα βασικό διάλυμα:



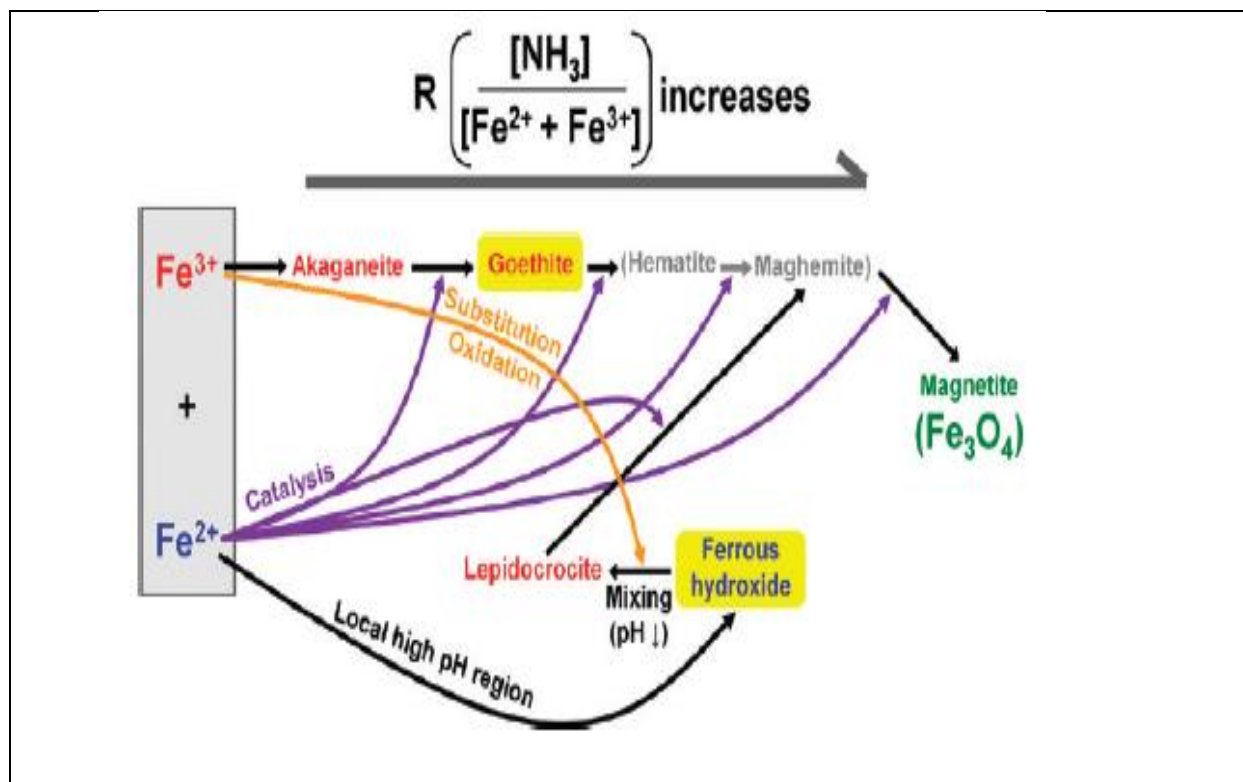
Παρά την απλότητα της διαδικασίας, ένας αυστηρός έλεγχος του μεγέθους και της κατανομής σχήματος ΜΝΣ μπορεί να επιτευχθεί μόνο με ακριβή έλεγχο των διαφόρων παραμέτρων (π.χ. pH, Fe²⁺ και Fe³⁺ πρόδρομων ουσιών, συγκεντρώσεις ειδών, φύση του καταβυθιστικού παράγοντα, και μέσο αντίδρασης). Αρκετές μελέτες διερεύνησαν το ρόλο αυτών των παραμέτρων στην κατανομή μεγέθους, την καθαρότητα και τις μαγνητικές ιδιότητες ^[112], ^[113], ^[114], ^[115], ^[116], ^[117].

Με τη χρήση χλωριδίων τρισθενούς σιδήρου και περίσσειας αμμωνίας (25%) ως παράγοντα καταβύθισης ^[114], ^[112] μπορούν να συνεπάγονται λογικές ομοιομορφίες μεγάλου

μεγέθους με μέσες τιμές νανοσωματιδίων που κυμαίνονται από 12 έως 15 nm. Παρά την ευρεία χρήση αυτής της συνθετικής προσέγγισης και τις πολυάριθμες μελέτες που καταδεικνύουν τις σχέσεις μεταξύ των συνθετικών παραμέτρων και των ιδιοτήτων των υλικών, δεν είναι πλήρως κατανοητό το πλήρες ορθολογικό σχήμα των μηχανισμών που εμπλέκονται στον σχηματισμό Fe_3O_4 .

Ένα εκτεταμένο μοντέλο αντίδρασης της διαδικασίας συγκαταβύθισης έχει προταθεί από τους ^[110]. Σύμφωνα με το μοντέλο, λειτουργούν δύο διαφορετικές οδοί ως συνάρτηση των λειτουργικών συνθηκών. Για αργές προσθήκες του NH_3 ως παράγοντα κατακρήμνισης, ο πυρήνας μαγνητίτη συμβαίνει μέσω του σχηματισμού διαφόρων ενδιάμεσων:

ακαγανίτης → γκαιτίτης (goethite) → (αιματίτης → μαγκαιμίτης) → μαγνητίτης για απότομες προσθήκες της βάσης, τοπικό υψηλό pH που μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μια δεύτερη οδό αντίδρασης για το σχηματισμό μαγνητίτη με διαφορετικά ενδιάμεσα:
υδροξείδιο του σιδήρου → λεπιδοκροκκύτη → (μαγνήτης) → μαγνητίτης.



Εικόνα 5.3 «σχήμα»

Διαδρομές σχηματισμού νανοσωματιδίων μαγνητίτη με μέθοδο συγκαταβύθισης. Οι κύριες ενδιάμεσες φάσεις εμφανίζονται σε κίτρινες (ανοιχτόχρωμες εκτυπώσεις) ^[115].

Οι προτεινόμενες οδοί αντίδρασης συνοψίζονται στην εικόνα 5.3 («σχήμα»). Τα υψηλής ποιότητας ΜΝΣ οξειδίων του σιδήρου, μπορούν να παραχθούν με θερμική αποσύνθεση. Αυτή η προσέγγιση κερδίζει μια αυξανόμενη δημοτικότητα, διότι επιτρέπει την παρασκευή νανοσωματιδίων μαγνητίτη υψηλά μονοδιασπαρμένων με μια πολύ στενή περιοχή κατανομής μεγέθους ^[110]. Βασίζεται στη χρήση πρόδρομων ενώσεων σιδήρου όπως οι καρβονύλες ^[119], ελαϊκά ^[120], κυανού Πρωσίας, σιδηροκένιο, οξύ υδροξείδιο του σιδήρου ^[120] και

ακετυλακετονικά ^[121], οι οποίες αποσυντίθενται σε υψηλές θερμοκρασίες, τυπικά μεταξύ 240 ° C και 320 ° C, σε οργανικούς διαλύτες υψηλής πυκνότητας παρουσία μορίων μακράς αλυσίδας (π.χ. ελαϊκό οξύ και ολιλαμίνη) που δρουν ως επιφανειοδραστικές ουσίες.

Στο αρχικό έργο των Hyeon και άλλοι, ^[119], ένας πρόδρομος πεντακαρβονυλίου του σιδήρου θερμαίνεται στους 320 ° C παρουσία ελαϊκού οξέος που οδηγεί στο σχηματισμό νανοσωματιδίων μαγκαιμίτη ομοιόμορφου μεγέθους, για το σχηματισμού σε 100 ° C ενός συμπλόκου ελαϊκού σιδήρου-οξέος ως ενδιάμεσο της αντίδρασης. Μετά από αυτή την πρωτοποριακή εργασία, πολλά χαρτιά ανέφεραν τη σύνθεση μονοδιεσπαρμένων νανοσωματιδίων ομοιόμορφου μεγέθους, συνήθως στην κλίμακα των 4-20nm, ανάλογα με τις πειραματικές παραμέτρους καθαρού μαγνητίτη ή μαγκαιμίτη ^[110], ^[112], ^[120], ^[121], ^[122]. Ο σχηματισμός κρύσταλλων οξειδίου σιδήρου ομοιόμορφου μεγέθους αποδίδεται συχνά στον σχηματισμό συμπλόκου σιδήρου-ελαϊκού που υιοθετεί επίσης διαφορετικούς πρόδρομους ^[119], που εξελίσσεται σε σύμπλεγμα σιδήρου-οξο-δακτυλίων που δρουν ως μονομερή για σχηματισμό πυρήνων νανοσωματιδίων.

Η θερμική αποσύνθεση υιοθετείται συνήθως για την εργαστηριακή σύνθεση, επειδή συνήθως λαμβάνονται μικρές ποσότητες προϊόντος υψηλής ποιότητας όσον αφορά την καθαρότητα και τον έλεγχο του μεγέθους, αν και ορισμένα έγγραφα αναφέρουν διαδρομές για μεγάλες ποσότητες υλικού ^[120], και σύνθεση σε αντιδραστήρες ροής ^[123] κατάλληλη για παραγωγή μεγάλης κλίμακας.

5.3 Διαδρομές Επεξεργασίας Επιφάνειας για την παρασκευή Πολυλειτουργικών Μαγνητικών Νανοσωματιδίων Fe₃O₄

5.3.1 Εισαγωγή

Η επιτυχής χρήση των ΝΣΜ για βιοϊατρικές εφαρμογές απαιτεί μια λειτουργικοποίηση επιφάνειας ικανή να μεταδώσει τις ακόλουθες ιδιότητες στα ΝΣΜ:

1. κολλοειδής σταθερότητα για την πρόληψη της συσσώρευσης των ΝΣΜ,
2. χημική σταθερότητα, δεδομένου ότι η επίστρωση θα πρέπει να προστατεύει την επιφάνεια των ΝΣΜ από οξείδωση
3. Δεν υπάρχει τοξικότητα και συνεπώς καλή βιοσυμβατότητα.
4. αυξημένο χρόνο κυκλοφορίας "in vivo".
5. θα πρέπει να παρέχει μια κατάλληλη πλατφόρμα για την προσάρτηση ενεργών μορίων για βιοϊατρικές εφαρμογές, δημιουργώντας έτσι ένα πολυλειτουργικό σύστημα.

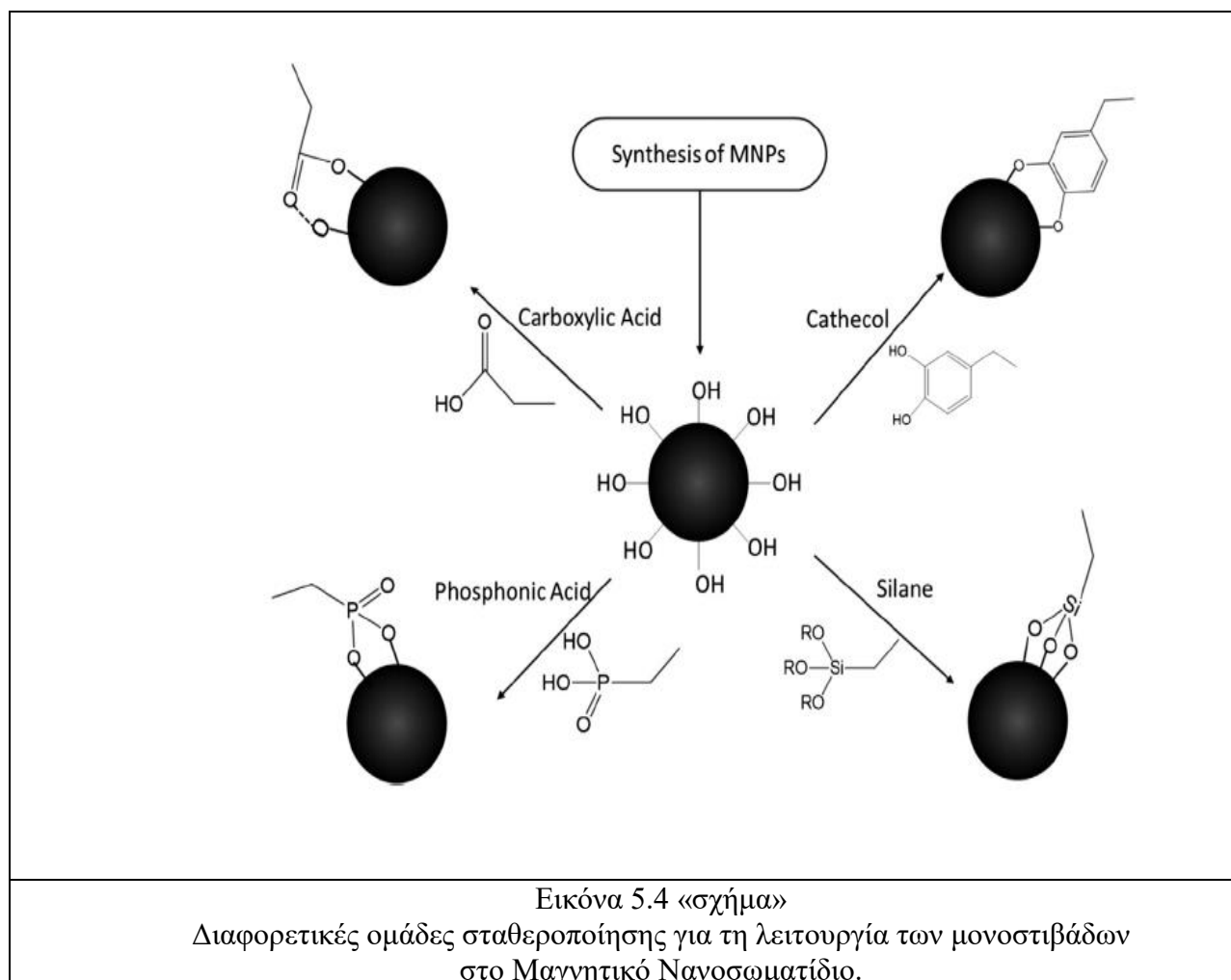
Οι δύο ευρέως υιοθετημένες μέθοδοι για τη λειτουργικότητα των ΝΣΜ είναι επιτόπια επικάλυψη (κατά τη διάρκεια της σύνθεσης) και μετασυνθετική τροποποίηση ^[124], ^[125]. Στην προσέγγιση "επί τόπου", οι πρόδρομοι των ΝΣΜ και των μορίων επικάλυψης προστίθενται στο ίδιο μίγμα αντίδρασης και οι μαγνητικοί πυρήνες που καλλιεργούνται είναι καλυμμένοι από το υλικό επικάλυψης. Στην μετα-συνθετική προσέγγιση, μετά τη σύνθεση του μαγνητικού πυρήνα, ανάλογα με τη συνθετική μέθοδο, η λαμβανόμενη επιφάνεια είναι ελεύθερη ή καλύπτεται από επιφανειοδραστικούς παράγοντες. Τα μόρια επικάλυψης συνδέονται με την επιφάνεια των ΜΝΣ με ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, με ανταλλαγή συνδέτη ή με ομοιοπολικό μόσχευμα.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, έχει αναφερθεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός οδών εξυπηρέτησης και μια λεπτομερής επισκόπηση αυτών των προσεγγίσεων μπορεί να ληφθεί από διάφορες αναθεωρήσεις ^[78], ^[110], ^[122], ^[126], ^[127], ^[128], ^[129], ^[130].

5.3.2 Λειτουργικότητα των μαγνητικών νανοσωματιδίων με μοριακά μονοστιβάδες και πολυμερικά επικαλύματα

Η λειτουργικότητα των νανοσωματιδίων με μοριακές μονοστιβάδες αποτελείται από ένα ομοιοπολικό μόσχευμα μικρών μορίων που φέρουν ειδικές ομάδες, ικανές να στερεοποιηθούν ομοιοπολικά στην επιφάνεια των ΜΝΣ^[131].

Αυτή η προσέγγιση χαρακτηρίζεται συνήθως από την ευκολία της παρασκευής, την απλή χημεία συζεύξεως και ότι τα ΝΣΜ παρουσιάζουν μικρή υδροδυναμική ακτίνα^[132], στην Εικόνα 5.4 («σχήμα»). Επιπλέον, η λειτουργικοποίηση των νανοσωματιδίων με μοριακές μονοστιβάδες, παρέχει μια δεύτερη λειτουργική ομάδα στην επιφάνεια των ΝΣΜ που δρουν συνήθως ως συνδέτης μεταξύ της επιφάνειας και των βιομορίων και / ή των πολυμερών.



5.3.2.α Ομάδα σιλανίου (SilaneGroup)

Η διαδικασία σιλανίωσης βασίζεται στην ομοιοπολική σύνδεση μορίων με βάση σιλανίου (π.χ. 3-αμινοπροπυλοτριμεθοξυσιλάνιο APTES) στην επιφάνεια των ΝΣΜ. Το μόριο σιλανίου, συνήθως ένα οργανοσιλάνιο, έχει την ακόλουθη δομή $F_xSiR_{(4-x)}$, όπου το F είναι μια λειτουργική ομάδα και το R αντιπροσωπεύει μια υδρολύσιμη λειτουργική ομάδα όπως μεθοξύ, αιθοξύ, κλπ. [131].

Οι οργανικές ομάδες υδρολύονται με την παρουσία ύδατος και σε επακόλουθη αντίδραση οι ομάδες σιλανόλης συμπυκνώνονται με μεταλλικές υδροξυλομάδες πάνω στην επιφάνεια των ΜΝΣ για να σχηματίσουν ισχυρούς ομοιοπολικούς δεσμούς Fe-O-Si.

Το κύριο πλεονέκτημα της χρήσης διοξειδίου του πυριτίου ως υλικό επικάλυψης οφείλεται στην άριστη σταθερότητα του σε υδατικά μέσα. Παρολαυτά, οι ομάδες σιλανόλης μπορούν επίσης να αντιδρούν με τον εαυτό τους, σχηματίζοντας έτσι τα ολιγομερή. Ανάλογα με την κινητική των δύο ανταγωνιστικών αντιδράσεων των σιλανόλων και με τις πειραματικές συνθήκες που χρησιμοποιούνται κατά την σιλανίωση, η αποτελεσματικότητα της λειτουργικοποίησης των ΜΝΣ μπορεί να αλλάξει [126]. Ωστόσο, τα αλκοξυσιλάνια έχουν μελετηθεί εκτεταμένα επειδή μπορούν να σχηματίσουν πολύ σταθερά κελύφη πολυσιλοξανίου στην επιφάνεια των ΝΣΜ.

5.3.2.β Κατεχόλη (Catechol)

Η κατεχόλη έχει ανακαλυφθεί ότι συντονίζει πολύ δυνατά την επιφάνεια των ΝΣΜ, σε σύγκριση με τις απλές αλκοόλες [134]. Ο δεσμός κατεχόλης είναι εξαιρετικά σταθερός ως αποτέλεσμα των δεσμών σ-δότη και π-δότη που συμβάλλουν στη συνολική σταθερότητα του (Εικόνα 5.4 «σχήμα»). Σύστημα με σταθερότητα σταθερότητας $K_{stab} = 10^{44,9}$ υπολογισμένο για το οκταεδρικό σύμπλοκο $[Fe(cat)_3]^{3-}$ που σχηματίζεται μεταξύ των Fe^{3+} και 3 διανιοντικών υποκαταστατών κατεχόλης.

Η ντοπαμίνη ήταν το πρώτο μόριο [135], που χρησιμοποιήθηκε για την τροποποίηση επιφανείας ΜΝΣ. Παρ' όλα αυτά, η ντοπαμίνη δεν υιοθετείται εκτενώς, ενώ μια περιοχή μορίων έχει συνδεθεί με την ντοπαμίνη μέσω της χαρακτηριστικής ομάδας αμίνης της και ακινητοποιηθεί σε ΝΣΜ. Αν και έχει πλεονέκτημα, ο δεσμός δεν είναι σταθερός σε νερό και βιολογικά υγρά μετά από μεγάλους χρόνους έκθεσης.

5.3.2.γ Καρβοξυλικό οξύ

Τα καρβοξυλικά οξέα έχουν επίσης ερευνηθεί για την τροποποίηση των ΜΝΣ, καθώς αλληλεπιδρούν με την επιφάνεια σιδήρου μέσω μιας διαδικασίας συντονισμού. Το καρβοξυλικό τμήμα ενεργεί ως ένας προσδέτης για κενές θέσεις συντονισμού των επιφανειακών μεταλλικών ατόμων. Το κιτρικό οξύ (Citric acid), το διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ (dimercaptosuccinic acid) και το 3 αλλυλακετυλακετονικό (3-allylacetylacetonate) έχουν υιοθετηθεί για την τροποποίηση των ΝΣΜ. Αυτά τα οξέα αλληλεπιδρούν με την επιφάνεια συντονίζοντας τα άτομα σιδήρου μέσω ενός ή δύο από τα καρβοξυλικά τμήματα [131].

Παρ' όλα αυτά, η χρήση τους είναι περιορισμένη επειδή ο δεσμός συντονισμού είναι ασθενής και μπορεί να σπάσει αυξάνοντας τη θερμοκρασία ή να εκτοπιστεί από άλλα μόρια προσδέματος.

5.3.2.δ Τα φωσφονικά οξέα

Οργανοφωσφορικά μόρια χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο για τη λειτουργικοποίηση των ΜΝΣ^[133]. Αναφέρθηκε ότι τόσο τα φωσφονικά οξέα όσο και οι εστέρες μπορούν να σταθεροποιηθούν στα ΜΝΣ, αν και ο εμβολιασμός των φωσφονικών οξέων είναι πιο αποτελεσματικός σε σύγκριση με τους εστέρες.

Αυτές οι ομάδες σταθεροποιούν στην επιφάνεια του σιδήρου μέσω του σχηματισμού δεσμών Fe-O-P, συνήθως σε κατάσταση γνωστή ως «bidentate». Αυτός ο δεσμός είναι ισχυρότερος σε σύγκριση με τους δεσμούς των ανάλογων που σχηματίζονται από το καρβοξυλικό οξύ, αντανακλώντας τον υψηλότερο ομοιοπολικό χαρακτήρα των διασυνδετικών δεσμών Fe-O-P σε σύγκριση με τους δεσμούς Fe-O-C. Σε σύγκριση με τη διαδικασία σιλανίωσης, η χρήση φωσφονικών οξέων θα πρέπει να εξασφαλίζει το σχηματισμό καθαρών μοριακών μονοστιβάδων, επειδή οι φωσφονικοί συνδετήρες αντιδρούν μόνο με επιφανειακές υδροξυλομάδες (-OH ομάδες). Δεν μπορούν να αυτοσυμπυκνωθούν με το σχηματισμό δεσμών P-O-P. Τα φωσφονικά οξέα χρησιμοποιήθηκαν για την απόκτηση καθαρών, μικτών^[137], μικτών στρωμάτων^[138] ή δένδρονισμένων^[124], χρήσιμες πλατφόρμες για περαιτέρω συζεύξεις.

Αναφορές υπήρξαν για ένα σύστημα βασισμένο σε δύο φωσφονικά οξέα (10 ενδεκυλφωσφονικό οξύ και αμινοπροπυλφωσφονικό οξύ), έχοντας τελικές ακετυλενικές ομάδες και αμινομάδες κατάλληλες για περαιτέρω αντιδράσεις ορθογώνιας σύζευξης.

5.3.2.ε Πολυμερικές επικαλύψεις

Η λειτουργία των ΜΝΣ με συνθετικά και φυσικά πολυμερή σε σύγκριση με επιφανειοδραστικά ή μικρά μόρια, επιτρέπει την εύκολη εισαγωγή των πολυλειτουργικών ομάδων και τη βελτίωση της κολλοειδούς σταθερότητας. Επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στη φαρμακοκινητική και στη βιοκατανομή των ενεργοποιημένων ΝΣΜ^[127].

Γενικά, βιοπολυμερή όπως οι υδατάνθρακες (δεξτράνη, χιτοζάνη, αλγινικό άλας, αραβινογαλακτάνη), συνθετικά πολυμερή όπως πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG)^[140], πολυβινυλική αλκοόλη (PVA)^[16], πολυ (ακρυλικό οξύ) (PAA), πολυ (μεθυλακρυλικό οξύ) (PMAA), πολυ (γαλακτικό οξύ) (PIA), πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PvP) και πολυαιθυλενοϊμίνη (PEI) ως παράγοντες κατακρημνίσεως που καλύπτουν τα ΜΝΣ κατά τη διάρκεια της σύνθεσης^[122].

Ωστόσο, μια τέτοια προσέγγιση για την σταθεροποίηση πολυμερικών επικαλύψεων προκαλεί μεγάλο μέσο μέγεθος στα ΜΝΣ εντός του διαλύματος και κατά συνέπεια είναι δύσκολο να επιτευχθεί στενή κατανομή επικαλυμμένων σωματιδίων. Η ομοιοπολική σταθεροποίηση είναι μια ευρέως και κοινώς χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την προσκόλληση πολυμερών σε ΜΝΣ. Γι αυτή την προσέγγιση, τα πολυμερή απαιτούν συνήθως μια δραστική τερματική ομάδα να αντιδράσει με μια άλλη λειτουργική ομάδα που εισάγεται στην επιφάνεια.

Για την ομοιοπολική προσάρτηση πολυμερών σε προ-λειτουργικά ΝΣΜ, έχουν αναπτυχθεί πολλές στρατηγικές, οι οποίες περιλαμβάνουν την αντίδραση κυκλοπροσθήκης αλκυνο αζιδίου, σχηματισμό αμιδίου και αμίνης, αντίδραση θειολενίου και φωτοχημεία.

5.4 Βιομηχανική χημεία

Για την απόκτηση πολυλειτουργικών συστημάτων, τα ΝΣΜ πρέπει να κάνουν σύζευξη με βιομόρια ενδιαφέροντος (π.χ. οπτικοί ανιχνευτές απεικόνισης, μοριακοί υποδοχείς, μόρια στόχευσης, πεπτίδια) ικανά να προσδώσουν νέες λειτουργικότητες.

Οι χημικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για τη βιοσυζεύξη μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες: τις φυσικές αλληλεπιδράσεις και την ομοιοπολική εμφύτευση ^[128], ^[130]. Η επιλογή μίας μεθόδου σύζευξης εξαρτάται τόσο από τη φύση των επιφανειών συνδέσμων ΝΣΜ όσο και από τις διαθέσιμες λειτουργικές ομάδες επί του τμήματος στόχου.

5.4.1 Φυσικές αλληλεπιδράσεις

Αυτή η συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνει ηλεκτροστατικές, υδρόφιλες / υδρόφοβες και αλληλεπιδράσεις συγγένειας. Μεταξύ αυτών, οι πιο κοινές αλληλεπιδράσεις συνίστανται ουσιαστικά από την έλξη μεταξύ αντίθετου φορτίου.

Για το φορτίο το pH είναι μια θεμελιώδης παράμετρος, η οποία καθορίζει τη δύναμη της δέσμευσης, εφόσον το pH μπορεί να ενθαρρύνει ή να αποθαρρύνει τη σύνδεση κατιονικών, ανιονικών ή και ουδέτερων ειδών σε αντίθετα φορτισμένα νανοσωματίδια.

Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα σε αυτού του τύπου αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου: την ταχεία σύνδεση, την υψηλή απόδοση και τη μη αναγκαιότητα για ενδιάμεσα στάδια φαρμακευτικής αγωγής.

Αυτή η προσέγγιση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη συναρμολόγηση του πλασμιδικού DNA και για την προσρόφηση υδρόφοβων φαρμάκων στην επιφάνεια των MNP.

5.5 Οργανικά τροποποιημένα μαγνητικά νανοσωματίδια για βιομηχανικές εφαρμογές

Η πολυλειτουργικότητα των οργανικών λειτουργικών ΜΝΣ είναι το κλειδί για την επιτυχία τους σε αρκετές “in vitro” και “in vivo” βιοϊατρικές εφαρμογές που κάνουν τη χρήση τους μία από τις πιο ελπιδοφόρες ερευνητικές περιοχές της νανοϊατρικής.

Τα κύρια πλεονεκτήματα των ΜΝΣ συνδέονται με το μικρό τους μέγεθος, συνήθως μικρότερο από 100 nm, το οποίο καθορίζει ενδιαφέρουσες ιδιότητες όπως υψηλές αναλογίες επιφανειακού όγκου, διαστάσεις συγκρίσιμες με τα βιολογικά αντικείμενα και υψηλή αντιδραστικότητα επιφάνειας. Επιπλέον, οι διανομές στενού μεγέθους, η υψηλή μαγνητική ευαισθησία και η υπερπαραμαγνητική συμπεριφορά αποτελούν πολύτιμες ιδιότητες των ΜΝΣ με βάση το σίδηρο σε βιολογικές εφαρμογές.

Οι πιο συνηθισμένες εφαρμογές των ΜΝΣ, χωρίζονται σε δύο ομάδες: “in vitro” εφαρμογές στις οποίες τα MNPs έχουν σχεδιαστεί κυρίως για βιολογικούς χειρισμούς σε εργαστηριακές ή για συσκευές με chip και “in vivo” εφαρμογές των οποίων ο κύριος στόχος ΜΝΣ είναι η ένεση σε ασθενή για διαγνωστικούς σκοπούς, θεραπευτικές αγωγές ή για ταυτόχρονης διαγνωστικές / θεραπευτικές προσεγγίσεις.

5.5.1 Εφαρμογές in vitro: μαγνητικοί διαχωρισμοί και λειτουργία

Οι μαγνητικές ιδιότητες των ΜΝΣ οξειδίων του σιδήρου βρήκαν σημαντικές εφαρμογές στον διαχωρισμό, την προ-συγκέντρωση αλλά και γενικά τον χειρισμό βιολογικών υλικών όπως οι πρωτεΐνες, το DNA και επίσης τα κύτταρα ^[80]. Η δυνατότητα διαχωρισμού και η συσσώρευση συγκεκριμένων μορίων στόχων από ένα βιολογικό δείγμα είναι ένα κρίσιμο ζήτημα σε πολλές διαγνωστικές διαδικασίες.

Οι τεχνικές διαχωρισμού που βασίζονται σε ΜΝΣ έχουν το πλεονέκτημα, ότι συνδυάζουν τις μαγνητικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων, οι οποίες επιτρέπουν έναν εύκολο, γρήγορο, και αποδοτικό από οικονομικής άποψης διαχωρισμό με τη χρήση ενός εξωτερικού μαγνητικού

πεδίου με ευπροσάρμοστες λειτουργίες επιφάνειας, στις οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικοί προσδέτες, για να δεσμεύσουν τα επιλεγμένα βιομόρια ακόμη και συγκεκριμένων κυττάρων^[141] ^[142].

Η βασική ιδέα του μαγνητικού διαχωρισμού έχει επίσης εφαρμοστεί σε συστήματα υψηλής απόδοσης (εικόνα 5.4)^[143], συμπεριλαμβανομένων των συσκευών μαγνητοφόρησης, οι οποίες συνδυάζουν τις ιδιότητες των ΜΝΣ με τους μικρορευτικούς εξοπλισμούς^[144], ^[145], ^[146]. Οι πιο κοινές εφαρμογές μαγνητικών νανοσωματιδίων:MFH, η οποία είναι μαγνητοφθαλμική υπερθερμία και MRI δηλαδή είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.

Ο εύκολος χειρισμός των βιολογικών μορίων και των κυττάρων που συνδέονται με τα ΜΝΣ έδειξαν μεγάλο ενδιαφέρον για τη χρήση αυτής της προσέγγισης για την ακινητοποίηση του βιολογικού στόχου μιας επιφάνειας, με στόχο την ανάπτυξη βιοαισθητήρων. Οι βιοαισθητήρες με βάση τα ΜΝΣ συνίστανται τυπικά από ΜΝΣ επικαλυμμένα με ένα στρώμα ικανό να δεσμεύει συγκεκριμένα μόρια στόχους και να σταθεροποιείται σε μια στερεή επιφάνεια. Διάφοροι βιοαισθητήρες που χρησιμοποιούν ΜΝΣ ως ακινητοποιητική μήτρα έχουν αναπτυχθεί υιοθετώντας διάφορες οδούς ανίχνευσης όπως είναι η ηλεκτροχημική ανίχνευση^[147] και ανοσοενισχυτική^[110], ^[146]. Αξίζει να αναφερθούμε σε δύο πρόσφατες εφαρμογές στον τομέα αυτό: τον μικροπυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (μικρο-NMR) και τη φασματοσκοπία Raman με ενισχυμένη επιφάνεια (SERS), στην οποία η χρήση ενεργοποιημένων ΝΣΜ, αποτελεί βασικό ζήτημα για την ανάπτυξη συσκευών φροντίδας επόμενης γενιάς.

Η πρώτη εφαρμογή βασίζεται στην αρχή του NMR και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ενός βιολογικού στόχου, όπως βακτηρίων ή κακοηθών κυττάρων που σημειώνονται με ΝΣΜ που λειτουργούν με συγκεκριμένους υποδοχείς. Τα δείγματα μπορούν να αναλυθούν υιοθετώντας φορητά διαγνωστικά συστήματα μαγνητικού συντονισμού. Η δεύτερη εφαρμογή βασίζεται στο φαινόμενο SERS, το οποίο συνίσταται στην ενίσχυση διάφορων τάξεων μεγέθους του σήματος Raman των μορίων όταν απορροφούνται ή συγκολλούνται σε ένα κατάλληλο μεταλλικό υπόστρωμα. Η λειτουργικοποίηση των ΜΝΣ με μεταλλικά στρώματα (χρυσός ή άργυρος) μαζί με την παρουσία ενός ειδικού συνδέτη για την αναγνώριση στόχου, επιτρέπει την παρασκευή άκρως επιλεκτικών και ευαίσθητων συστημάτων για την ανίχνευση κακοηθών κυττάρων με φασματοσκοπία SERS.

Οι αρχές της μαγνητικής βιοδιάσπασης μπορούν να εφαρμοστούν και για θεραπευτικές αγωγές, όπως για την αποτοξίνωση βιολογικών υγρών από μολυσματικούς παράγοντες ή υπερβολές φαρμάκων με χρήση της μαγνητικής αιμοδιάλυσης^[148], ^[149].

5.5.2 Σχεδιασμό νανοσωματιδίων για εφαρμογές in vivo

Ο σχεδιασμός λειτουργικών ΝΣΜ για “in vivo” εφαρμογές απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή επειδή τα νανοσωματίδια πρέπει να συμπεριφέρονται ως ένα φαρμακευτικό κατασκευάσμα σταθερό σε βιολογικά περιβάλλοντα και ως εκ τούτου ικανά να κυκλοφορούν στο σώμα για μεγάλες χρονικές περιόδους χωρίς να βλάπτουν τον ασθενή. Επιπροσθέτως, πρέπει να διαθέτει κατάλληλες λειτουργίες ικανές να αναγνωρίζουν έναν συγκεκριμένο στόχο και να εκτελούν τη λειτουργία του (δηλ. ως παράγοντας αντίθεσης για μαγνητική τομογραφία, θερμικός μεσολαβητής για υπερθερμία ή φορέας για χορήγηση φαρμάκου).

5.6 Βιοσυμβατότητα και διάρκεια ζωής

Για την εκπλήρωση των λειτουργιών τους, τα ΜΝΣ πρέπει να είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να βελτιστοποιούν τη βιοσυμβατότητα, τη σταθερότητα και να μπορούν να διασχίζουν τυπικά βιολογικά εμπόδια.

Σε αυτό το πλαίσιο, τα υπερπαραμαγνητικά οξειδία του σιδήρου έχουν το πλεονέκτημα σε σύγκριση με άλλα είδη νανοσωματιδίων (όπως ευγενή μέταλλα, μαγνητικό κράμα FePt) της εγγενούς εξαιρετικής βιοσυμβατότητάς τους, επειδή το Fe συνήθως επαναχρησιμοποιείται και ανακυκλώνεται από τα κύτταρα χρησιμοποιώντας τις φυσιολογικές διεργασίες του μεταβολισμού του σιδήρου ^[150]. Επιπλέον, χάρη στο περιορισμένο μέγεθος τους (λιγότερο από 100 nm), καταφέρνουν να ξεφύγουν από το ενδοθηλιακό δίκτυο, να διεισδύσουν σε βαθείς ιστούς, να ξεπεράσουν τη μεμβράνη πλάσματος κυττάρων και να φτάσουν σε συγκεκριμένους στόχους. Η βιοσυμβατότητα, καθώς και η διάρκεια ζωής της κυκλοφορίας, μπορούν να βελτιωθούν υιοθετώντας ειδικές επικαλύψεις, όπως PEG, κυκλοδεξτρίνες, δεξτράνες στις μεμβράνες πολυμερών ή μοριακές μονοστιβάδες. Ένα κρίσιμο σημείο είναι η ικανότητα αυτών των επικαλύψεων να αυξήσουν το χρόνο κυκλοφορίας των ΜΝΣ έναντι των αλληλεπιδράσεων με τις πρωτεΐνες του αίματος και τα μακροφάγα ^{[151], [152]}.

Στην πραγματικότητα, η “in vivo” χρήση των ΜΝΣ απαιτεί να ξεπεραστεί το εγγενές σύστημα άμυνας του σώματος, το οποίο προστατεύει το σώμα από ξένες οντότητες, συμπεριλαμβανομένων των ναρκωτικών και των ΜΝΣ. Κατά την ενδοαγγειακή χορήγηση, τα νανοσωματίδια μπορούν να υποστούν είτε συσσωμάτωση λόγω της υψηλής ιοντικής ισχύος και της ετερογενούς σύνθεσης του αίματος είτε της μη εξειδικευμένης δέσμευσης λόγω αλληλεπιδράσεων με πρωτεΐνες του αίματος, το μονοπύρηνιο σύστημα φαγοκυττάρων και τα μη στοχευόμενα κύτταρα. Η κατανόηση, η μελέτη και ο χαρακτηρισμός όλων αυτών των αλληλεπιδράσεων δεν είναι εύκολες επειδή το βιολογικό περιβάλλον, όπως μπορεί να είναι το πλάσμα αίματος, είναι ένα δυναμικό και ανοιχτό σύστημα στο οποίο τα κύτταρα χύνουν διάφορα προϊόντα ανάλογα με την μεταβολική τους κατάσταση ^[153].

Μελέτες in vivo έδειξαν ότι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, τα ΜΝΣ μπορούν να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία λόγω της οψωνινοποίησης και της αναγνώρισης από το μονοπύρηνιο σύστημα φαγοκυττάρων, που συσσωρεύονται κυρίως στο ήπαρ και τη σπλήνα ^[153] ^[154] ^[155].

Γενικά, τα μικρότερα ΝΣ υπόκεινται σε ταχεία νεφρική απέκκριση, ενώ τα μεγαλύτερα εμφανίζουν πρόσληψη από το ήπαρ, τον σπλήνα και τον μυελό των οστών. Επίσης στην καρδιά και τον εγκέφαλο, ανιχνεύθηκαν αυξημένα επίπεδα σιδήρου αλλά σε πολύ μικρότερες ποσότητες σε σύγκριση με το ήπαρ και τον σπλήνα. Με βάση τη βιοαποικοδομησιμότητα και το μέγεθος, ένα μέρος των ΝΣ που εισάγονται στα λυσοσωμικά κυστίδια των κυττάρων Kupffer μπορεί να εδραιωθεί στη χολή και να εκκενωθεί στα κόπρανα. Άλλα ΝΣ θα φιλτραριστούν από τα νεφρά και θα εξαλειφθούν στα ούρα.

Αξιοσημείωτο είναι ότι τα δεδομένα “in vivo” τοξικότητας σε ΜΝΣ δεν έδειξαν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρήσης τους όταν χορηγούνται σε κλινικά επαρκείς συγκεντρώσεις μέσω κατάλληλων οδών. Πολλές αναφορές έδειξαν ότι ο σίδηρος συσσωρεύεται στους ιστούς, αλλά με ασήμαντες ιστολογικές μεταβολές στα ζωτικά όργανα, δείχνοντας την ασφάλεια των υιοθετημένων σκευασμάτων ^[157] ^[158].

5.7 Κατεύθυνση μαγνητικών νανοσωματιδίων

Εκτός από τη βελτίωση της διάρκειας ζωής της κυκλοφορίας, οι επικαλύψεις παίζουν επίσης έναν ειδικό λειτουργικό ρόλο καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ευνοήσουν την

στοχευμένη παροχή με τη θέση των σωματιδίων σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Στην πραγματικότητα, τα τροποποιημένα νανοσωματίδια με κατάλληλα μόρια στόχευσης (όπως το φολικό οξύ, η γαλακτόζη και τα μικρά πεπτίδια) αναλαμβάνουν βασικό ρόλο στη νανοϊατρική επειδή μπορούν να μεταφέρουν και να παραδώσουν παραγωγικά ανιχνευτές απεικόνισης, θεραπευτικά μόρια ή βιολογικά υλικά για να στοχεύσουν, συγκεκριμένο όργανο, ιστό ή ανεξάρτητα από το βασικό κύτταρο.

Για να βελτιωθεί η συγκεκριμένη στόχευση και να περιοριστεί η μη ειδική δέσμευση που μειώνει την απόδοση του συστήματος και θέτει σε κίνδυνο τον υγιή ιστό, τα ΜΝΣ μπορούν να κατασκευαστούν για να επιτύχουν την επιλεκτικότητα μέσω τριών μεθόδων: παθητική, ενεργή και μαγνητική στόχευση ^[130], ^[159].

Η "παθητική στόχευση" του φορέα και του φαρμάκου που συνδέεται με αυτό είναι δυνατή λόγω των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του κατασκευάσματος, όπως το μέγεθος, η υδροφιλικότητα και το επιφανειακό φορτίο, αλλά κυρίως χάρη στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ασθένειας. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των όγκων, το αγγειακό ενδοθήλιο παρουσιάζει διάφορες μεταβολές σε σύγκριση με τις φυσιολογικές συνθήκες. Πράγματι, παρατηρείται ένας μεγάλος αριθμός πολλαπλασιαστικών κυττάρων, μια μείωση των περικυττάρων και ένας ανώμαλος σχηματισμός της αγγειακής βασικής μεμβράνης, που υποδηλώνει την παρουσία διακυτταρικών ανοιγμάτων που μπορούν να φθάσουν σε 2μm πλάτους.

Επίσης, στους ιστούς του καρκίνου, υπάρχει συχνά μια σοβαρή βλάβη στα λεμφικά αγγεία, η οποία επιτρέπει μια μεγάλη συσσώρευση των μεταφερόμενων μορίων στα διάκενα του όγκου. Αυτή η συγκεκριμένη ιδέα, που ονομάζεται "εφέ EPR" (ενισχυμένη διείσδυση και συγκράτηση), εξηγεί πώς τα ΝΣ μπορούν να εισέλθουν παθητικά στον όγκο μέσω των αγγείων που το υποστηρίζουν, απελευθερώνοντας τα ενθυλακωμένα μόρια μόνο στην επιθυμητή θέση (Εικόνα 5.5 Α). Η "ενεργός στόχευση" επιτυγχάνεται με τη δέσμευση μορίων στα ΝΣ, τα οποία προσδίδουν εξειδίκευση στα καρκινικά κύτταρα (Εικόνα 5.5Β). Η ενεργός αντιμετώπιση των φαρμάκων είναι μία από τις πιο ενδιαφέρουσες προσεγγίσεις για την απόκτηση αποτελεσματικών θεραπευτικών συστημάτων, ειδικά για αντικαρκινικές εφαρμογές.

Τα συστήματα που κατευθύνονται σε θέση λαμβάνονται με την ενσωμάτωση στο φορέα μορίων ικανών να αναγνωρίζουν συγκεκριμένους κυτταρικούς υποδοχείς. Το φολικό οξύ, η γαλακτόζη και τα μικρά πεπτίδια είναι μερικά παραδείγματα μορίων που έχουν μελετηθεί εκτενώς για την πραγματοποίηση της ενεργού στόχευσης. Το υψηλό επίπεδο αυτών των προσδεμάτων για τους βιολογικούς υποδοχείς, κυρίως των μεμβρανών, επιτρέπει μια επιλεκτική βιοκατανομή των ΝΣ και σε ορισμένες περιπτώσεις προωθεί την κυτταρική εσωτερικοποίησή τους.

Τα ενδιαφέροντα αποτελέσματα έχουν ληφθεί χρησιμοποιώντας συνδέτες που κινούνται μέσα στο κύτταρο μετά την αναγνώριση με τους υποδοχείς της μεμβράνης, όπως οι υποδοχείς του φολικού οξέος, οι οποίοι καταλήγουν να υπερεκφράζονται σε κύτταρα όγκου ^[160]. Με αυτό τον τρόπο, το σύστημα διεισδύει στο κύτταρο με ένα φορτίο του φαρμάκου. Η ενεργός στόχευση, εκτός από την προώθηση της συσσώρευσης συγκεκριμένης θέσης στον ιστό στόχο και της μείωσης της κατανομής και της συστηματικής τοξικότητας ^[161], επιτρέπει συχνά την στρατήγηση της εγγενούς ή επίκτητης πολυανθεκτικής ανοχής.

Η δυνατότητα ενεργού στόχευσης για μια επιλεκτική βιοκατανομή των ΜΝΣ βασίζεται στην παρουσία χαρακτηριστικών υποδοχέων στα κύτταρα-στόχους. Ως παράδειγμα, στην περίπτωση του καρκίνου, τα κύτταρα σε μεταστάσεις έχουν πολύ υψηλή μεταβολική δραστηριότητα, πράγμα που απαιτεί άφθονα φυσιολογικά υποστρώματα και μόρια στην κανονιστική δράση. Αυτό απαιτεί πολλούς ζωτικούς παράγοντες, οι οποίοι γενικά μεταφέρονται

εντός του κυττάρου σύμφωνα με έναν μηχανισμό ενδοκυττάρωσης με τη μεσολάβηση εξειδικευμένου υποδοχέα.

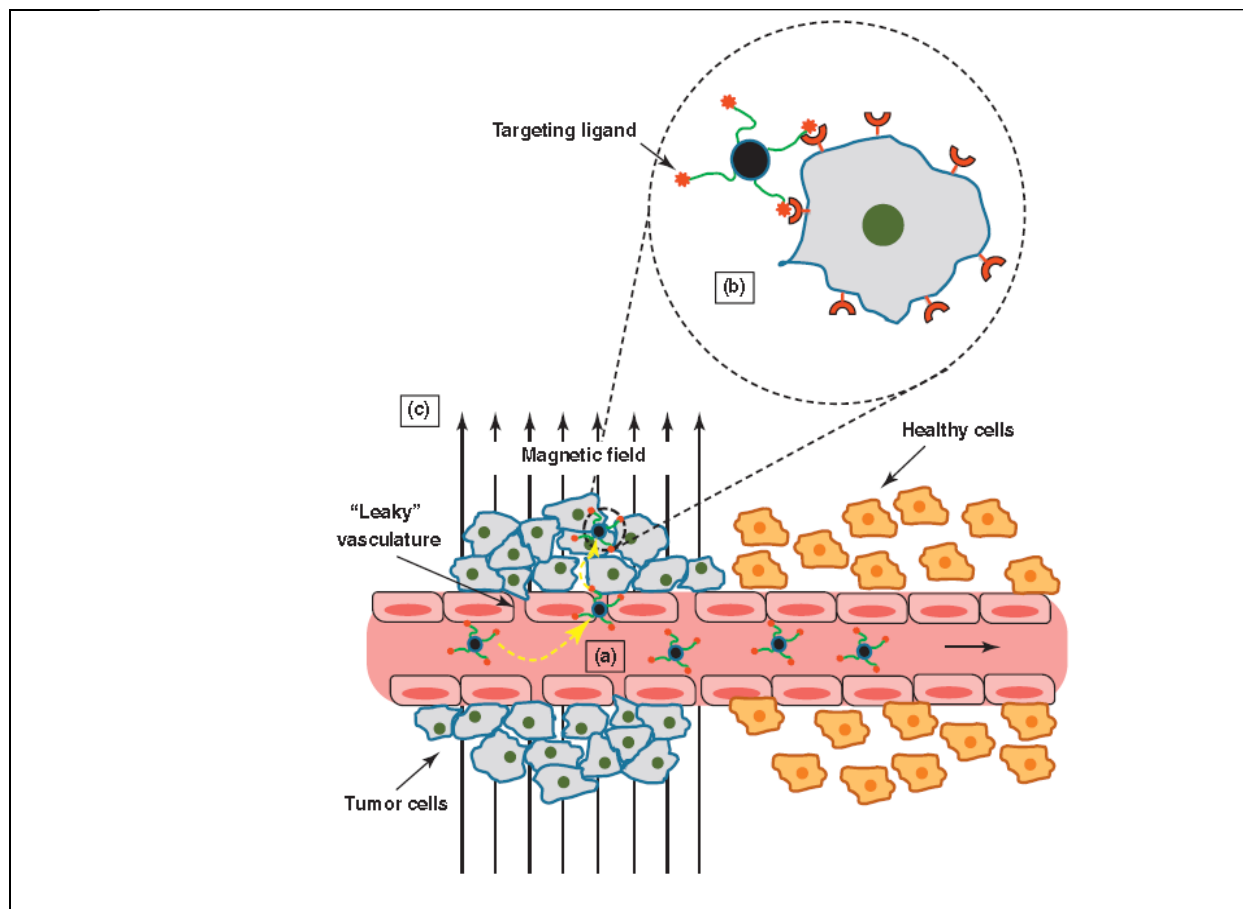
Ως αποτέλεσμα, υπάρχει υπερέκφραση δεκτών σε ιστό όγκου και αυτή είναι η βασική διαφορά που μπορεί να αξιοποιηθεί για να επιτευχθεί ενεργή αντικαρκινική στόχευση. Τα ελεύθερα και καθοδηγούμενα από τον μεταφορέα φάρμακα έρχονται με διαφορετικό τρόπο στο κύτταρο: τα ελεύθερα φάρμακα διεισδύουν συνήθως διαμέσου της διαμεμβρανικής μεταφοράς (διάχυση) ή της μη ειδικής πρόσληψης μέσω της μεταφοράς των ποντικοκυττάρων, ενώ η εσωτερίκευση των συστημάτων του φορέα φαρμάκων συχνά σχετίζεται με τον μηχανισμό των υποδοχέων (ειδικότερα, με ενεργή στόχευση). Γενικά, είναι δυνατοί τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί εσωτερίκευσης με ποντικοκυττάρωση: 1. στην υγρή φάση. 2. με προσρόφηση. 3. μεσολαβούμενη από τους υποδοχείς σε ποντικοκυττάρωση (ερέθισμα για τον σχηματισμό λυσοσωμάτων) υγρής φάσης (μη ειδική), δεν δημιουργείται αλληλεπίδραση με τη μεμβράνη πλάσματος και η συγκέντρωση του προϊόντος προσθήκης στο εξωκυτταρικό υγρό καθορίζει την ταχύτητα της διαδικασίας.

Η ποντικοκυττάρωση με προσρόφηση συμβαίνει σε απόκριση σε μη ειδικές αλληλεπιδράσεις με τη μεμβράνη, λόγω της παρουσίας υδρόφοβων ομάδων ή θετικών φορτίων στην επιφάνεια του συζυγούς. Ο μηχανισμός της ενδοκυττάρωσης με τη μεσολάβηση εξειδικευμένου υποδοχέα είναι ένας ενδοκυτταρικός μηχανισμός στον οποίο εσωτερικά ενσωματώνονται συγκεκριμένα μόρια στο κύτταρο. Η ειδικότητα είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης υποδοχέα συνδέτη. Με τον τρόπο αυτό, το συζυγές αναγνωρίζεται μόνο από τα κύτταρα στόχους και ενδοκυττοποιείται. Η υγρή φάση και η προσρόφηση της ποντικοκυττάρωση αρχίζουν με την διόγκωση της μεμβράνης του πλάσματος και τον σχηματισμό κυστιδίων που περιέχουν τις ουσίες που υπάρχουν στο εξωκυτταρικό υγρό ή κοντά στην μεμβράνη.

Αυτά τα κυστίδια μεταφέρονται στο ενδοσωμικό διαμέρισμα, όπου το ελαφρώς όξινο pH (pH ~ 6) μπορεί να επιτρέψει μια πρώτη απελευθέρωση του φαρμάκου για το σπάσιμο των δεσμών ευαίσθητων σε αυτό το περιβάλλον. Ακολουθώντας τις ασφάλειες του ενδοσώματος με ένα πρωτεΐνιο λυσοσωμικό για να δώσουν ένα δευτερογενές λυσοσώμα, όπου το πιο όξινο περιβάλλον (pH 4.5-5.5) και η παρουσία πολυάριθμων ενζύμων ικανών να διασπάσουν τους ομοιοπολικούς δεσμούς προκαλούν την αποσύνδεση του φαρμάκου από τον φορέα.

Το ελεύθερο φάρμακο, σε αντίθεση με το φορτισμένο με φάρμακο ΝΣ, μπορεί στη συνέχεια να διαχέεται μέσω της λυσοσωμικής μεμβράνης, να περνάει στο κυτταρόπλασμα και να ασκεί τη φαρμακολογική του δράση. Στην περίπτωση της μεσολαβούμενης από υποδοχέα ποντικοκυττάρωση, κατάλληλες ομάδες που υπάρχουν στο προϊόν ή στον φορέα αναγνωρίζονται από κυτταρικούς υποδοχείς οι οποίοι βρίσκονται σε κοιλότητες επικαλυμμένα με clathrin και συνδέονται με διόγκωση της μεμβράνης. Αυτό σχηματίζει ένα πρωτογενές ενδοσώμα, το οποίο στη συνέχεια χάνει την επικάλυψη του clathrin για να δώσει το διαμέρισμα για την αποσύνδεση των υποδοχέα και συνδέτη, όπου υπάρχει ένας διαχωρισμός των προσδεμάτων από τους υποδοχείς που μόλις απελευθερωθούν θα επιστρέψουν στην επιφάνεια. Τυπικά μόρια στόχευσης που χρησιμοποιούνται με τα ΜΝΣ συνοψίζεται στην εικόνα 5.3) ^[118].

Εκτός από την επιφανειακή μηχανική, τα ΜΝΣ μπορούν επίσης να κατευθυνθούν από τη χρήση εξωτερικών μαγνητικών πεδίων ^{[162], [163]}, ειδικότερα υιοθετώντας υψηλά μαγνητικά πεδία με υψηλές κλίσεις ^{[164], [165], [166], [167]}. Αυτή η προσέγγιση είναι συνήθως πιο αποτελεσματική για τους ιστούς στόχους που βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια του σώματος επειδή η ισχύς του μαγνητικού πεδίου μειώνεται για βαθιές περιοχές.



Εικόνα 5.5

Εννοιολογική αναπαράσταση των μεθόδων στόχευσης όγκων μαγνητικών νανοσωματιδίων.

(Α) Παθητική στόχευση: ενισχυμένη επίδραση διείσδυσης και συγκράτησης.

(Β) Ενεργός στόχευση.

(Γ) Μαγνητική στόχευση.

Σημείωση: κάθε μορφή στόχευσης μπορεί να εφαρμοστεί ταυτόχρονα στους άλλους, ανάλογα με τη συγκεκριμένη στρατηγική που χρησιμοποιείται ^[159].

5.8 Βιολογικά εμπόδια

Σε πολλές περιπτώσεις, τα ΜΝΣ πρέπει να ξεπεράσουν ορισμένα ανατομικά εμπόδια για να φτάσουν στους συγκεκριμένους ιστούς-στόχους τους. Ένα παράδειγμα είναι ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός που παίζει μια λειτουργία "φίλτρου" για να αποτρέψει τα επιβλαβή στοιχεία να φτάσουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι μια πολυλειτουργική σε μορφήμονάδα ικανή να απομονώσει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τον νευρικό ιστό από το διαμέρισμα αίματος ρυθμίζοντας ενεργά και επιλεκτικά την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ των κυττάρων, του αίματος και του εγκεφαλικού παρεγχύματος καθώς και μεταξύ αίματος και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Επίσης, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός έχει το καθήκον να διατηρεί τη λεπτή χημική και φυσική ομοιοστάση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός σχηματίζεται ανατομικά από το ενδοθήλιο του τριχοειδούς εγκεφάλου και τα περιαγγειακά ακραία πόδια των αστροκυττάρων. Τα τριχοειδή αγγεία του εγκεφάλου διαφέρουν ανατομικά από εκείνα των συστηματικών περιφερικών τριχοειδών, επειδή αποτελούνται από ενδοθηλιακά κύτταρα εξοπλισμένα με σφιχτά σημεία που εμποδίζουν την ελεύθερη διάχυση διαλελυμένων ουσιών, περυκτών και συσταλτικών κυττάρων που διαχωρίζονται από τη βασική μεμβράνη. Η παρουσία αυτών των στενών διασταυρώσεων είναι κρίσιμη από λειτουργική άποψη, διότι περιορίζει επιλεκτικά τη διαμετακόμιση ουσιών από το διαμέρισμα του αίματος (περιφερικό ή συστηματικό) σε αυτό του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του εγκεφάλου (ενδορραχιαία).

Ένα άλλο χαρακτηριστικό εμπόδιο είναι το φράγμα αμφιβληστροειδούς αίματος, το οποίο έχει δομή και λειτουργία σχεδόν εξ ολοκλήρου συγκρίσιμες με εκείνες της αντίστοιχης δομής αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ο χαρακτήρας "εμπόδιο", χαρακτηριστικός του εγκεφάλου και του μικρο-καψαρίου του αμφιβληστροειδούς, μπορεί να αποδοθεί κυρίως στην ιδιόμορφη δομή του ενδοθηλίου που περιβάλλει τον αυλό.

Σε αντίθεση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα άλλων περιοχών ιστών, συγκολλούνται με συνεχείς στενούς συνδέσμους που σφραγίζουν τους ενδοκυτταρικούς χώρους, δίνοντας στο ενδοθήλιο πολύ υψηλή ηλεκτρική αντίσταση και εμποδίζοντας την παρακυτταρική διέλευση ιόντων και άλλων διαλυμένων ουσιών.

Οι μειωμένες διαστάσεις καθώς και η σύνθεση και η δομή των νανοσωματιδίων τους επιτρέπουν να διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και για το λόγο αυτό αποτελούν ελπίδα για τη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών παθήσεων και των παθολογιών του καρκίνου που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα ΜΝΣ μπορούν να διαδραματίσουν διαγνωστικό / θεραπευτικό ρόλο λόγω των μαγνητικών τους ιδιοτήτων και επειδή αποτελούν ένα αποτελεσματικό όχημα για δραστικά μόρια, καθώς είναι ικανά να μεσολαβούν στη μεταφορά πρωτεϊνών, DNA, αντιβιοτικών και εμβολίων μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Μέχρι σήμερα, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα νανοσωματίδια είναι σε θέση να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν είναι πλήρως κατανοητός και έχουν προχωρήσει αρκετές υποθέσεις. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η ικανότητα αυτή εξαρτάται από το μέγεθος, τη σύνθεση, τη δομή και τον τρόπο με τον οποίο έχουν σχεδιαστεί. Οι ευνοϊκές συνθήκες των ΝΣ-συνδεδεμένων φαρμάκων έναντι των ελεύθερων φαρμάκων μπορεί να σχετίζονται με την αυξημένη διάδοσή τους στο αίμα.

Ο μεγάλος χρόνος παραμονής στο αίμα των ΝΣ-συνδεδεμένων φαρμάκων ενισχύει την ικανότητά τους να επικοινωνούν με συγκεκριμένους μεταφορείς ή υποδοχείς στην πλευρική πλευρά των ενδοθηλιακών κυττάρων αιματοεγκεφαλικού φραγμού και συνεπώς να διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Μεταξύ των δυνατών μονοπατιών διασταύρωσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που είναι προσβάσιμα σε ΜΝΣ, φαίνεται ότι το παραδειγματικό μεταφορικό σύστημα είναι το πιο αποτελεσματικό σύστημα μεταφοράς. Μετά το μεταφορικό σύστημα, που συμβαίνει στην πλευρά του αυλού του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τα ΜΝΣ περνούν από το κυτόπλασμα του ενδοθηλιακού κυττάρου και τελικά εξωκυττάρωνται στο ενδοθήλιο του τριχοειδούς εγκεφάλου.

Επιπλέον, η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μέσω κοντινών ενδοθηλιακών κυττάρων (στενές διασταυρώσεις) είναι γνωστό ότι αυξάνεται όταν παρατηρείται αύξηση της θερμοκρασίας (38-39 ° C) ^[68], ^[169]. Στη συνέχεια, η άμεση ζέση που διαδίδεται από

τα ΜΝΣ υπό την επίδραση ενός χαμηλού πεδίου ραδιοσυχνότητας μπορεί να επεκτείνει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού χωρίς να ενοχλεί άλλα εγκεφαλικά κύτταρα.

5.9 Από τη διαγνωστική σε θεραπευτικές εφαρμογές

5.9.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, τα ΜΝΣ έχουν προσελκύσει μεγάλη προσοχή στην πιθανή χρήση τους για “in vivo” διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές, μεταξύ των οποίων οι πιο συνηθισμένες είναι η MRI, εστιασμένη και ελεγχόμενη «χορήγηση φαρμάκου» και τοπική υπερθερμία ως θεραπεία καρκίνου.

Τα ΜΝΣ θα μπορούσαν να επιτρέψουν σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές λειτουργίες για τη βελτίωση της απόκρισης βλαστοκυττάρων που οδήγησε στον εντοπισμό / μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση με μαγνητικά ερεθίσματα και / ή με ακριβή χωροχρονική απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων. Ένα μαγνητικό σύστημα μπορεί επίσης να επιτρέπει την απομακρυσμένη ενεργοποίηση, δηλαδή την εφαρμογή τηλε-ελεγχόμενου μαγνητικού ερεθίσματος για την αύξηση της διαδικασίας αναγέννησης ιστού.

Τα διαγνωστικά μοτίβα μπορούν να βασίζονται είτε στις μαγνητικές ιδιότητες των ΜΝΣ που χρησιμοποιούνται ως παράγοντες αντίθεσης στη MRI για να αυξήσουν την αντίθεση της εικόνας είτε μπορούν να επιτευχθούν με την επισήμανση των ΜΝΣ με ειδικούς διαγνωστικούς ανιχνευτές για απεικόνιση οπτικών ή ραδιονουκλεϊδίων (όπως η τοπογραφία εκπομπής ποζιτρονίων [PET] (ένεση, εμφύτευση και ούτω καθεξής) στο σώμα και μπορούν να κυκλοφορούν ελεύθερα στην ενδιαφέρουσα θέση, όπου συνδέονται ή εσωτερικοποιούνται από τον κυτταρικό τύπο ή τον ιστό ενδιαφέροντος. Αυτή η προσέγγιση θα οδηγούσε σε ένα ευρύ φάσμα ελάχιστα επεμβατικών διαγνωστικών εργαλείων που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε πολύ συγκεκριμένους στόχους.

Τα λειτουργικά ΜΝΣ είναι κατάλληλα για τη στήριξη προηγμένων διαγνωστικών εργαλείων απεικόνισης επειδή συνδυάζουν εύκολα τις μαγνητικές ιδιότητες του πυρήνα με κατάλληλη λειτουργικότητα επιφάνειας επιτρέποντας έτσι τουλάχιστον τεχνικές διαστάσεις απεικόνισης, όπως η οπτική MRI, η PET-MRI ή η CT-MRI CT = αξονική τομογραφία) ανάλογα με τον ανιχνευτή που είναι αγκυρωμένος στην επιφάνεια ΜΝΡ. Αυτή η πολυτροπική προσέγγιση αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη διαγνωστική μέθοδο και λεπτομέρειες σχετικά με τη χρήση των ΜΝΣ ως ανιχνευτές απεικόνισης μπορούν να βρεθούν σε διάφορες ανασκοπήσεις ^{[77], [175], [170], [171]}.

Επιπλέον, η ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων έναντι της θερμοκρασίας και η εγγενής ιδιότητα των ΜΝΣ που δρουν ως τοπικοί θερμαντήρες όταν υποβάλλονται σε ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο άνοιξαν το δρόμο για τη χρήση αυτών των συστημάτων για θεραπείες που βασίζονται στη μαγνητική θερμική επεξεργασία κυττάρων όγκου ^{[162], [161], [163], [164]}.

Τα λειτουργικά ΜΝΣ μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να αλληλεπιδράσουν με τους συγκεκριμένους υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη για να βελτιώσουν την κυτταρική πρόσληψη και / ή να περάσουν από βιολογικά εμπόδια και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μεταφορά φαρμάκων ^{[172], [173], [174]}.

Ένα παράδειγμα σχεδιασμένων πολυλειτουργικών συστημάτων για τη μεταφορά φαρμάκων εντός του κυτταρικού μέσου είναι ένα ΝΣΜ οξειδίου του σιδήρου (Fe₃O₄) επικαλυμμένο με πολυαιθυλενογλυκόλη για να προσδώσει βιοσυμβατότητα και καλή διάρκεια

ζωής κυκλοφορίας, φολικό οξύ για να προάγει ενδοκυττάρωση που προκαλείται από υποδοχέα σε κύτταρα όγκου που υπερεκφράζουν τον υποδοχέα αυτής της βιταμίνης, ανάλυση, και, τέλος, με τετραφωσφονικό cavitand ικανό για αναστρέψιμη σύνδεση συγκεκριμένων φαρμάκων. Αυτό το cavitand, ενεργώντας ως αληθινές "μοριακές παγίδες", αναγνωρίζει επιλεκτικά μόρια που φέρουν N-μεθυλιωμένη ομάδα, η οποία υπάρχει σε διάφορες βιολογικά δραστικές ενώσεις όπως το αντικαρκινικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος, της προκαρβαζίνης. Αυτό το φάρμακο δρα ως παράγοντας αλκυλίωσης που εμποδίζει τη μίτωση και στη συνέχεια τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Το προαναφερθέν σύστημα αποδείχθηκε ικανό να δρα ως φορέας του φαρμάκου προκαρβαζίνης σε κύτταρα LoVo ^[138].

Διαφορετικές επικαλύψεις έχουν αποδειχθεί χρήσιμες για τη βελτίωση της διείσδυσης στοναματοεγκεφαλικό φραγμό. Τα ΝΣΜ που είναι επικαλυμμένα με ενδογενείς υποκαταστάτες όπως η τρανσφερίνη και η λακτοφερίνη, ο υποδοχέας λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας και η ινσουλίνη έχουν δείξει μέσω "in vitro" και "in vivo" πειράματα την αποτελεσματικότητά τους στην προώθηση της διείσδυσης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ^[178], ^[18].

Τέλος, ένα βασικό πλεονέκτημα των ΜΝΣ είναι ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για απεικόνιση διαγνωστικών μεθόδων (μαγνητική απεικόνιση και προσεγγίσεις απεικόνισης δύο φορές) και ταυτόχρονα για θεραπεία, καθώς με τη δράση ενός εξωτερικού εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου μπορούν να προκαλέσουν τοπική υπερθερμία ή / και ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμάκων που είναι αγκυρωμένοι με θερμοευαίσθητους δεσμούς.

Τα συστήματα για τη διάγνωση, για τη στοχοθετημένη απελευθέρωση φαρμάκων και την αναγεννητική ιατρική είναι σε θέση να δημιουργήσουν περισσότερες διαδικασίες ταυτόχρονα προσφέροντας τη δυνατότητα συνδυασμού της διαγνωστικής λειτουργίας με το συγκεκριμένο θεραπευτικό ή αντιστρόφως, προκαλώντας έτσι τρόπο για ένα νέο υπόδειγμα θεραπείας που ονομάζεται το ρομαντικό. Η δυνατότητα συνδυασμού της διαγνωστικής εφαρμογής με το θεραπευτικό μπορεί να είναι σε θέση να παρέχει συγκεκριμένα πρωτόκολλα θεραπείας για τους ασθενείς, και στη συνέχεια καλύτερη πρόγνωση.

Οι προκλητικές δυνατότητες των ενεργοποιημένων ΜΝΡ ως θεραπευτικών εργαλείων ικανών να εκτελούν διαγνωστικές διαγνωστικές απεικονίσεις και ταυτόχρονες και ειδικές θεραπευτικές αγωγές (ΜΦΗ και / ή ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκου) έχουν συζητηθεί σε αρκετές ανασκοπήσεις ^[175], ^[177], ^[180], ^[181].

5.9.2 Μαγνητικά νανοσωματίδια για τη θεραπεία καρκινικών κυττάρων

Οι θεραπευτικές δυνατότητες των ΝΣΜ έχουν αξιοποιηθεί καλύτερα στην ανάπτυξη προηγμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων κατά του καρκίνου ^[182], ^[189]. Ο καρκίνος από το 2014 είναι επίσημα η πρώτη αιτία θανάτου σε 22 αμερικανικές χώρες και είναι η κύρια αιτία θανάτου στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες.

Η υπέρβαση της καρδιαγγειακής νόσου, η οποία κρατούσε εδώ και δεκαετίες αυτό το ρεκόρ, ανακοινώθηκε πρόσφατα από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Τα προγράμματα διαλογής που σχετίζονται με πιο προηγμένες διαγνωστικές τεχνικές επιτρέπουν την ανίχνευση όγκων σε πρώιμα στάδια, τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με χειρουργική απομάκρυνση. Σε άλλες περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση συνοδεύεται ή αντικαθίσταται από ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή συνδυασμό αυτών. Και οι δύο θεραπείες χαρακτηρίζονται από υψηλή τοξικότητα.

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, στην πραγματικότητα, όχι μόνο δρουν σε καρκινικά κύτταρα αλλά και βλάβες σε υγιή κύτταρα που προκαλούν περιορισμούς της μέγιστης ανεκτής

δόσης και, ως εκ τούτου, περιορίζουν τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται είναι διαφορετικές ^[183].

- Ανάπτυξη νέων αντινεοπλασματικών παραγόντων που επιλέγονται μέσω διεξοδικής διαδικασίας διαλογής φυσικών ή συνθετικών ενώσεων και πιο πρόσφατα μέσω της συνδυαστικής χημείας που εντοπίζει τα φάρμακα χάρη στην ανακάλυψη νέων στόχων ως αποτέλεσμα μιας ευρύτερης κατανόησης της μοριακής βάσης του καρκίνου.

- Προσδιορισμός νέων στόχων για χημειοθεραπεία, όπως ο μηχανισμός της απόπτωσης, η μεταγωγή σήματος, η αγγειοποίηση του όγκου και η αγγειογένεση ^[184].

- Ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας και των αντι-νοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων ^[185], για την εισαγωγή "εμβολίων κατά του καρκίνου" ή ενζύμων που μπορούν να ενεργοποιήσουν ένα αντικαρκινικό προφάρμακο.

- Βελτίωση των συστημάτων μεταφοράς και μεταφοράς φαρμάκων. Με τις ανακαλύψεις νέων αντικαρκινικών παραγόντων, οι πιθανότητες ανάκτησης είναι ήδη αυξημένες, αλλά λόγω της χαμηλής τους επιλεκτικότητας για τα καρκινικά κύτταρα, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά ανεπίλυτα προβλήματα. Αυτά τα φάρμακα, στην πραγματικότητα, είναι συχνά πολύ ισχυρά αλλά έχουν χαμηλή ειδικότητα με αποτέλεσμα την καταστροφή όχι μόνο καρκινικών κυττάρων αλλά και υγιών.

Λόγω της μειωμένης ειδικότητας, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις, με επακόλουθη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών τοξικών επιδράσεων. Επιπρόσθετα, άλλα προβλήματα είναι η ανάπτυξη αντοχής στο φάρμακο και η πιθανότητα οι ίδιοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες να γίνουν μεταλλαξιγόνοι και καρκινογόνοι, λόγω τροποποιήσεων που υφίστανται εντός του οργανισμού.

Για να ξεπεραστούν αυτοί και άλλοι περιορισμοί, αναπτύχθηκαν διάφορα συστήματα χορήγησης φαρμάκων, ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για να μεγιστοποιήσει το δυναμικό των θεραπευτικών παραγόντων. Μεταξύ των διάφορων νανοκαρτών φαρμάκων, τα πολυλειτουργικά ΜΝΣ, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για απεικόνιση όσο και για θεραπεία, μπορεί να παρέχουν το πλεονέκτημα της ταυτόχρονης εφαρμογής στη διάγνωση και τη θεραπεία κακοηθών όγκων.

Γενικά, οι φορείς που χρησιμοποιούνται στη νανοϊατρική σαν επιλεκτικοί μεταφορείς φαρμάκων στη θέση δράσης είναι πολύπλοκα συστήματα που αποτελούνται από τουλάχιστον τρία στοιχεία, τα οποία περιλαμβάνουν ένα αρχικό υλικό, ένα φαρμακολογικά ενεργό μόριο φορτισμένο στο υλικό, όπως ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας και έναν βιολογικό ανιχνευτή που επιτρέπει μια σωστή βιοκατανομή και έναν επιλεκτικό εντοπισμό.

Ο σχεδιασμός του πολυλειτουργικού μαγνητικού φορέα που πρέπει να χρησιμοποιηθεί στη στρατηγική στοχοθέτησης φαρμάκων εξαρτάται από τον τύπο των κυττάρων που πρέπει να στοχεύσουν και από το φάρμακο που μεταφέρεται. Ένα σύστημα χορήγησης μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικό στην χορήγηση φαρμάκων εάν ξεπεράσει τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά προβλήματα των φαρμάκων, όπως η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, η έλλειψη επιλεκτικότητας και η ταχεία σύλληψη από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.

Πολλοί από τους χρησιμοποιούμενους θεραπευτικούς παράγοντες, ειδικά αντικαρκινικά, έχουν ισχυρά υδρόφοβα χαρακτηριστικά και επομένως η παρασκευή φαρμάκων που χορηγούνται μέσω της παρεντερικής οδού παρεμποδίζεται ιδιαίτερα. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα μερικών πολύ ισχυρών φαρμακολογικών παραγόντων, τοξικών τόσο για φυσιολογικά όσο και για κύτταρα όγκου, συχνά αντιτίθεται σε δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. χημειοθεραπεία) ^[186].

Η συμπερίληψη αυτών των φαρμάκων σε ένα σύστημα απελευθέρωσης βελτιώνει ορισμένα από τα χαρακτηριστικά τους: μπορεί στην πραγματικότητα να αυξήσει τη διαλυτότητα τους, απλοποιώντας έτσι τη χορήγηση τους, μπορεί να αυξήσει το χρόνο κατακράτησης των φαρμάκων στο πλάσμα και ευνοεί μια ελεγχόμενη καθώς και την τοποθεσία συγκεκριμένη απελευθέρωση. Ειδικότερα, η μείωση της αναγνώρισης φαρμάκου από το ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνει την διάρκεια ζωής του ίδιου του φαρμάκου, η οποία οδηγεί σε καλύτερη φαρμακοκινητική και η βιοκατανομή σε σχέση με τα φάρμακα που χορηγούνται σε ελεύθερη μορφή ^[187].

Τα συστήματα απελευθέρωσης φαρμάκου μπορούν ταυτόχρονα να φέρουν ένα φάρμακο, έναν ιχνηθέτη για να ακολουθήσουν την πορεία εντός του σώματος, ένα μόριο κατευθυνόμενο ως προς το σημείο όπως ένα αντίσωμα για να προσδώσει εξειδίκευση ιστού και ταυτόχρονα να υποβληθεί σε διαλογή από φαγοκυτταρικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, καλύπτοντας την επιφάνεια του φορέα με μακρομόρια όπως PEG ή άλλα πολυμερή.

Τα ενεργοποιημένα ΜΝΣ αντιπροσωπεύουν πολύ χρήσιμα εργαλεία στην ελεγχόμενη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην περιοχή του όγκου. Αυτή η ελεγχόμενη παροχή μπορεί να επιτευχθεί μέσω ενεργών, παθητικών και μαγνητικών μεθόδων στόχευσης. Το θεραπευτικό δυναμικό των νανοσωματιδίων οξειδίου του σιδήρου παρουσιάζει ελπιδοφόρα αποτελέσματα για περαιτέρω θεραπεία του καρκίνου, όπως φαίνεται από την πρόσφατη έγκριση εκ μέρους των ρυθμιστικών οργανισμών (π.χ. του αμερικανικού FDA) για τη μαγνητική τομογραφία.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης ΜΝΣ είναι πολυάριθμα. Μεταξύ αυτών η πρώτη είναι η δυναμική εστίαση αυτών των ΝΣ: μπορούν να συγκεντρωθούν σε συγκεκριμένες περιοχές από τοπικές εφαρμογές εξωτερικών μαγνητικών πεδίων. Το δεύτερο είναι ότι τα ΜΝΣ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σύστημα θέρμανσης για υπερθερμικές θεραπείες. Τέλος, φαίνεται επίσης ότι έχουν καλή αντοχή in vivo στη σωστή συγκέντρωση. Τα ΜΝΣ συνδυάζουν αυτά τα σημαντικά χαρακτηριστικά ως θεραπευτικό παράγοντα στην ογκολογία.

Για την αντιμετώπιση του καρκίνου συχνά απαιτούνται πολλαπλές θεραπείες (π.χ. χειρουργική + χημειοθεραπεία ή θερμοθεραπεία + ακτινοθεραπεία) για την επιτυχή εξάλειψη των κακοηθών ιστών, συνδυάζοντας ΜΝΣ με διαφορετικούς αντικαρκινικούς παράγοντες όπως η δοξορουβικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πολλών τύπων καρκίνου), πακλιταξέλη καρκίνο του πνεύμονα και καρκίνο των ωοθηκών) ή το συνθετικό πρόσδεμα ψευδοπεπτιδίο Nucant (N6L) ^[188]. Το N6L δεσμεύει νουκλεολίνη, μια πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων και επίσης λειτουργεί ως αντικαρκινικό φάρμακο, εισάγοντας τον πυρήνα του κυττάρου για να προκαλέσει απόπτωση.

Μπορούν να παρέχουν έναν παράγοντα με βάση τα νανοϋλικά, με διπλή επίδραση (χημειοθεραπεία + θερμοθεραπεία) κατά του καρκίνου. Επιπλέον, το DNA και το RNA θα μπορούσαν επίσης να συνδεθούν με ΜΝΣ για γονιδιακή θεραπεία καρκίνου. Με αυτά τα πολυλειτουργικά ΜΝΣ, είναι δυνατή η χρήση δύο ενεργών συστημάτων στόχευσης (μαγνητικό πεδίο + παράγοντας στόχευσης).

Η χρήση αυτής της διπλής δραστικής στόχευσης μπορεί συνεπώς να αυξήσει τη συγκέντρωση και τον χρόνο συγκράτησης στους στοχευμένους ιστούς βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα των αντικαρκινικών ιδιοτήτων των ΜΝΣ.

5.10 Συμπερασματικές παρατηρήσεις και προοπτικές

Τα επιφανειακά επεξεργασμένα ΜΝΣ προσελκύουν μεγάλο ενδιαφέρον εξαιτίας της ικανότητάς τους να χειρίζονται με μαγνητικά πεδία, της βιοσυμβατότητας τους και, ειδικότερα, της εγγενούς πολυλειτουργικότητάς τους. Μελετώνται για τη διάγνωση, την απελευθέρωση φαρμάκων και γονιδίων, τη βιοαποικοδόμηση, την υπερθερμία, τη φωτοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία, τους μηχανισμούς απεικόνισης, μεταξύ άλλων χρήσεων. Η εφαρμογή νανοσωματιδίων για θεραπευτικές αγωγές και ειδικά για την παράδοση αντικαρκινικών φαρμάκων έχει διερευνηθεί εκτεταμένα για να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας και να μειωθούν οι παρενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Οι εφαρμογές στην θεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνουν τη μοριακή απεικόνιση όγκων, τη διάγνωση έγκαιρης ανίχνευσης, τη στοχευμένη θεραπεία και τη βιοπληροφορική του καρκίνου. Οι συνδυασμοί διαγνωστικών και θεραπευτικών εφαρμογών που βασίζονται σε νανοϋλικά επιτρέπουν ολιστικές προσεγγίσεις διαχείρισης ασθενών.

Παρά το γεγονός ότι τα ΜΝΣ χρησιμοποιούνται τώρα εκτεταμένα για πολλαπλές βιολογικές λειτουργίες, οι εξαιρετικά απαιτητικές απαιτήσεις των βιοϊατρικών εφαρμογών χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση της σύνθεσης και λειτουργικοποίησης των ΜΝΣ. Οι αποδοτικές συνθετικές διαδρομές θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να αυξάνουν την ακρίβεια ελέγχου του ΜΝΣ όσον αφορά το μέγεθος, τη δομή και τις ιδιότητες επιφάνειας. Άλλοι παράγοντες, όπως η βιοσυμβατότητα, η τοξικότητα, η αποτελεσματικότητα στόχευσης “in vivo” και “in vitro” και η μακροπρόθεσμη σταθερότητα, θα πρέπει να ρυθμιστούν με ακρίβεια ως συνάρτηση των ειδικών βιολογικών εφαρμογών. Στο μέλλον, θα χρειαστούν εργαλεία βελτίωσης του χαρακτηρισμού τόσο για την αξιολόγηση νέων ΜΝΣ όσο και για την καλύτερη κατανόηση της συμπεριφοράς τους στο σώμα.

Οι ελεγχόμενες μελέτες μεμονωμένων φυσικοχημικών παραμέτρων θα προσφέρουν στους μηχανικούς ΝΣ τη βασική κατανόηση για την επιτυχή κατασκευή πιο περίπλοκων και λειτουργικών ΜΝΣ. Φαρμακευτικές μελέτες απαιτούνται για “in vitro” και “in vivo” αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών, της βιο-κατανομής και των συστημάτων αποτελεσματικότητας σε προκλινικούς πειραματισμούς. Ταυτόχρονα, οι ερωτήσεις σχετικά με την εξάλειψη του ΜΝΣ και τη μακροπρόθεσμη τοξικότητα συνιστούν εμπόδια στην κλινική χρήση.

Παρά τη σημαντική πρόοδο σε σχέση με τα όρια στις τρέχουσες τεχνικές γνώσεις και ικανότητες συνεχίζουν να εμποδίζουν τη λήψη της έρευνας από τον πάγκο στο κρεβάτι. Μόλις αντιμετωπιστούν τα ζητήματα αυτών των ΜΝΣ και η έρευνα θα προσεγγίσει την κλινική εφαρμογή, το δυναμικό τους θα μπορούσε να αξιοποιηθεί πλήρως, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της διάγνωσης, της θεραπείας και της παρακολούθησης των πιο ανεξέλεγκτων ασθενειών.

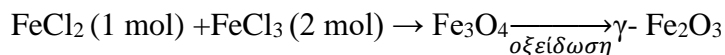
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

6.1 Σύνθεση

Η διαδικασία σύνθεσης των δειγμάτων μας περνά από συνεχείς αλλαγές, με σκοπό την πιο αντιπροσωπευτική δειγματοληψίας μιας ποσότητα οξειδίων του σιδήρου που μπορούσαμε να παράγουμε.

Η τελική ποσότητα προς ανάλυση συγκεντρώνεται σταδιακά με διαφορετικά δείγματα και ποσότητες όχι μόνο μαγνητίτη Fe_3O_4 , (επιτεταρτοξείδιο του σιδήρου με μαύρο χρώμα). Το ορυκτό αυτό περιέχει περίπου 72,4% σίδηρο και 27,6% οξυγόνο] όπως αρχικά προσπαθήσαμε να συνθέσουμε αλλά και αιματίτη Fe_2O_3 (κοκκινωπό χρώμα) ή λειμωνίτη $Fe_2O_3 \cdot H_2O$ που περιλαμβάνει ένυδρα οξείδια του σιδήρου(καστανό χρώμα) όπου για την απομάκρυνση της υγρασίας παρέμενε το δείγμα σε απαγωγό για κάποιες ώρες μέχρις ότου να στεγνώσει. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν στοχεύουν στην απομόνωση και συλλογή ποσοστού λεπτόκοκκου υλικού και όσο το δυνατόν μικρότερα νανοσωματίδια.

Ένας λόγος αλλαγής της θερμοκρασίας στην σειρά των πειραμάτων μας ήταν και η αύξηση της, διότι έτσι επιτυγχάνεται υπερμαγνητικότητα και αλλάζει το μέγεθος των νανοσωματιδίων. Η θερμοκρασία αλλαγής από τη σιδηρομαγνητική συμπεριφορά στην παραμαγνητική στον μαγνητίτη έχει θερμοκρασία Curie $850^\circ K$, σε αντίθεση με την θερμοκρασία περιβάλλοντος που είναι σιδηρομαγνητικός. Γενικά, η θερμοκρασία στο διάλυμα μετρήθηκε με θερμομέτρο και κυμάνθηκε από $50^\circ C$ - $56^\circ C$ όταν στην πλάκα του αναδευτήρα η θερμοκρασία ήταν $190^\circ C$, ενώ έφτασε έως $100^\circ C$ στο διάλυμα έπειτα τους $320^\circ C$ που είχε η πλάκα. Στα δείγματα FM19, FM20 χρησιμοποιήσα την τεχνική της επαναροής (Reflux), με στόχο να μην εξατμίζεται το υπάρχον υγρό διάλυμα. Για να προετοιμαστούν τα οξείδια σιδήρου Fe_3O_4 (νανοσωματίδια) με ομογενή σύσταση θα πρέπει να τονιστεί η παρακάτω αντίδραση:



σε υγρό διάλυμα με μοριακή αναλογία $Fe(II)/Fe(III)=0,5$ και $pH=11-12$.

Σταδιακά τα βήματα είναι τα εξής:

1° Βήμα:

Σε ένα ποτήρι ζέσεως προσθέτουμε $NaOH$ (υδροξείδιο του νατρίου) και αφού βάλουμε εντός του ποτηριού ένα μαγνήτη, το τοποθετούμε στον μαγνητικό αναδευτήρα.

2° Βήμα

Στόχος του διαλύματος είναι να φτάσουμε το pH περίπου 11. Γι αυτό προσθέτουμε ανάλογη ποσότητα απιονισμένου νερού και προσθέτουμε στάγδην NaOH. Έπειτα ελέγχουμε με το ειδικό χαρτί μέτρησης του pH.

3° Βήμα

Ζυγίζουμε με το ζυγό ακριβείας τις ποσότητες των υλικών. (Αναφέρονται στον πίνακα 6.1).

4° Βήμα

Προσθέτουμε τις προζυγισμένες ποσότητες εντός του ποτηριού ζέσεως, όπου διαλύθηκαν διαδοχικά με ανάδευση. Ρυθμίζουμε ανάλογα την θερμοκρασία (Πίνακας 6.1).

5° Βήμα

Το 4° βήμα προκάλεσε τον σχηματισμό ενός σκούρου κοκκινο-καφέ/καφέ ή μαύρου ίζηματος. Ελέγχουμε την αντίδραση της σύνθεσης για την παραμαγνητικότητα άμεσα με την τοποθέτηση ενός δυνατού μαγνήτη (αφού έχουμε αφαιρέσει τον αρχικό μαγνήτη-ανάδευσης) κοντά στο ίζημα οξειδίων του σιδήρου.

6° Βήμα

Το ίζημα που καταβυθίστηκε αφήνεται σε ηρεμία για 15-30 λεπτά.

7° Βήμα

Το ίζημα απομονώθηκε μέσα στο μαγνητικό πεδίο και το υπερκείμενο υγρό αφαιρέθηκε από διάλυμα με απόχυση(decantation). Κάνουμε τις κατάλληλες εκπλύσεις με το απιονισμένο νερό και το διάλυμα αποχύθηκε έπειτα από φυγοκεντρίσεις.

8° Βήμα

Στεγνώνουμε το στερεό υλικό μας, αφήνοντας το σε απαγωγό για περίπου 12-15 ώρες.

9° Βήμα

Τέλος συλλέγουμε το υλικό μας, αφού τρίψουμε τα νανοκοκκία σε χειροκίνητο κεραμικό τριβείο («αγδίον» στην αρχαία ελληνική γλώσσα), καταλήγοντας σε μικρότερα που παρασκευάσαμε.

<u>Κωδι κός δείγματος</u>	FeII(g)	FeIII(g)	T(°C)	NaOH (m L)	H ₂ O (mL) απιο νισμένο	pH	Εκπλύσεις με Φυγοκέντριση	SpeedRPM/time/B reak φυγοκέντρισης
<u>FM1</u>	0,30	0,65g	RT	20	50	11-12	καμία	-
<u>FM2</u>	0,30	0,65g	RT	20	50	11-12	καμία	-
<u>FM3</u>	0,30	0,65g	RT	20	50	11-12	3	200/5'/2
<u>FM4</u>	0,30	0,65g	RT	20	50	11-12	8	200/5'/2
<u>FM5</u>	0,30	0,65g	RT	20	50	11-12	8	200/5'/2
<u>FM6</u>	0,30	0,65g	RT	20	50	11-12	5	200/5'/2
<u>FM7</u>	0,35	0,65g	RT	20	50	11-12	10	200/5'/2
<u>FM8</u>	0,3033	0,6515g	50	10	50	11-12	καμία	200/5'/2
<u>FM9</u>	0,3033	0,6515g	50	10	50	11-12	3	200/5'/2
<u>FM10</u>	0,3511	0,6050g	50 100 220	10	50	11-12	καμία	-
<u>FM11</u>	0,3556	0,6011g	190 320 180	10	40	11-12	3	7000/5'/2
<u>FM12</u>	0,3550	0,6069g	100 190 320	10	40	9-10	1	7000/5'/2
<u>FM13</u>	0,3516	0,6065	190 320 180	10	50	9-10	2	2500/5'/2 5000/5'/2
<u>FM14</u>	0,3512	0,6017	190 320 180	10	50	9-10	1	5000/5'/2
<u>FM15</u>	0,3505	0,6002	50 190 320	10	15	9-10	3	5000/5'/2

<u>FM16</u>	0,3510	0,6009	190 320 180	10	8	11-12	2	5000/5'/2
<u>FM17</u>	0,35	0,60	190 320 180	15	7	11-12	3	5000/5'/2
<u>FM18</u>	0,30	0,60	190 320 180	27	23	11	3	5000/5'/2
<u>FM19</u>	0,35	0,60	190 320 180	25	30	11-12	3	5000/5'/2
<u>FM20</u>	0,35	0,60	190 320 180	15	35	10,5-11	3	5000/5'/2

Πίνακας- Εικόνα 6.1
Πειραματικοί παράμετροι για την σύνθεση οξειδίων του σιδήρου

6.2 Αρχή λειτουργίας XRD (X ray diffraction=περίθλαση ακτίνων X)

Ο δομικός χαρακτηρισμός των δειγμάτων στα συγκεκριμένα νανοσωματίδια οξειδίων του σιδήρου, που προέκυψαν μέσω των πειραμάτων στο εργαστήριο Χημείας στον Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος», στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας, πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο περίθλασης ακτίνων X (XRD).

Η περίθλαση ακτίνων X (XRD) είναι μια τεχνική για την ανάλυση της δομής των υλικών που δεν προκαλεί ζημιές στα υλικά που μελετά, κυρίως σε ατομικό ή μοριακό επίπεδο. Είναι πιο λειτουργική μέθοδος όσον αφορά κρυσταλλικά ή μερικώς κρυσταλλικά (όπως είναι γνωστό λόγω της περιοδικής δομικής σειράς τους) υλικά, παρά όλα τα χρησιμοποιείται και για τη μελέτη μη κρυσταλλικών υλικών. Συνήθως, το υλικό στο οποίο γίνεται η ανάλυση με ακτίνες X είναι ομογενοποιημένο σε μορφή, όσο το δυνατόν αλεσμένο, με στόχο να προσδιοριστεί ο μέσος όγκος του αποθέματος το υλικού που μελετάται.

Ο Max von Laue, το 1912 (όπως αναφέρεται και στο UZH και έπειτα το 1914 τον βραβεύτηκε με το βραβείο Νόμπελ), ανακάλυψε ότι τα κρυσταλλικά υλικά λειτουργούν επί του πρακτέως ως τρισδιάστατα πλέγματα περίθλασης για τα μήκη κύματος των ακτίνων X με παρόμοιο τρόπο που λειτουργεί η απόσταση των επιπέδων σε ένα κρυσταλλικό πλέγμα. Αποτέλεσμα αυτού ήταν να γίνει ευρέως γνωστό η τεχνική XRD για τη μελέτη κρυσταλλικών δομών και ατομικής απόστασης.

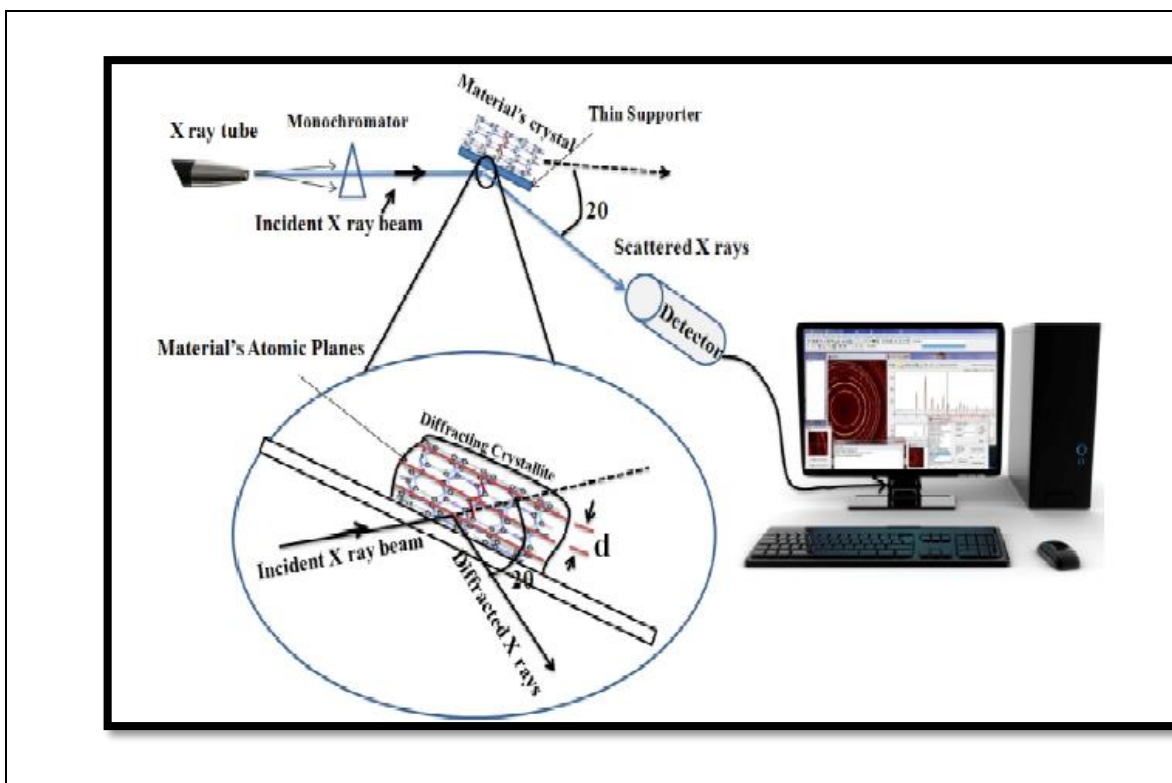
Η βασική αρχή της περίθλασης των ακτίνων X, στηρίζεται στην παρεμβολή των μονοχρωματικών ακτίνων X και του κρυσταλλικού δείγματος. Οι ακτίνες X παράγονται από έναν σωλήνα καθοδικής ακτινοβολίας, όπου φιλτράρονται για να παράγουν μονοχρωματική ακτινοβολία, έπειτα διαχωρίζονται για να συγκεντρωθούν και κατευθύνονται προς το δείγμα.

Η αλληλεπίδραση των ακτίνων που προσπίπτουν με το δείγμα παράγει μια παρεμβολή (και ακτινοβολία διάχυσης) που γίνεται σημαντική κυρίως όταν οι συνθήκες ικανοποιούν τον νόμο του Bragg :

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Αυτός ο νόμος συνδέει το μήκος κύματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με τη γωνία διαθλάσεως και την απόσταση των πλεγμάτων σε ένα κρυσταλλικό δείγμα. Οι ακτίνες X είναι σαν μια μορφή φωτός, με μήκη κύματος στην κλίμακα μετρήσης των νανομέτρων. Όταν οι ακτίνες X διασκορπίζονται από μια ουσία με δομή σε αυτή τη κλίμακα μήκους, μπορεί να λάβει χώρα παρεμβολή, με αποτέλεσμα ένα πρότυπο υψηλότερων και χαμηλότερων εντάσεων.

Αυτές οι ακτίνες X διάχυσης ανιχνεύονται, επεξεργάζονται και υπολογίζονται. Με τη σάρωση του δείγματος μέσω μιας περιοχής 2 γωνιών, όλες οι πιθανές κατευθύνσεις περίθλασης του πλέγματος πρέπει να επιτυγχάνονται εξ αιτίας του τυχαίου προσανατολισμού του υλικού. Η μετατροπή των κορυφών περίθλασης σε αποστάσεις d επιτρέπει την ταυτοποίηση του ορυκτού επειδή κάθε ορυκτό έχει ένα σύνολο μοναδικών αποστάσεων d . Τυπικά, αυτό επιτυγχάνεται με τη σύγκριση των αποστάσεων d με γνωστά αναφερόμενα πρότυπα από όσο γνωρίζουμε κατά μέσο όρο. Ένα βασικό συστατικό όλων των παραμορφώσεων είναι η γωνία μεταξύ αυτών των ακτίνων που προσπίπτουν και αυτών που διαθλώνται.



Εικόνα 6.2

Σχηματικό διάγραμμα βασικών αρχών του XRD
 Αναφορά: CURRENT APPLICATIONS OF X-RAY POWDER
 Rasel Das, Md. Equb Ali and Sharifah Bee Abd Hamid
 Nanotechnology and Catalysis Research Center, University of Malaya, 50603
 Kuala Lumpur, Malaysia
 Received: October 25, 2013

Το XRD παράγει ένα περίγραμμα περίθλασης, το οποίο δεν μοιάζει με την υποκείμενη δομή του υλικού όπως θα ήταν αναμενόμενο αλλά δίδει πληροφορίες για την εσωτερική δομή σε κλίμακες μήκους από 0,1 έως 100 nm.

Ο χαρακτηρισμός της κρυσταλλογραφικής υφής (texture) των νανοκόκκων οξειδίου του σιδήρου έγινε με το Siemens D500 περιθλασίμετρο ακτίνων X του εργαστηρίου της Κρυσταλλογραφίας στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος».

Η «λυχνία» ή αλλιώς ο σωλήνας καθοδικής ακτινοβολίας με θέρμανση ενός νήματος που παράγει ηλεκτρόνια προς έναν στόχο με την εφαρμογή τάσης. Θέτει σε «βομβαρδισμό» ηλεκτρονίων τον στόχο και έχοντας την κατάλληλη ενεργειακή δύναμη για να εκτοπιστούν τα εσωτερικά κελύφη των ηλεκτρονίων του στόχου-υλικού, πραγματοποιείται η παραγωγή των χαρακτηριστικών φασμάτων των ακτίνων X.

Στη συνέχεια οι παραγόμενες (από την λυχνία) ακτίνες-X μεάνοδο χαλκού(δηλαδή το υλικό στόχος).Ο χαλκός είναι το πιο συχνό υλικό στόχου για περίθλαση μονοκρυστάλλων, με ακτινοβολία $CuK\alpha = 1,5418\text{\AA}$ (κατά μέσο όρο/μέσο μήκος κύματος). Όπου η μονοχρωματική ($K\alpha$) δέσμη η οποία καταλήγει στον ανιχνευτή ακτίνων X.

Η ακτινοβολία των ακτίνων Xστην συγκεκριμένη περίπτωση αφορά τα εξής μήκη κύματος $\lambda_{\alpha 1}=1.5406\text{\AA}$, $\lambda_{\alpha 2}=1.5444\text{\AA}$, $\lambda_{\beta 1}=1.39225\text{\AA}$, καθώς επίσης αντιστοιχούν στις ηλεκτρονικές μεταβάσεις $Cu-K_{\alpha 1}$, $-K_{\alpha 2}$, και $-K_{\beta 1}$. Η διπλή κορυφή από τις $K_{\alpha 1}$ και $K_{\alpha 2}$ χαρακτηριστικές ακτινοβολίες χρησιμοποιείται στις κρυσταλλογραφικές μετρήσεις που αποβλέπουν στον υπολογισμό των πλεγματικών σταθερών με ακρίβεια.

Αυτές οι ακτίνες X ευθυγραμμίζονται και κατευθύνονται στο δείγμα. Καθώς το δείγμα και ο ανιχνευτής περιστρέφονται, καταγράφεται η ένταση ακτίνων X που ανακλώνται. Όταν η γεωμετρία των ακτίνων X που προσπίπτουν, προσκρούουν στο δείγμα και ικανοποιεί την Εξίσωση Bragg- Brettano, τότε προκύπτει η συμβατική παρεμβολή και εμφανίζεται μια μέγιστη ένταση.

Τα αυτοματοποιημένα περιθλασίμετρα που βασίζονται στην γεωμετρία Bragg-Brettano, όπως το συγκεκριμένο Siemens D500 περιθλασίμετρο, χρησιμοποιούν την αποκοπή της K_{β} χαρακτηριστικής ακτινοβολίας, και την δραστηκή μείωση της ακτινοβολίας υποβάθρου. Με συνέπεια, ένας κατάλληλα προσανατολισμένος κρύσταλλος γραφίτη, ο οποίος παρεμβάλλεται μεταξύ της σκεδαζόμενης δέσμης από το δείγμα του ανιχνευτή.

Για την διόρθωση της γωνιακής απόκλισης της προσπίπτουσας και της σκεδαζόμενης δέσμης εντός του κύκλου του γωνιομέτρου παρεμβάλλονται κατά σειρά, δύο διαφράγματα με σχισμή πριν το δείγμα, ένα διάγραμμα σχισμής που ονομάζεται σχισμή-ανιχνευτή (detectorslit), μετά παρεμβάλλεται ο κρύσταλλος γραφίτη του που δρα ως μονοχρωμάτορας και κυρτό κάτοπτρο, ακολουθεί μία δεύτερη σχισμή- ανιχνευτή και τέλος η μονοχρωματική ($K\alpha$) δέσμη η οποία καταλήγει στον ανιχνευτή ακτίνων X.

Συγκεκριμένα το δείγμα βρίσκεται σε επίπεδη επιφάνεια στην κοιλότητα ενός μεταλλικού πλακιδίου. Το μεταλλικό πλακίδιο όπου τοποθετήθηκε το δείγμα το εφαρμόζουμε να σταθεροποιηθεί στον δειγματοφορέα του γωνιομετρικού κύκλου, που είναι ακριβώς στο κέντρο. Αυτό περιστρέφεται με σταθερή γωνιακή ταχύτητα και κατά συνέπεια και το δείγμα μας με σταθερή γωνιακή ταχύτητα αλλά η λυχνία παραμένει σταθερή και ακίνητη. Κι έτσι σχηματίζεται όχι μόνο ίδια γωνία ως προς το επίπεδο του δείγματος αλλά και ως προς το σημείου της εξόδου των ακτίνων X της λυχνίας. Με αυτή την διαδικασία καταγράφεται η ακτινοβολία που περιθλαται στους κόκκους του δείγματος που βρίσκονται σε γωνία ίδια με αυτή της κατεύθυνσης της δέσμης των ακτίνων X, με απώτερο σκοπό την πραγματοποίηση της εξίσωσης Bragg- Brettano.

Όλα τα κρυσταλλικά μικρά τεμάχια του παρασκευάσματος μας, τα οποία παρα τον τυχαίο προσανατολισμό τους έρχονται σε συγκεκριμένη θέση "ανάκλασης" ως προς την πρώτη παραγόμενη μονοχρωματική δέσμη.

Σύμφωνα με τα διαγράμματα Debye-Scherrer θεωρούμε ότι υπάρχει ένα σύστημα δικτυωτών επιπέδων με τους δείκτες hkl και με σταθερή απόσταση μεταξύ τους η οποία είναι d_{hkl} . (Με γωνία πρόσπτωσης θ των κρυσταλλικών μικρών τεμαχίων στην θέση ανάκλασης και 2θ η γωνία που θα σχηματίζουν οι ανακλώμενες ακτίνες X με την προσπίπτουσα δέσμη. Το σύνολο των ανακλώμενων ακτίνων θα σχηματίζει κωνική επιφάνεια, της οποίας ο άξονας θα συμπίπτει με την κατεύθυνση της προσπίπτουσας δέσμης.)

Το ακτινογράφημα περιθλασιμετρίας ακτίνων-Χ αφορά την «ταυτότητα» κατά κάποιον τρόπο των κρυσταλλικών τεμαχιδίων. Γεγονός που κάνει αναγνωρίσιμο ένα άγνωστο κρυσταλλικό υλικό με την βοήθεια ακτινογραφημάτων της κρυσταλλικής σκόνης με την μέθοδο PDF (Powder Diffraction File= Αρχείο Ακτινογραφημάτων Κρυσταλλικής Σκόνης) και αφορά την θέση και την ένταση των ανακλάσεων και καθορίζεται μονοσήμαντα σε κάθε υλικό μέσω της διάταξης των ατόμων σε αυτό. Στα διαγράμματα περίθλασης από τα νανοσωματίδια οξειδίων του σιδήρου που μελετήθηκαν παρατηρούνται κορυφές Bragg από τα πλεγματικά επίπεδα που ανήκουν στην κρυσταλλική δομή των νανο-κόκκων μαζί με κάποιες κορυφές Bragg από την κρυσταλλική δομή που ανήκουν στο υπόστρωμα. Χρησιμοποιήσαμε γι αυτόν τον λόγο τοPDF με στόχο την αναγνώριση επακριβώς των οξειδίων του σιδήρου που συνθέσαμε.



Εικόνα 6.3

Το SiemensD500 περιθλασίμετρο ακτίνων X που βασίζεται στην γεωμετρία Bragg-Brentano. Για την διόρθωση της γωνιακής απόκλισης της προσπίπτουσας και σκεδαζόμενης δέσμης εντός του κύκλου του γωνιομέτρου παρεμβάλλονται κατά σειρά, δύο διαφράγματα με σχισμή πριν το δείγμα, ένα διάφραγμα σχισμής μετά το δείγμα δέσμης που ονομάζεται Soller slit μετά παρεμβάλλεται ένα διάφραγμα σχισμής που ονομάζεται σχισμή-ανιχνευτή (detectorslit), μετά παρεμβάλλεται ο κρύσταλλος γραφίτη που δρα ως μονοχρωμάτορας και κυρτό κάτοπτρο, ακολουθεί μια δεύτερη σχισμή ανιχνευτή και τέλος η μονοχρωματική (Κα) δέσμη που καταλήγει στον ανιχνευτή ακτίνων X.

Περιγραφή εικόνας: Δεξιά στην εικόνα είναι ο ανιχνευτής ακτίνων X και αριστερά η λυχνία ακτίνων X.

Brand/Model: Siemens D500

Year of purchase: 1989

Laboratory: X-ray diffraction 0C13-0C14

Description: the diffractometer $\theta - 2\theta$ Siemens D500 uses the focusing geometry of Bragg – Brentano and radiation Mo K α .

[αναφορά στην ιστοσελίδα:

<http://dipartimenti.unica.it/scienzechimicheegeologiche/servizi/dotazione-strumentale/diffrattometri-a-raggi-x-xrd/>]

6.3 Αρχήλειτουργίας SQUID (=Superconducting Quantum Interference Device)



Εικόνα 6.4

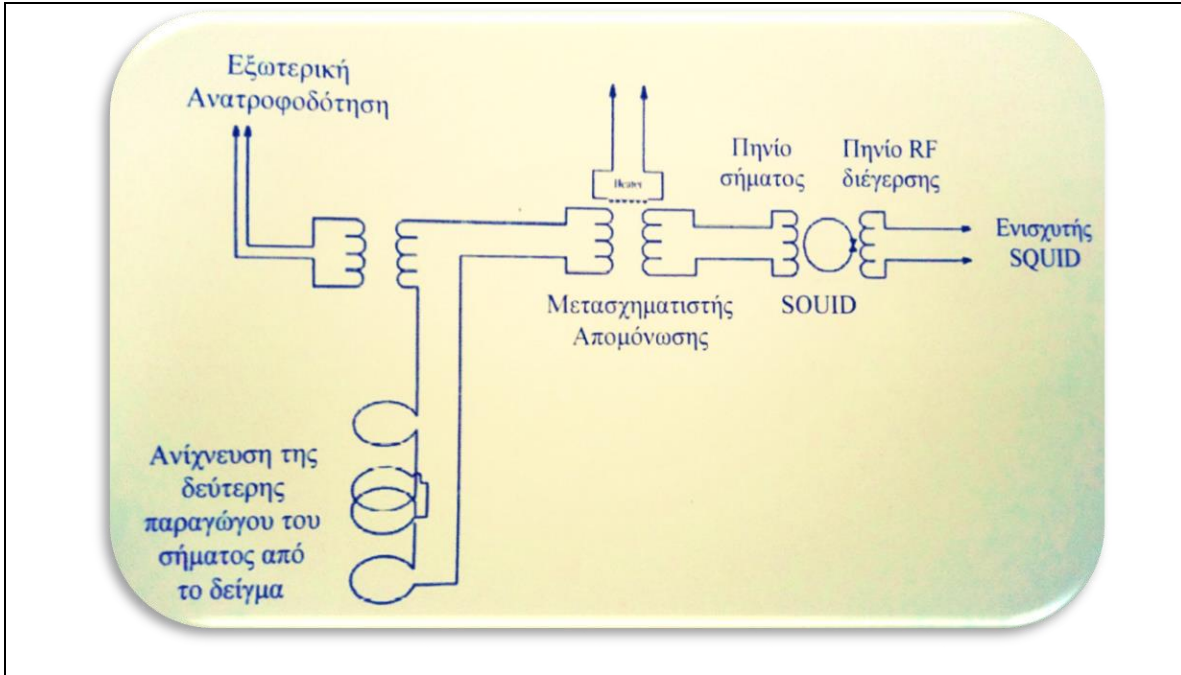
Μαγνητόμετρο SQUID με την συσκευή μαγνητόμετρου MPMSR2 της εταιρείας QuantumDesign του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος» (φωτογραφία του εργαστηρίου)

Η πειραματική διάταξη του μαγνητόμετρου SQUID παρουσιάζει πολύ μεγάλη αποτελεσματικότητα στην μέτρηση του μαγνητικού πεδίου. Η υψηλή ευαισθησία του το καθιστά ιδιαίτερα σημαντικό σε μικρές ποσότητες μαζών μαγνητικών υλικών να μετρά το (ασθενές) μαγνητικό πεδίο, όπως στην περίπτωση των οξειδίων του σιδήρου στα νανοσωματίδια που συνθέσαμε.

Οι μετρήσεις γίνανε με την συσκευή μαγνητόμετρου MPMSR2 της διάταξης υπεραγωγικής κβαντικής συμβολής της εταιρείας QuantumDesign του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος» της εικόνας 6.1. Υπάρχουν SQUIDs είτε ac είτε dc με πιο συχνό πλέον το dc. Η λειτουργία του στηρίζεται σε δύο υπεραγωγικά φαινόμενα: το φαινόμενο της κβάντωσης της μαγνητικής ροής μέσα από έναν υπεραγωγικό βρόγχο και το φαινόμενο Josephson. Το τελευταίο αφορά την διάταξη που χρησιμοποιήθηκε στα νανοσωματίδια οξειδίων του σιδήρου, όπου ο υπεραγωγικός δακτύλιος διαχωρίζεται από ένα λεπτό στρώμα, το οποίο λειτουργεί μονωτικά ως προς την ηλεκτρική αγωγιμότητα.

Η διακοπτόμενη αυτή συνδεσμολογία(-επαφή) στον δακτύλιο είναι γνωστή ως “Josephsonlink” ή “ weaklink”. Στη διάταξη dc-SQUID που χρησιμοποιήσαμε και λειτουργεί με υγρό ήλιο (He), πραγματοποιήθηκαν οι ισοθερμικές μετρήσεις των

βρόγχων υστέρησης της μαγνήτισης ως συνάρτηση του μαγνητικού πεδίου με σταθερή την θερμοκρασία. Με στόχο να διαπιστωθεί το κατά πόσον οι ισόθερμες μετρήσεις των βρόγχων υστέρησης της αντίστασης Hall συμφωνούν με αυτές των μαγνητικών βρόγχων υστέρησης που παρατηρούνται στα συγκεκριμένα νανοσωματίδια σιδήρου που συνθέσαμε.



Εικόνα 6.5

Το ισοδύναμο κύκλωμα της διαμήκουσ-διάταξης ενός RF-SQUID με υπεραγώγιμο δακτύλιο που περιέχει μόνο μία επαφή Josephson και χρησιμοποιείται στο μαγνητόμετρο MPMSR2 της εταιρίας Quantum Design. Όλο το κύκλωμα είναι βυθισμένο εντός υγρού He (T=4.2K) για να βρίσκονται τα υπεραγώγιμα στοιχεία που το απαρτίζουν στην υπεραγώγιμη κατάσταση. Από το τεχνικό εγχειρίδιο της QuantumDesign.

Αναφορά: ιστοσελίδα:

“<http://www.ims.demokritos.gr/people/mpissas/TECHNIQUES.html>”

Το κύκλωμα του RF-SQUID (εικόνα 6.5) που χρησιμοποιείται στο μαγνητόμετρο MPMSR2 αποτελείται από μια ενιαία διασταύρωση Josephson ενσωματωμένη σε ένα υπεραγώγιμο βρόχο (δακτύλιος SQUID). Σε αυτό βρίσκεται δακτύλιος SQUID που είναι μαγνητικά συζευγμένος με την εξωτερική μαγνητική ροή, η οποία επάγεται μέσω του πηνίου σήματος από το δείγμα και είναι ακόμη συζευγμένος με τη ροή που επάγεται από το πηνίο RF-διέγερσης ενός κατάλληλου σχεδιασμένου κυκλώματος (συντονισμού) δεξαμενής LC. Το κύκλωμα της δεξαμενής κινείται από ένα ρεύμα RF και η προκύπτουσα τάση RF είναι περιοδική στην ροή που εφαρμόζεται στο SQUID με την περίοδο Φ_0 .

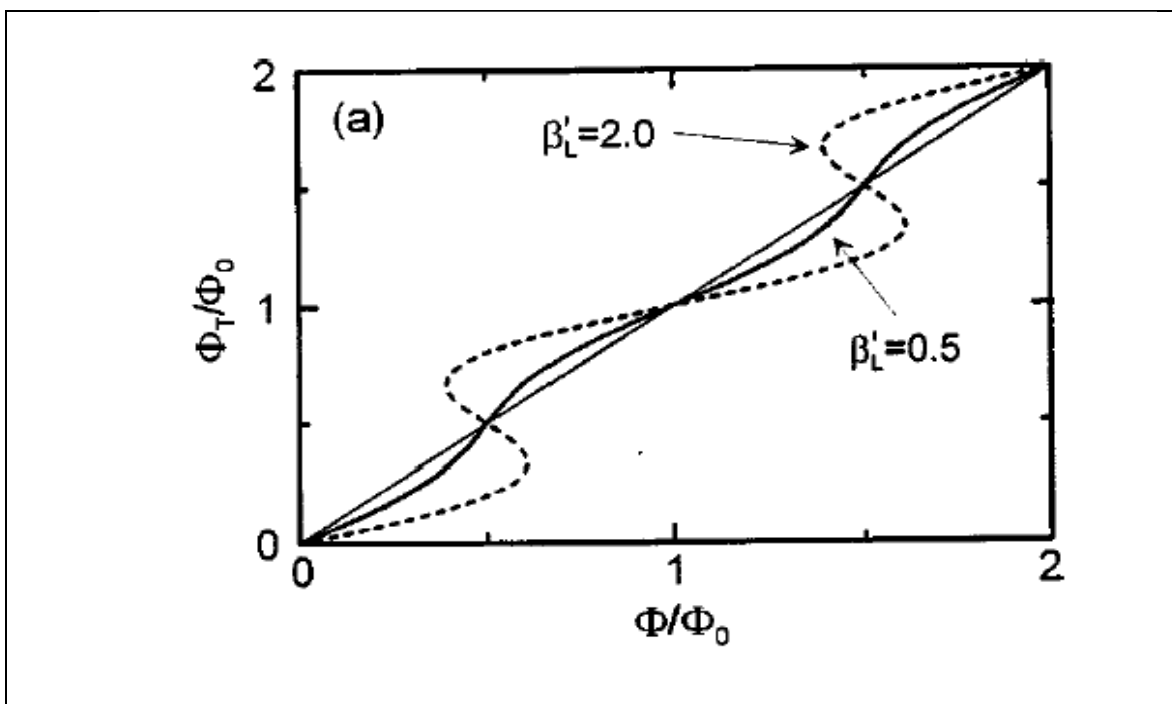
Η μέγιστη μεταβολή της ροής που μπορούν να μετρήσουν τα SQUIDs είναι της τάξης $\sim 10^{-5} \Phi$ όπου $\Phi_0 = 2,07 \times 10^{-15}$ Weber. Η ολική ροή στο SQUID είναι:

$$\Phi_T = \Phi - LI_0 \sin(2\pi \Phi_T / \Phi_0) \quad \text{σχέση (6.1)}$$

Η Σχέση 5.1 μπορεί να παρουσιάσει δύο ξεχωριστά είδη "συμπεριφοράς" όπως φαίνεται στο σχήμα της εικόνας 5.3.

Για $\beta'_L = 2\pi LI_0 / \Phi_0 < 1$ (όπου β'_L είναι η φάση της παραμέτρου υπεραγώγιμης τάξης στο ηλεκτρόδιο), η κλίση είναι:

$$d\Phi_T / d\Phi = [1 + \beta'_L \cos(2\pi \Phi_T / \Phi_0)]^{-1} \quad \text{σχέση (6.2)}$$



Εικόνα 6.6

Το RF-SQUID: Ομαλοποιημένη συνολική ροή Φ_T / Φ_0 έναντι κανονικοποιημένης ροής Φ / Φ_0 για $\beta_L = 0,5$.

Αναφορά: SQUIDS- Superconducting Quantum Interference Devices G. Aviv
 1Department of Physics, Ben-Gurion University of the Negev, P.O. Box 653, Be'er-Sheva 84105, Israel. Experimental physics course (2008) Submitted to: Prof. Jung Grzegorz (Dated: May 10, 2008)

Γίνεται εμφανές από το σχήμα της εικόνα 6.6 και την εξίσωση της σχέσης (6.2) ότι όταν $\beta'_L < 1$ θα είναι πάντα θετικό και η " Φ_T vs. Φ " καμπύλη είναι χωρίς υστέρηση. Εναλλακτικά για την περίπτωση όπου το $\beta'_L > 1$, τότε υπάρχει μια περιοχή στην οποία η σχέση (6.2) μπορεί να είναι θετική, αρνητική ή αποκλίνουσα, έτσι ώστε η καμπύλη " Φ_T vs. Φ " να έχει υστέρηση. Τα RFSQUIDS έχουν λειτουργήσει και με τους δύο τρόπους. Όταν δουλεύει σε λειτουργία υστέρησης, το SQUID κάνει τη μετάβαση μεταξύ των κβαντικών καταστάσεων και διαχέει την ενέργεια σε ρυθμό που είναι περιοδικός στο Φ . Αυτή η περιοδική απόσπαση με τη σειρά της ρυθμίζει τον συντελεστή ποιότητας Q του κυκλώματος δεξαμενής, έτσι ώστε όταν οδηγείται σε συντονισμό με ένα ρεύμα σταθερού εύρους, η τάση RF είναι περιοδική στο Φ .

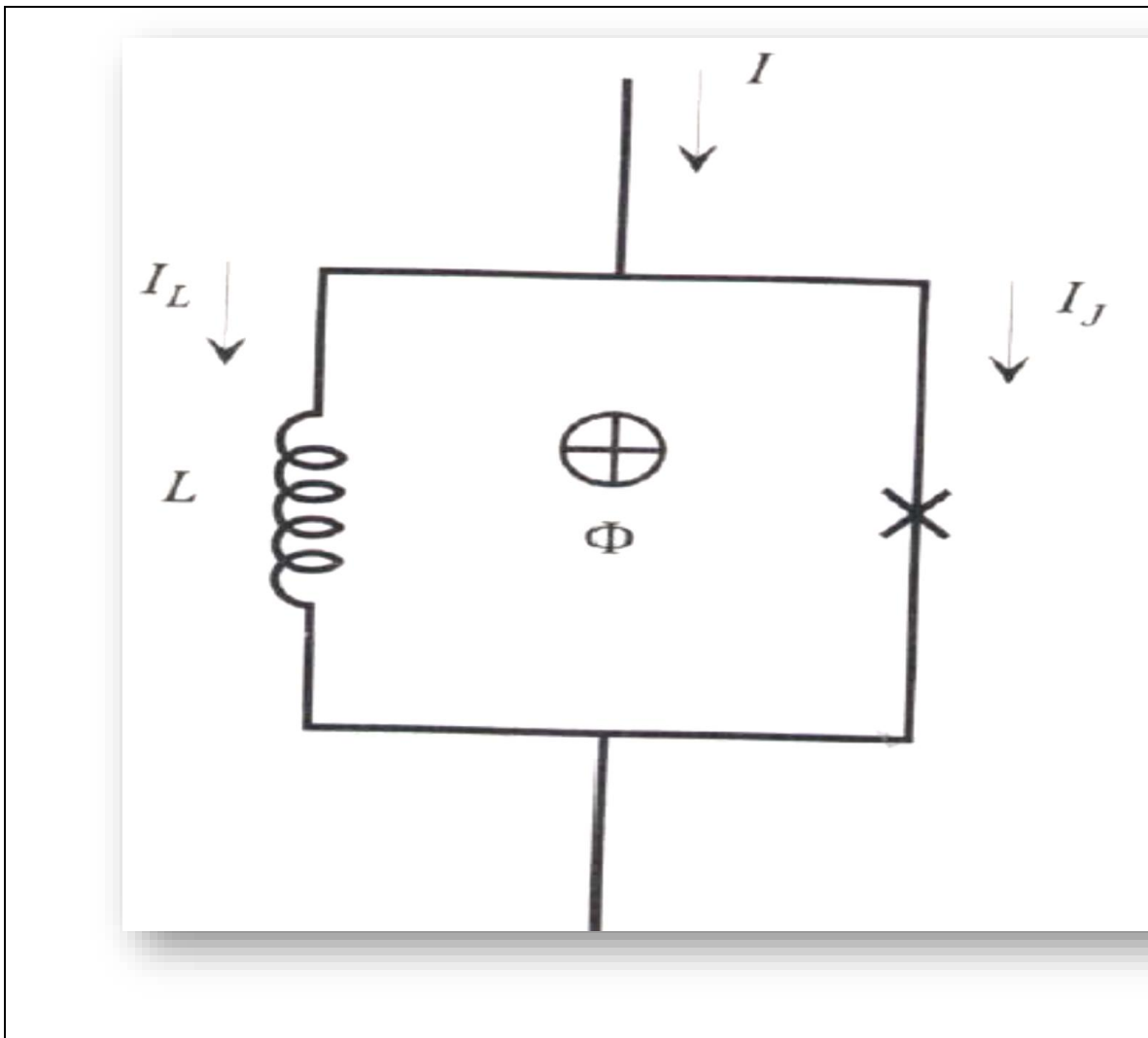
Από την άλλη πλευρά, ενώ το $\beta'_L < 1$ το SQUID συμπεριφέρεται ως παραμετρική επαγωγή, διαορφώνεται η αποτελεσματική επαγωγή και επομένως η συχνότητα

συντονισμού του κυκλώματος δεξαμενής καθώς η ροή ποικίλει. Έτσι, όταν το κύκλωμα δεξαμενής κινείται με σταθερή συχνότητα, οι μεταβολές της συχνότητας συντονισμού του προκαλούν την περιοδική τάση RF στο Φ .

Τα SQUID με μία σύνδεση Josephson ως κύκλωμα δίνουν το ρεύμα μέσω του επαγωγέα μέσω της εξίσωσης:

$$I_L = I - I_C \sin(\beta' L I_L / I_C) \text{ σχέση (6.3)}$$

Το 1962 ο B. Josephson δημοσίευσε ένα θεωρητικό έγγραφο που προβλέπει την ύπαρξη δύο αποτελεσμάτων. Η βασική ιδέα του πρώτου αποτελέσματος (φαινόμενο DC Josephson) ήταν ότι μια διασταύρωση σήραγγας (που αποτελείται από δύο υπεραγωγούς, ηλεκτρόδια, συζευγμένα μεταξύ τους από μονωτικό ή κανονικό μέταλλο) θα πρέπει να μπορεί να διατηρεί ένα υπεραγωγικό ρεύμα μηδενικής τάσης. Μαθηματικά το φαινόμενο Josephson μπορεί να εκφραστεί με την εξίσωση της σχέσης (6.3) και απεικονίζεται γραφικά παρακάτω στο σχήμα της εικόνας 6.7:



Εικόνα 6.7

Ισοδύναμο κύκλωμα ενός SQUID ενός συνδέσμου Josephson
Αναφορά: SQUIDS- Superconducting Quantum Interference Devices G. Aviv1

Για τη συγκεκριμένη πειραματική διάταξη αξίζουν να σημειωθούν: η έννοια της υπεραγωγιμότητας (Superconductivity)-(6.5.3), το φαινόμενο του Meissner (Meissner effect)-(6.5.4), ζεύγος Cooper (Cooper Pair Tunneling)-(6.5.5) και τα βασικά σημεία της θεωρίας BCS-(6.5.6).

6.3.1 Υπεραγωγιμότητα (Superconductivity)

Η υπεραγωγιμότητα ανακαλύφθηκε το 1911 από τον H. Kamerlingh Onnes στην Ολλανδία, ενώ μελετούσε την ηλεκτρική αντίσταση ενός δείγματος κατεψυγμένου υδραργύρου ως συνάρτηση της θερμοκρασίας.

Ο Onnes ήταν ο πρώτος που είχε υγροποιήσει το ήλιο το 1908. Κατά την ψύξη του Hg στη θερμοκρασία του υγρού ήλιου, διαπίστωσε ότι η ηλεκτρική αντίσταση εξαφανίστηκε απότομα σε περίπου 4 K, και κατά συνέπεια η αγωγιμότητα του απειρίζεται.

Το 1913 κέρδισε το βραβείο Νόμπελ για την υγροποίηση του ηλίου και την ανακάλυψη της υπεραγωγιμότητας. Από τότε, πολλά άλλα υλικά έχουν βρεθεί ότι παρουσιάζουν αυτό το φαινόμενο.

6.3.2 Το φαινόμενο Meissner (-Meissner effect)

Το φαινόμενο Meissner, συνοδεύει ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη της υπεραγωγιμότητας. Ανακαλύφθηκε από τον Γερμανό Walter Meissner το 1933, έχοντας αξιοσημείωτες συνέπειες στον κόσμο της φυσικής.

Αν εξετάσουμε έναν κύλινδρο υλικού που είναι υπεραγώγιμος κάτω από την T_c (κρίσιμη θερμοκρασία). Στην μια περίπτωση όπου θερμοκρασία θα είναι πάνω από T_c , η εφαρμογή σταθερού μαγνητικού πεδίου $B \sim$ θα έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη διείσδυση του πεδίου στο υλικό. Στην δεύτερη περίπτωση εάν η θερμοκρασία είναι κάτω από T_c , το εσωτερικό πεδίο πρέπει να εξαφανιστεί.

Αυτό συνεπάγεται την παρουσία ενός επιφανειακού ρεύματος, γύρω από τον κύλινδρο, έτσι ώστε το σωληνοειδές πεδίο που προκύπτει να ακυρώνει ακριβώς το εφαρμοζόμενο πεδίο σε όλο τον όγκο της ράβδου.

6.3.3 Ζεύγος Cooper (Cooper Pair Tunneling)

Το ζεύγος Cooper αφορά ένα ζευγάρι ηλεκτρονίων (ενώ κανονικά θα έπρεπε να απωθούνται) με ενέργεια κοντά στην στάθμη Fermi μέσα από την αλληλεπίδραση του κρυσταλλικού πλέγματος. Κι όλο αυτό συνοδεύεται από μια έλξη σχετικά ασθενής που αφορά τις ταλαντώσεις του πλέγματος. Η σύζευξη με το πλέγμα ονομάζεται phonon αλληλεπίδραση.

6.3.4 Τα βασικά σημεία της θεωρίας BCS (Bardeen- Cooper- Schriber)

Η θεωρία BCS στηρίζεται στην υπόθεση ότι η υπεραγωγιμότητα προκύπτει όταν η αλληλεπίδραση ζεύγους Cooper κυριαρχεί πάνω από την απωστική δύναμη Coulomb. Ένα ζευγάρι Cooper είναι ένα ασθενές δεσμευμένο ζεύγος ηλεκτρονίων, το οποίο μεσολαβεί από μια αλληλεπίδραση phonon.

Η κατάσταση αυτή των δύο ηλεκτρονίων είναι μια δέσμια κατάσταση, και τα ζεύγη αυτά είναι οι φορείς του ρεύματος κατά την υπεραγωγιμότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

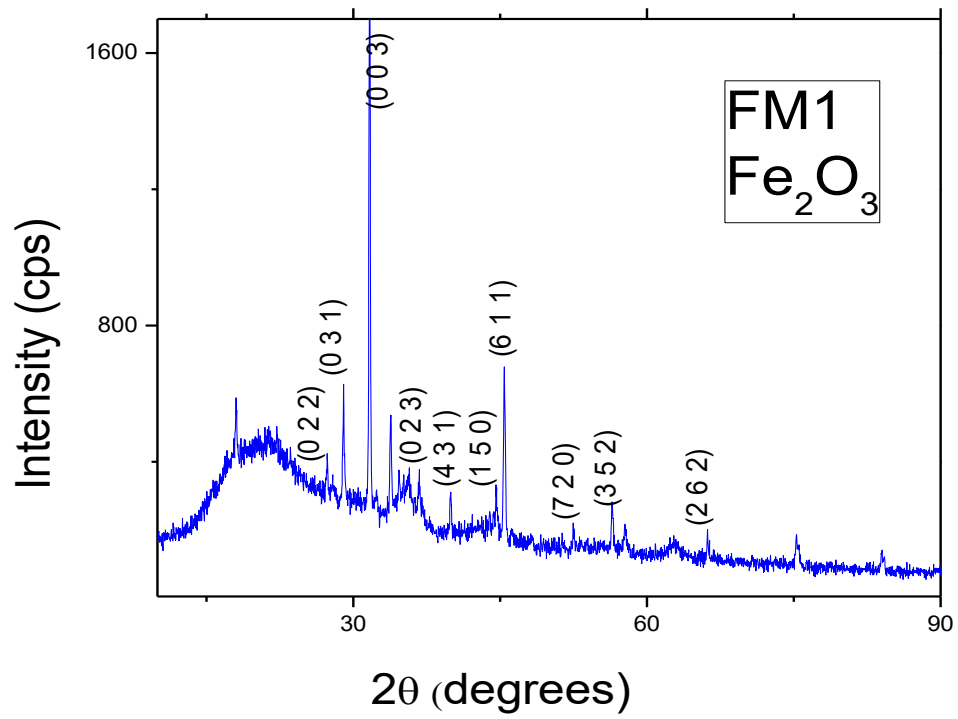
Τα προϊόντα των συνθέσεων οξειδίων του σιδήρου, αναλύθηκαν μέσω των μεθόδων που αναφέρθηκαν στο 6^ο κεφάλαιο και τα αποτελέσματα των αναλύσεων παρουσιάζονται παρακάτω.

7.1 Ανάλυση μέσω XRD

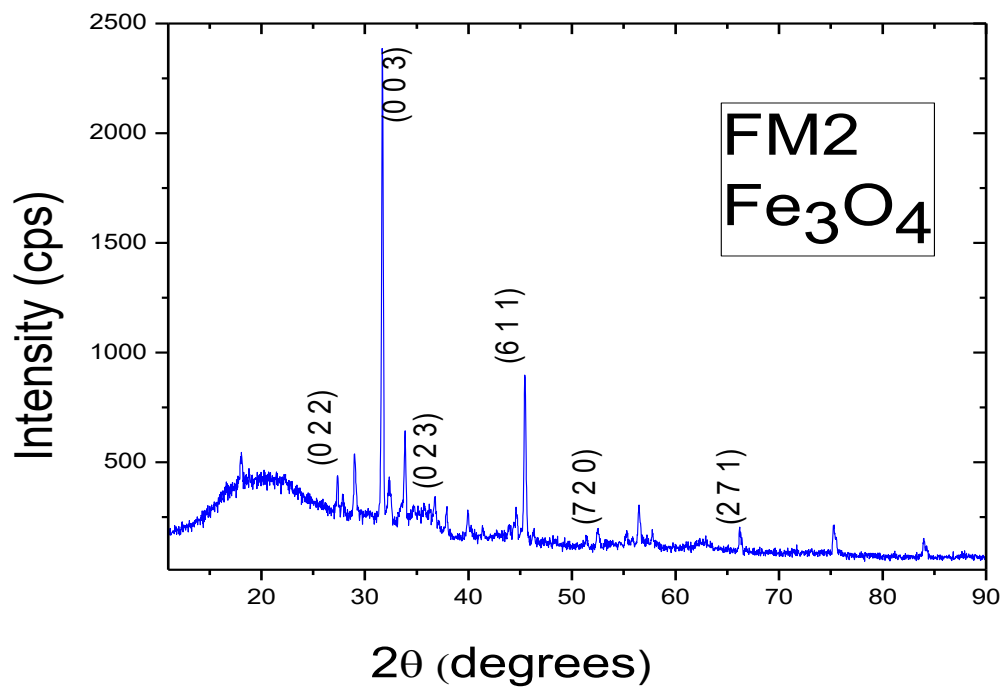
Με βάση το περιθλασίγραμμα ακτινοβολίας-X, πιστοποιήθηκε ότι η δομή της κυρίαρχης φάσης των νανοκόκκων ταιριάζει με τη δομή των σπινελίων των οξειδίων του σιδήρου.

Η χαρακτηριστική ανάκλαση του κρυσταλλογραφικού επιπέδου στην αντιστοιχη γωνία 2θ , καταγράφεται πάνω στην κορυφή με τρία ψηφία, τα οποία αντιστοιχούν στους δείκτες Miller (h,k,l). Η ανάλυση μέσω XRD πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Origin, το οποίο αποτελεί σημαντικό κομμάτι για την αναπαράσταση και την ανάλυση δεδομένων.

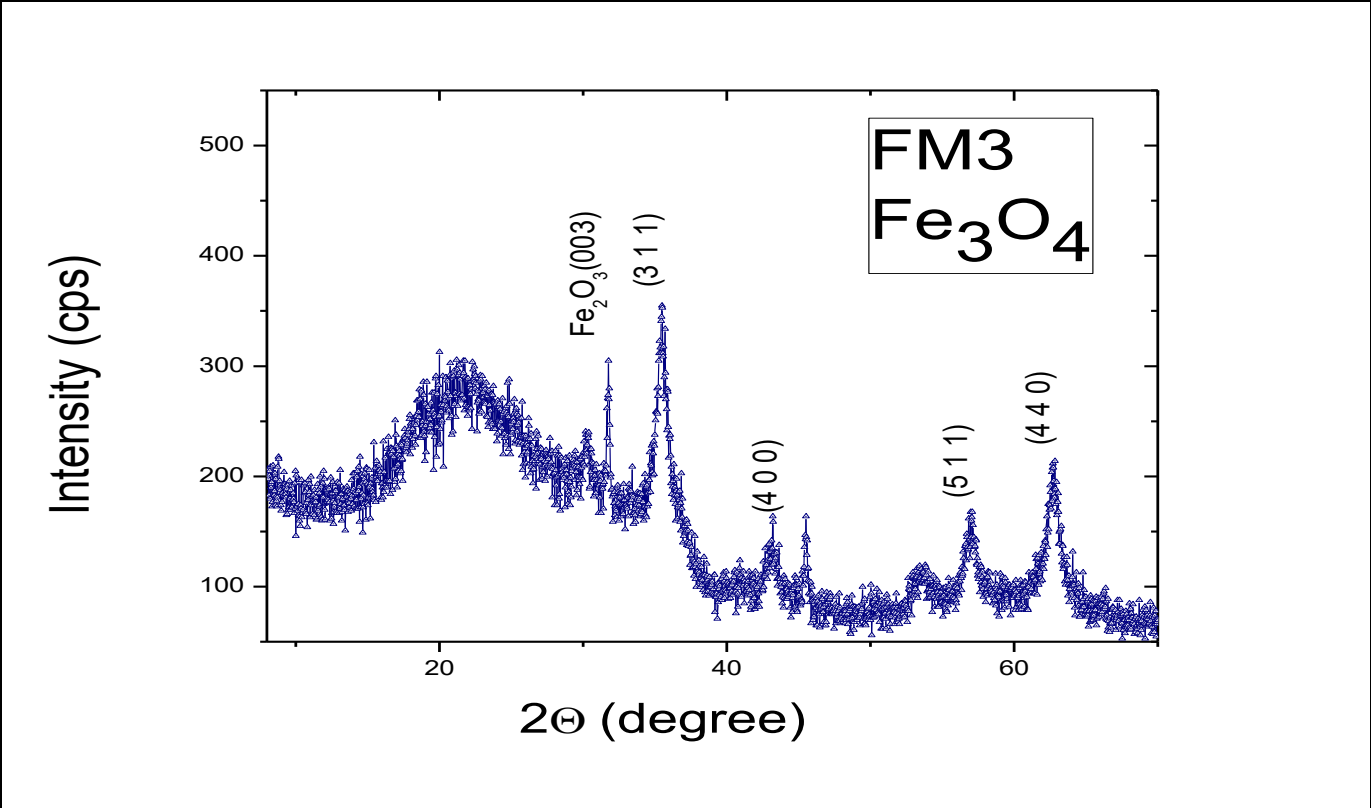
Παρείχε σε γραφικό περιβάλλον δυνατότητες απευθείας εισαγωγής των δεδομένων από εξωτερικά αρχεία δεδομένων, ενώ παράλληλα υπήρχε η δυνατότητα γραφικών και διαφορετικών μορφοποιήσεων. Στην συνέχεια παρουσιάζονται τα διαγράμματα των νανοσωματιδίων:



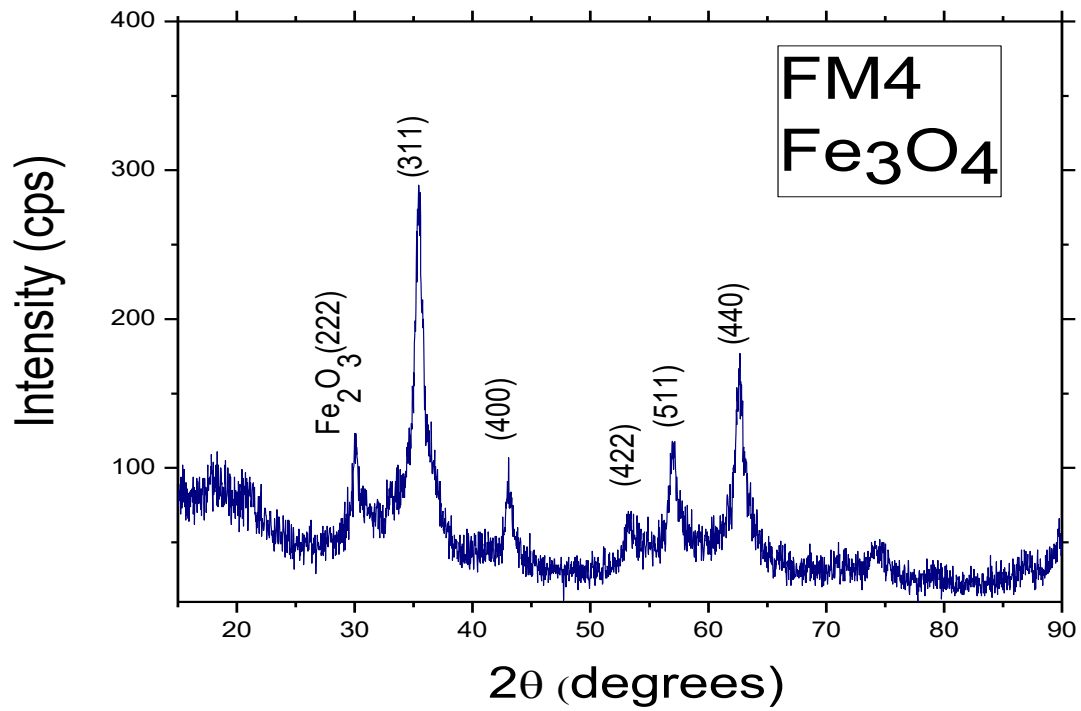
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (0,2,2), (0,3,1), (0,0,3), (0,2,3), (4,3,1), (1,5,0), (6,1,1), (7,2,0), (3,5,2), (2,6,2) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



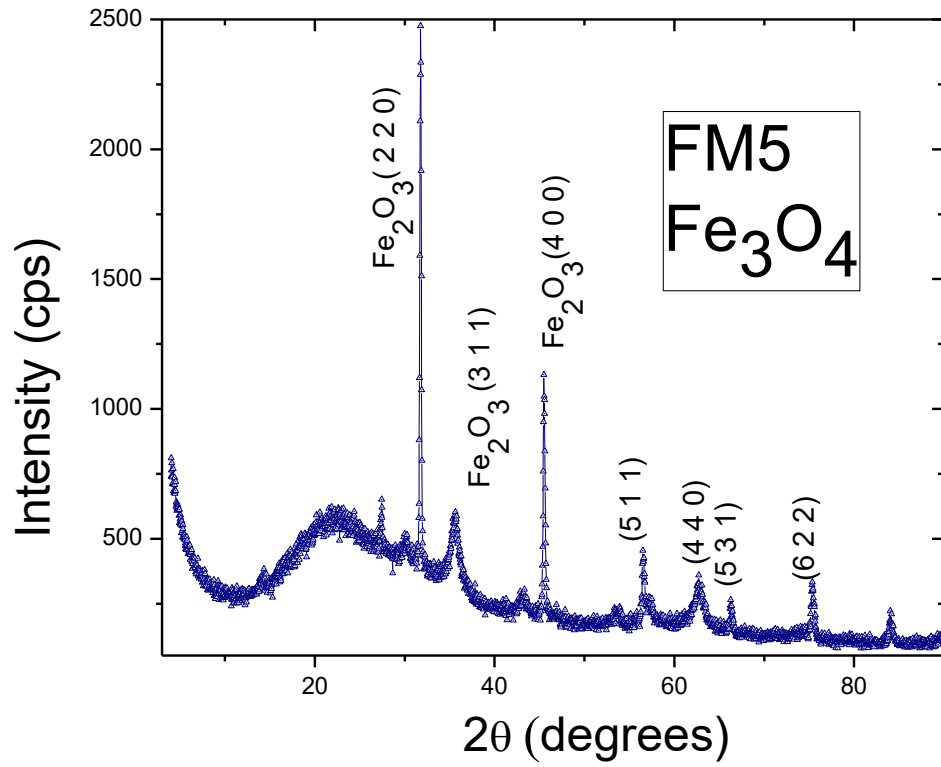
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (0,2,2), (0,0,3), (0,2,3), (6,1,1), (7,2,0), που αντιστοιχούν σε μαγνητίτη.



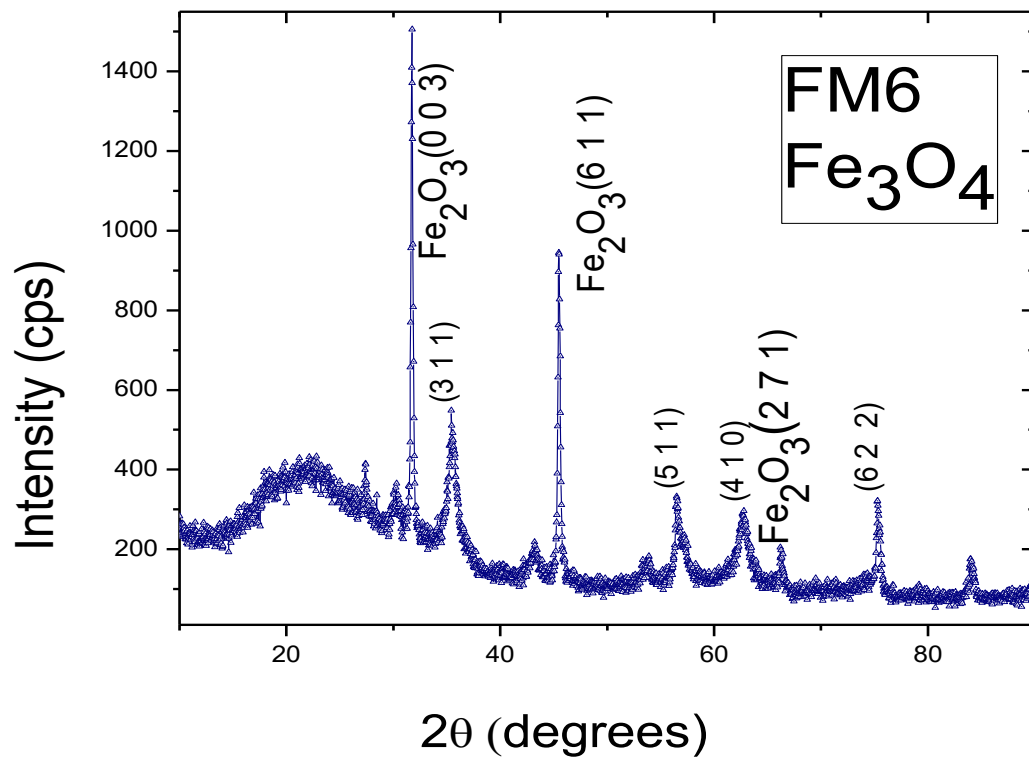
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (3,1,1), (4,0,0), (5,1,1), (4,4,0) που αντιστοιχούν μαγνητίτη, (0,0,3) που αντιστοιχεί σε αιματίτη.



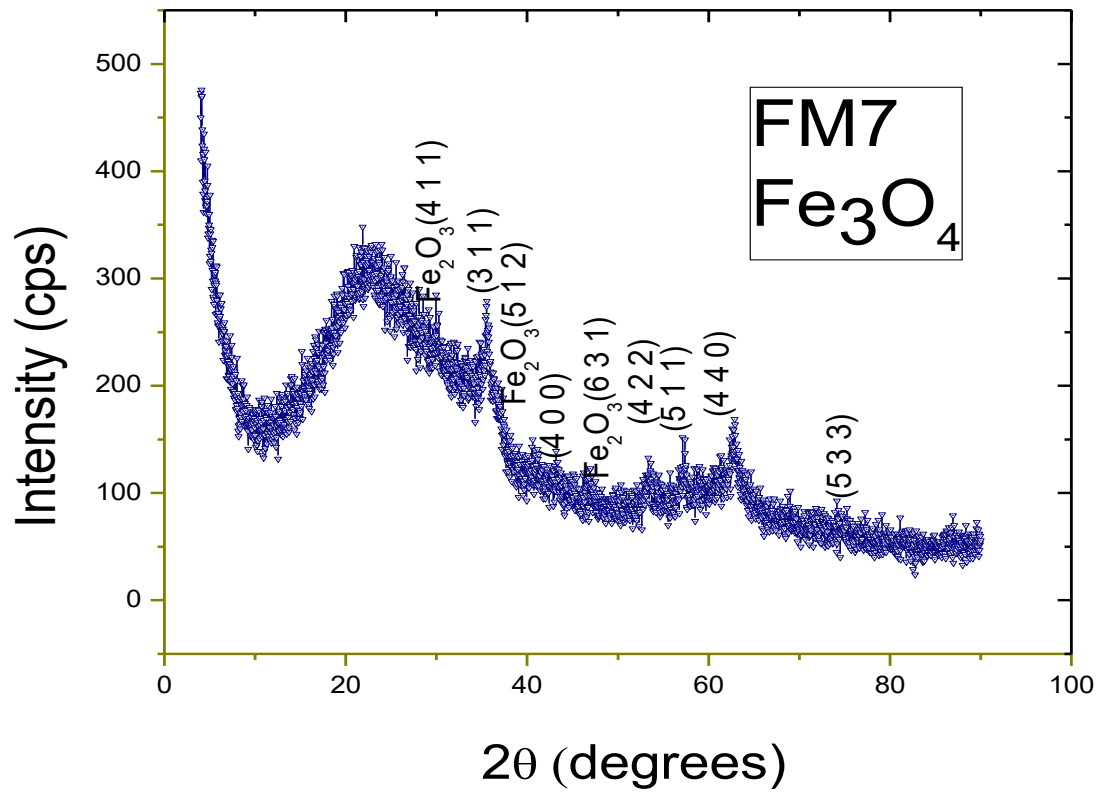
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (3,1,1), (4,0,0), (4,2,2), (5,1,1), (4,4,0) που αντιστοιχούν μαγνητίτη, (2,2,2) που αντιστοιχεί σε αιματίτη.



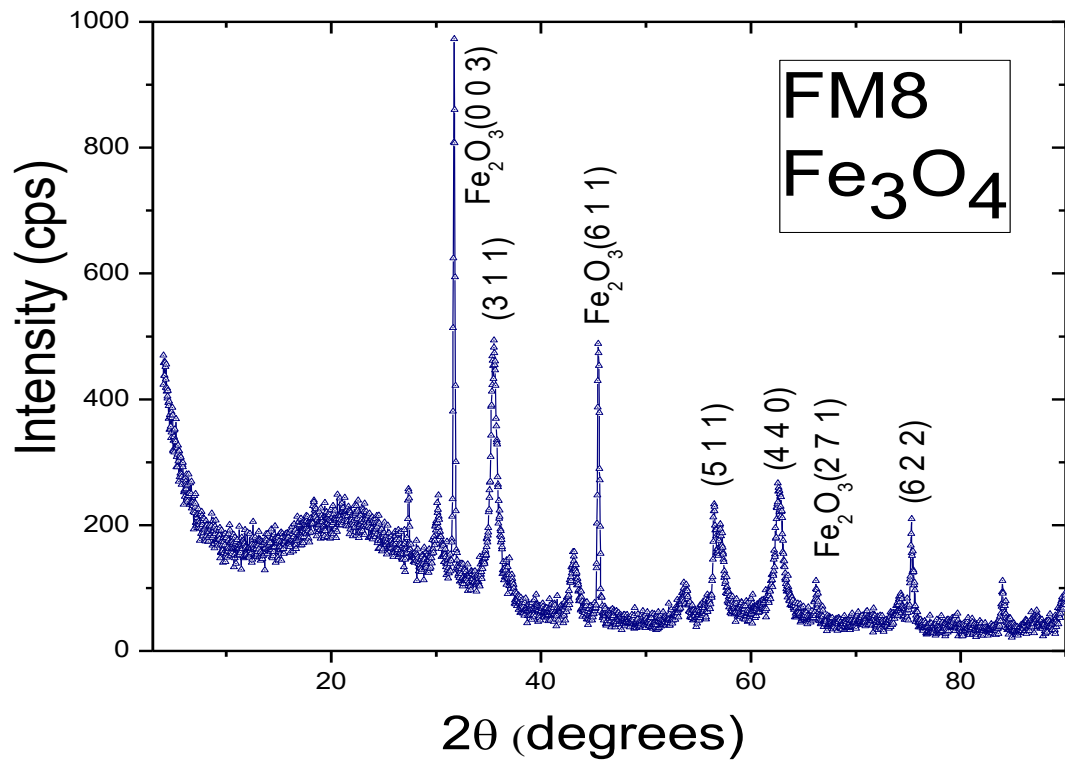
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (5,1,1), (4,0,0), (5,3,1), (6,2,2) που αντιστοιχούν μαγνητίτη, (2,2,0), (3,1,1), (4,0,0) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



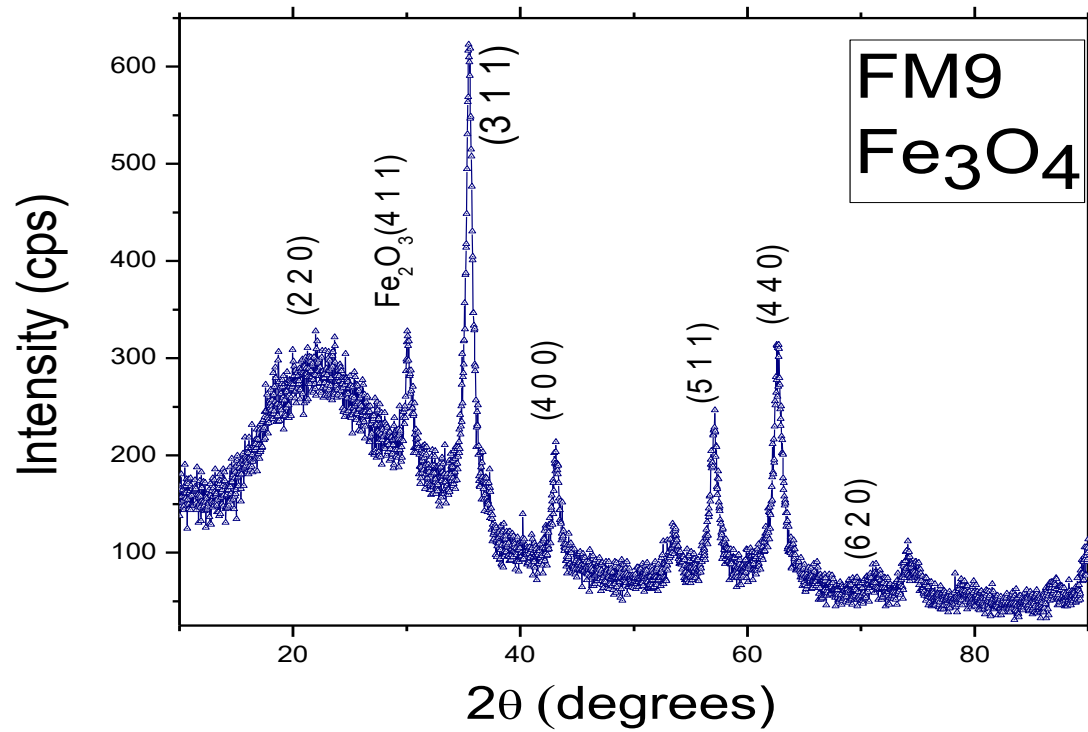
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (3,1,1), (5,1,1), (4,1,0), (5,3,1), (6,2,2) που αντιστοιχούν μαγνητίτη, (0,0,3), (6,1,1), (2,7,1) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



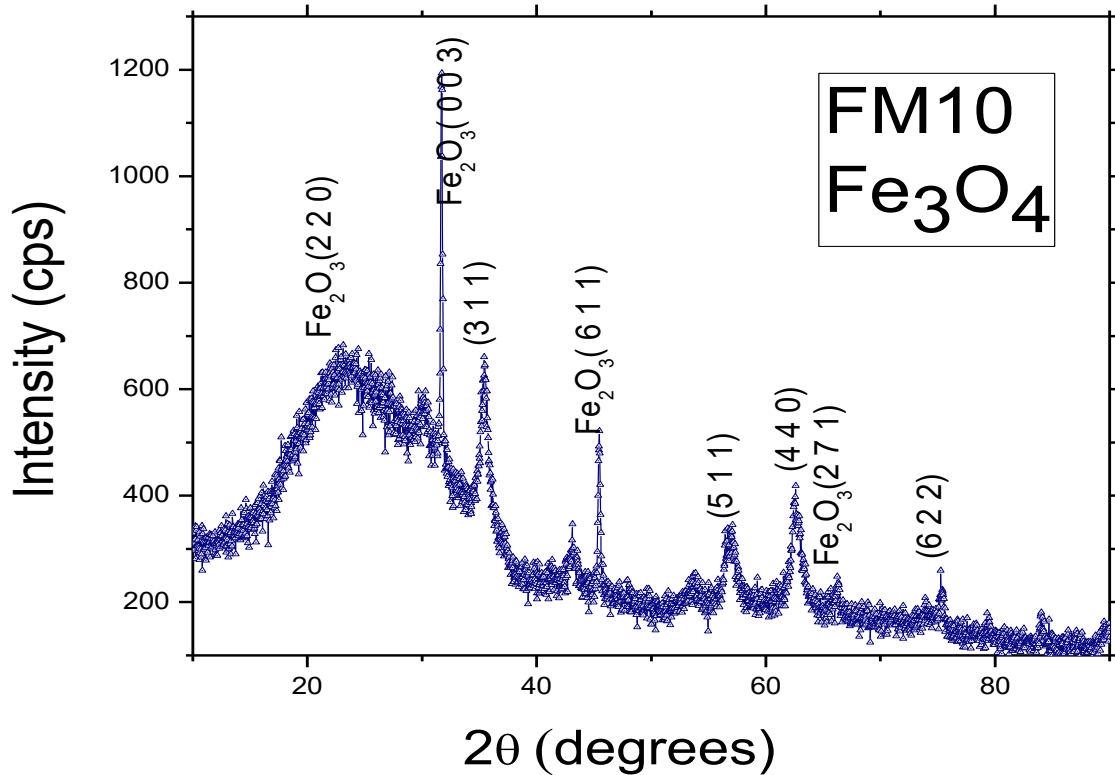
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (3,1,1), (4,0,0), (4,2,2), (5,1,1), (4,4,0), (5,3,3) που αντιστοιχούν μαγνητίτη, (4,1,1), (5,1,2), (6,3,1) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



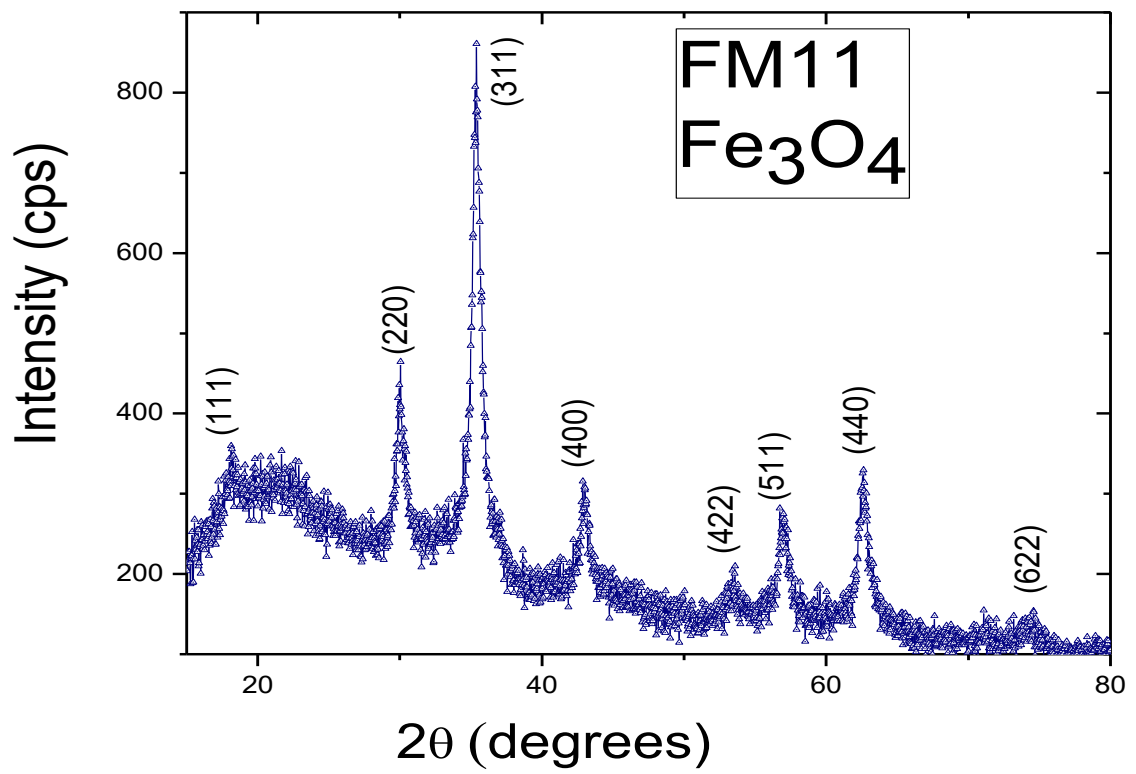
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (3,1,1), (5,1,1), (4,4,0), (6,2,2) που αντιστοιχούν μαγνητίτη, (0,3,3), (6,1,1), (2,7,1) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



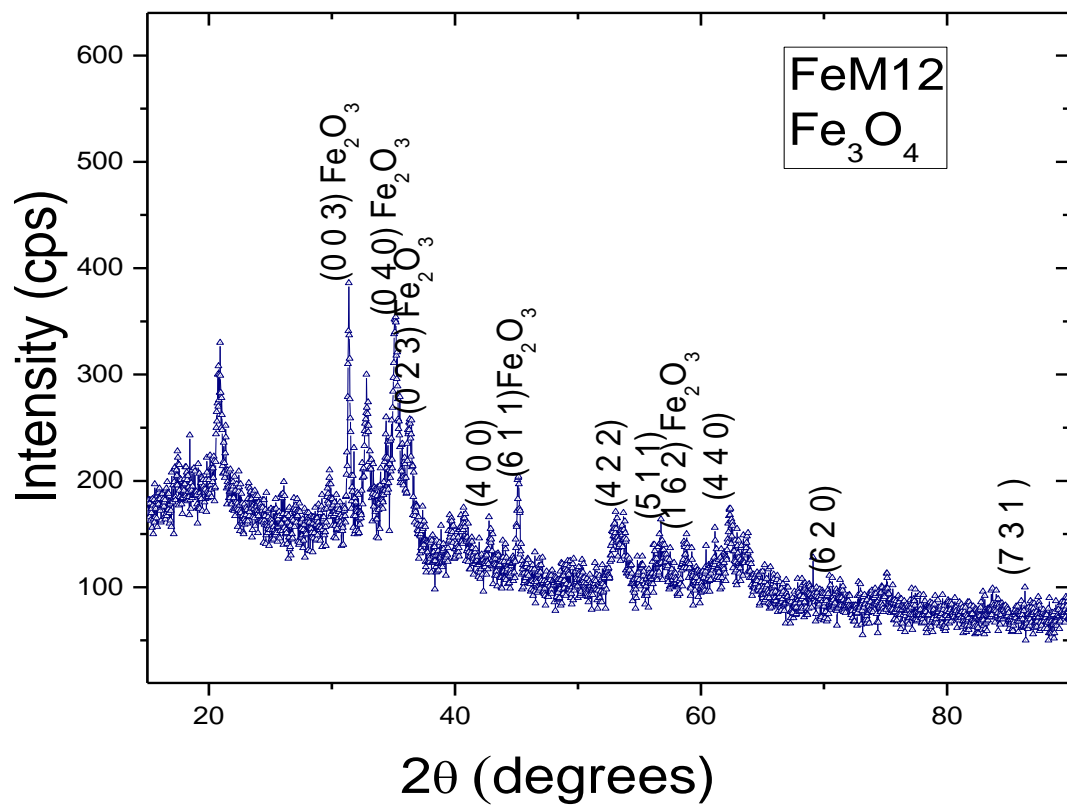
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (2,2,0), (3,1,1), (4,0,0), (5,1,1), (6,2,0) που αντιστοιχούν μαγνητίτη, (4,1,1) που αντιστοιχεί σε αιματίτη.



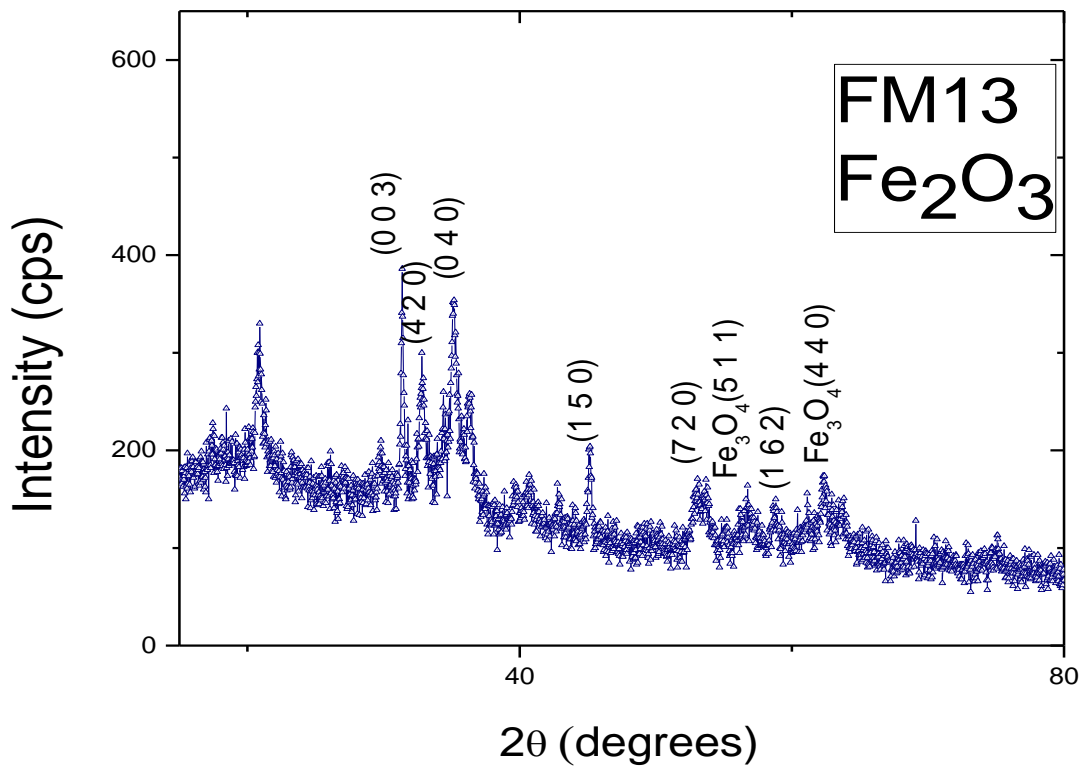
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (3,1,1), (5,1,1), (4,4,0), (6,2,2) που αντιστοιχούν σε μαγνητίτη, (2,2,0), (0,0,3), (6,1,1), (2,7,1) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



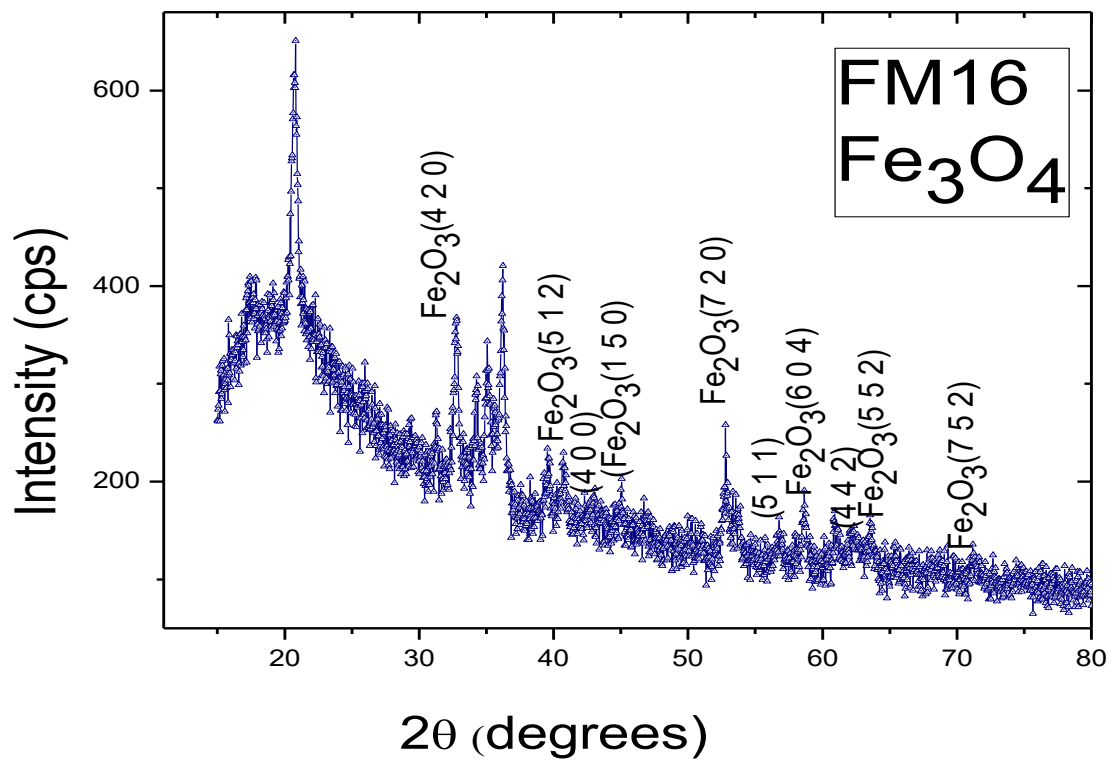
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (1,1,1), (2,2,0), (3,1,1), (4,0,0), (4,2,2), (5,1,1), (4,4,0), (6,2,2) που αντιστοιχούν σε μαγνητίτη.



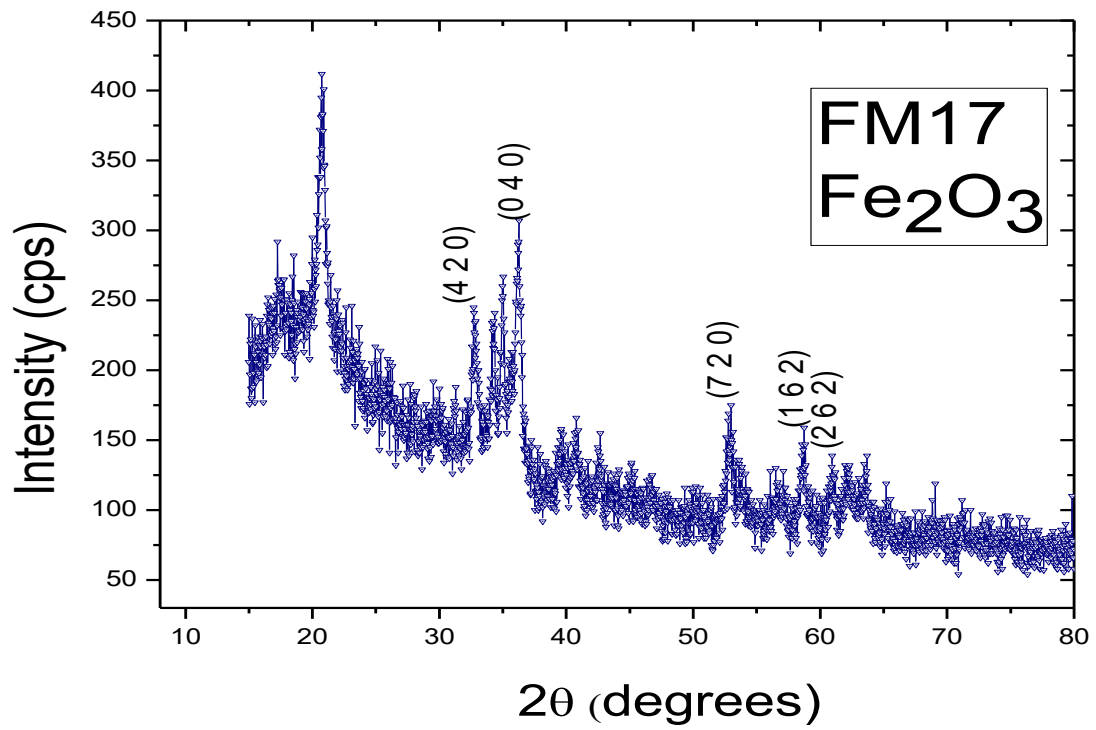
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (4,0,0), (4,2,2), (5,1,1), (6,2,0), (7,3,1) που αντιστοιχούν σε μαγνητίτη, (0,0,3), (0,4,0), (0,2,3), (6,1,1), (1,6,2) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



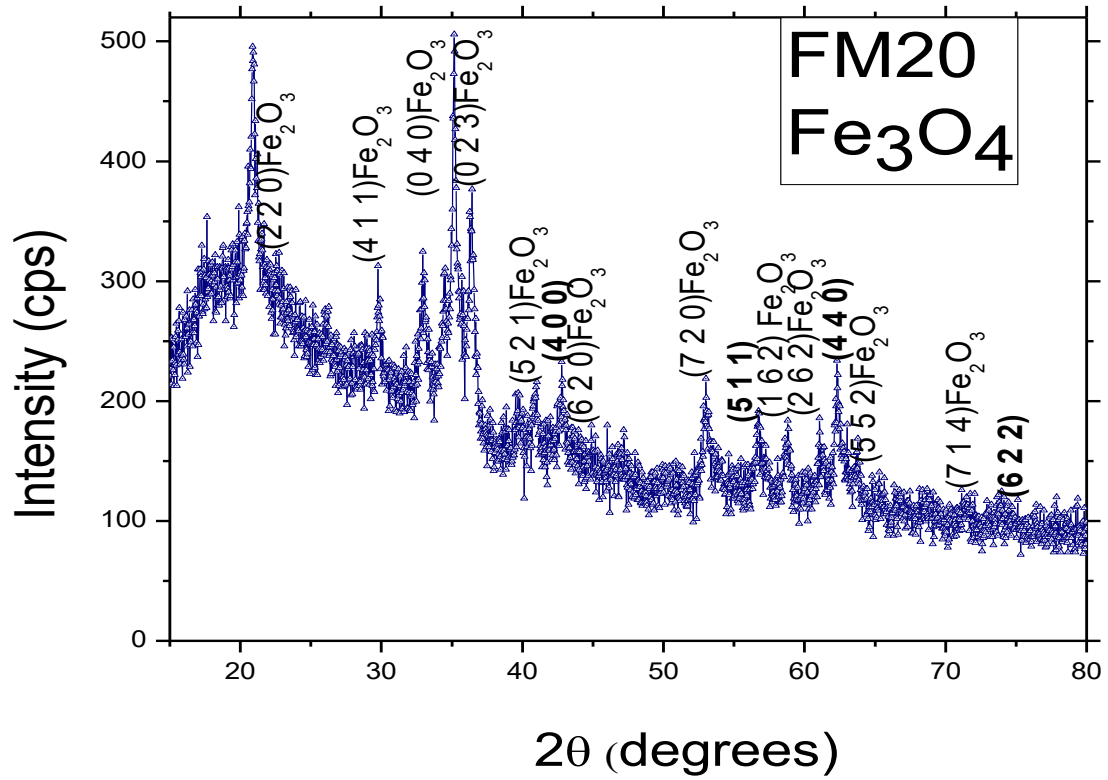
Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (5,1,1), (4,4,0) που αντιστοιχούν σε μαγνητίτη, (0,0,3), (4,2,0), (0,4,0), (1,5,0), (7,2,0), (1,6,2) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (4,4,2), (5,1,1), (4,4,0), που αντιστοιχούν σε μαγνητίτη, (4,2,0), (5,1,2), (1,5,0), (7,2,0), (6,0,4), (5,5,2), (7,5,2) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.



Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (4,2,0), (0,4,0), (7,2,0), (1,6,2), (2,6,2) που αντιστοιχούν σε αματίτη.



Οι ακτίνες X παρουσιάζουν κορυφές (4,0,0), (5,1,1), (4,4,0), (6,2,2) που αντιστοιχούν σε μαγνητίτη, (2,2,0), (4,1,1), (0,4,0), (0,2,3), (5,2,1), (6,2,0), (7,2,0), (1,6,2), (2,6,2), (5,5,2), (7,1,4) που αντιστοιχούν σε αιματίτη.

Δείγμα	Fe ₃ O ₄ %	Fe ₂ O ₃ %	NaOH	d (Fe ₃ O ₄)	d(Fe ₂ O ₃)	T(°C)	PH
FM1	26.7	38.4	34.9	-	33 nm	RT	11-12
FM2	28.9	25.5	45.6	26.6 nm	-	RT	11-12
FM3	61.8	21.1	17.1	11.1 nm	26.6 nm	RT	11-12
FM4	25.8	31.5	42.6	11.1 nm	13.2 nm	RT	11-12
FM5	13.8	23	63.2	95 nm	50.6 nm	RT	11-12
FM6	43.8	41.2	15	86 nm	25.8 nm	RT	11-12
FM7	34.9	37.5	27.6	14.1 nm	30.4 nm	RT	11-12

FM8	53.7	41.2	5.1	34 nm	13 nm	50 °C	11-12
FM9	37.6	14.3	48.1	12.6 nm	11.2 nm	50 °C	11-12
FM10	13.3	6.2	80.4	11.2 nm	29.4 nm	50 °C 100 °C 220 °C	11-12
FM11	86.1	10.4	3.5	92 nm	92 nm	190 °C 320 °C 180 °C	11-12
FM12	16.2	45.8	38	30.9 nm	27.4 nm	100 °C 190 °C 320 °C	9-10
FM13	46	42.3	11.7	26.6 nm	35.8 nm	190 °C 320 °C 180 °C	9-10
FM16	37.3	51.6	11	13.6 nm	19.7 nm	190 °C 320 °C 180 °C	11-12
FM17	4.7	9.3	86	-	16.2 nm	190 °C 320 °C 180 °C	11-12

FM20	3.4	2	94.7	18.9 nm	40.4 nm	190 °C 320 °C 180 °C	10.5-11
------	-----	---	------	---------	---------	----------------------------	---------

Παραπάνω αναρτώνται η ανάλυση των υλικών σε ποσοστά από το πρόγραμμα Match, το μέγεθος των κόκκων, η θερμοκρασία διεξαγωγής των πειραμάτων και το PH των διαλυμάτων.

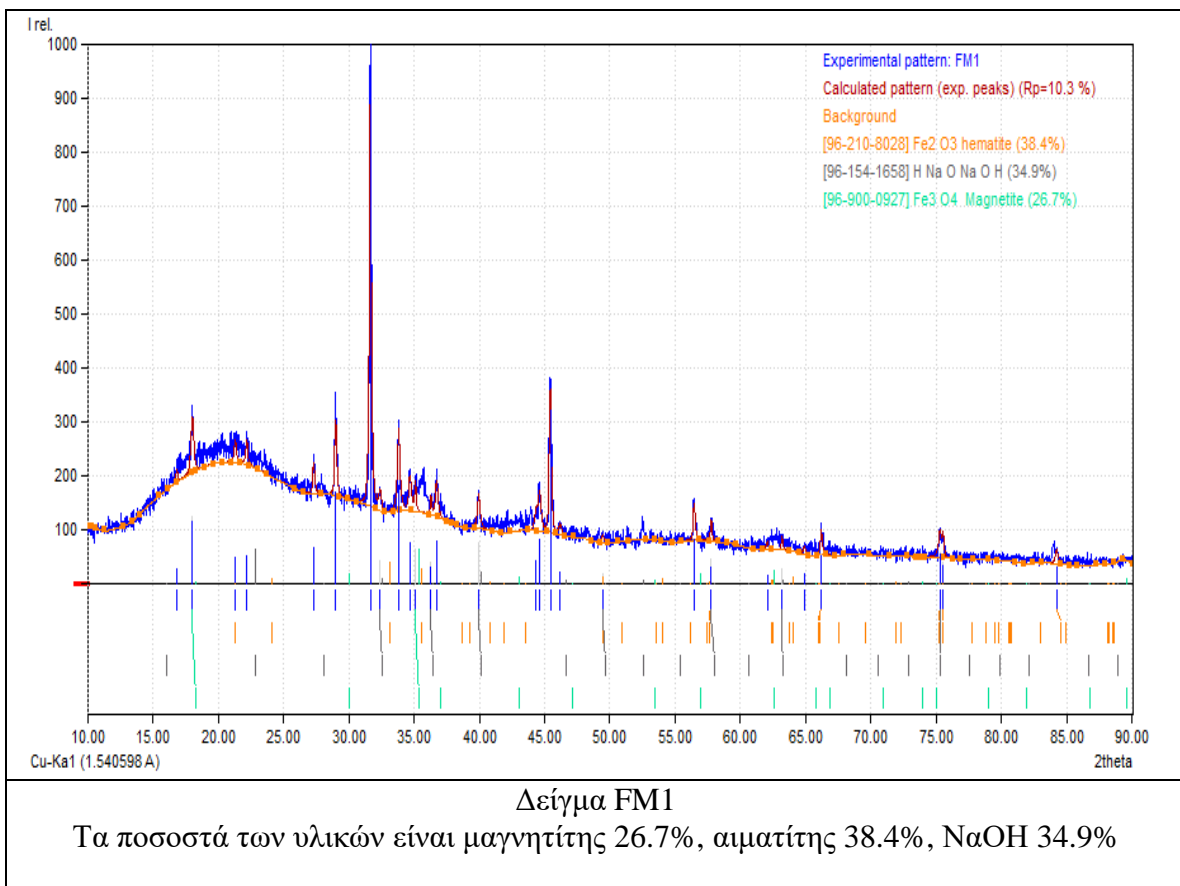


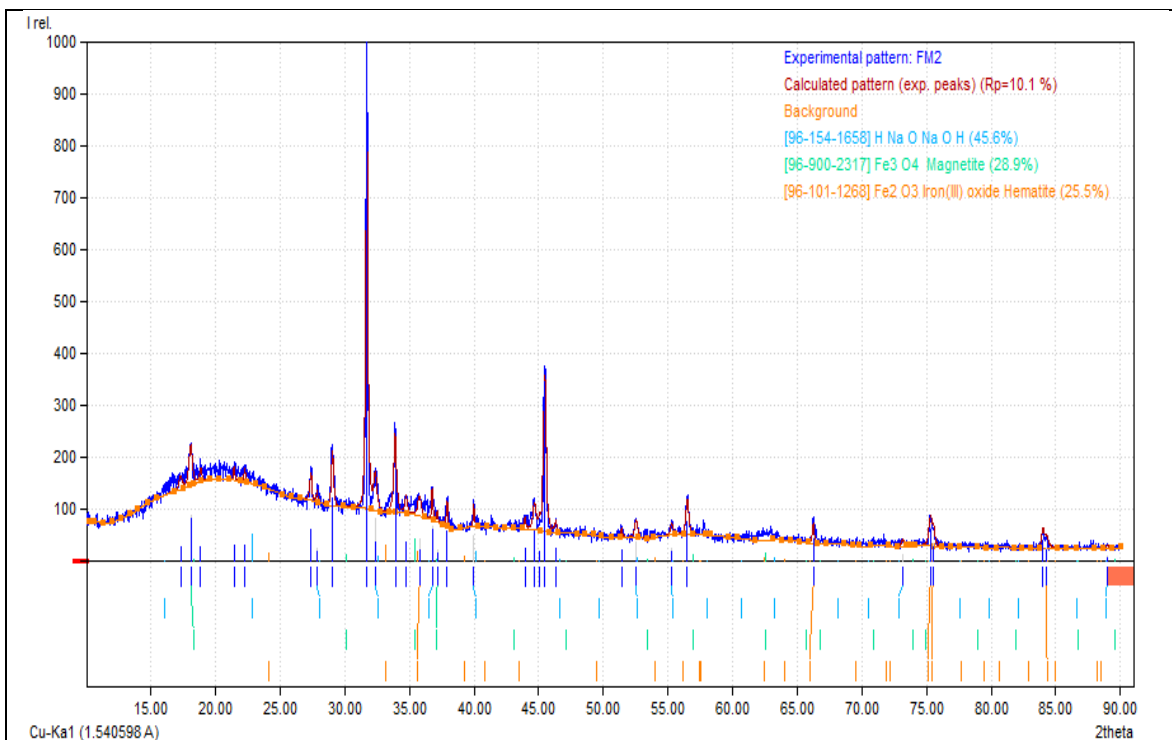
7.2 Match (program)/ Πρόγραμμα Match

Ένα λογισμικό για την αναγνώριση των φάσεων από τα δεδομένα περίθλασης ακτίνων X σε σκόνη, που χρησιμοποιείται καθημερινά στην εργασία των επιστημόνων των υλικών. Τυπικά, είναι μια αναγνώριση των φάσεων που υπάρχει σε ένα άγνωστο δείγμα ή σκόνη, όπως στην περίπτωση μας.

Η διαδικασία που ακολουθεί η εξής: από το διάγραμμα περίθλασης ακτίνων X του άγνωστου δείγματος μετράται με την υψηλότερη δυνατή ακρίβεια ο λόγος του σήματος ως προς τον θόρυβο. Το αποτέλεσμα είναι ένα αρχείο που περιέχει ένταση έναντι δεδομένων 2theta (τα λεγόμενα "ακατέργαστα δεδομένα"), μερικές φορές συμπεριλαμβάνονται και πειραματικές συνθήκες. Ο στόχος είναι να έχουμε έναν κατάλογο κορυφών (2theta και τιμές έντασης) με την υψηλότερη δυνατή ακρίβεια.

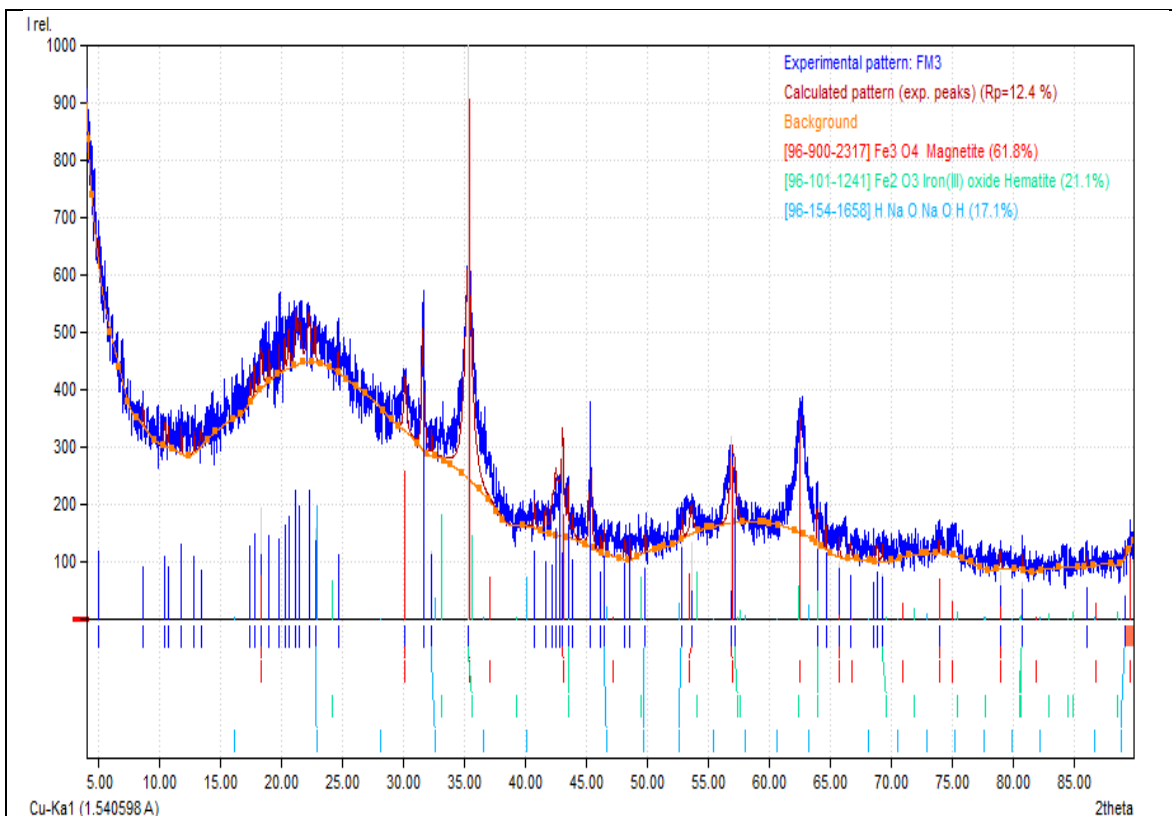
Τα αποτελέσματα των πειραμάτων είναι τα εξής:





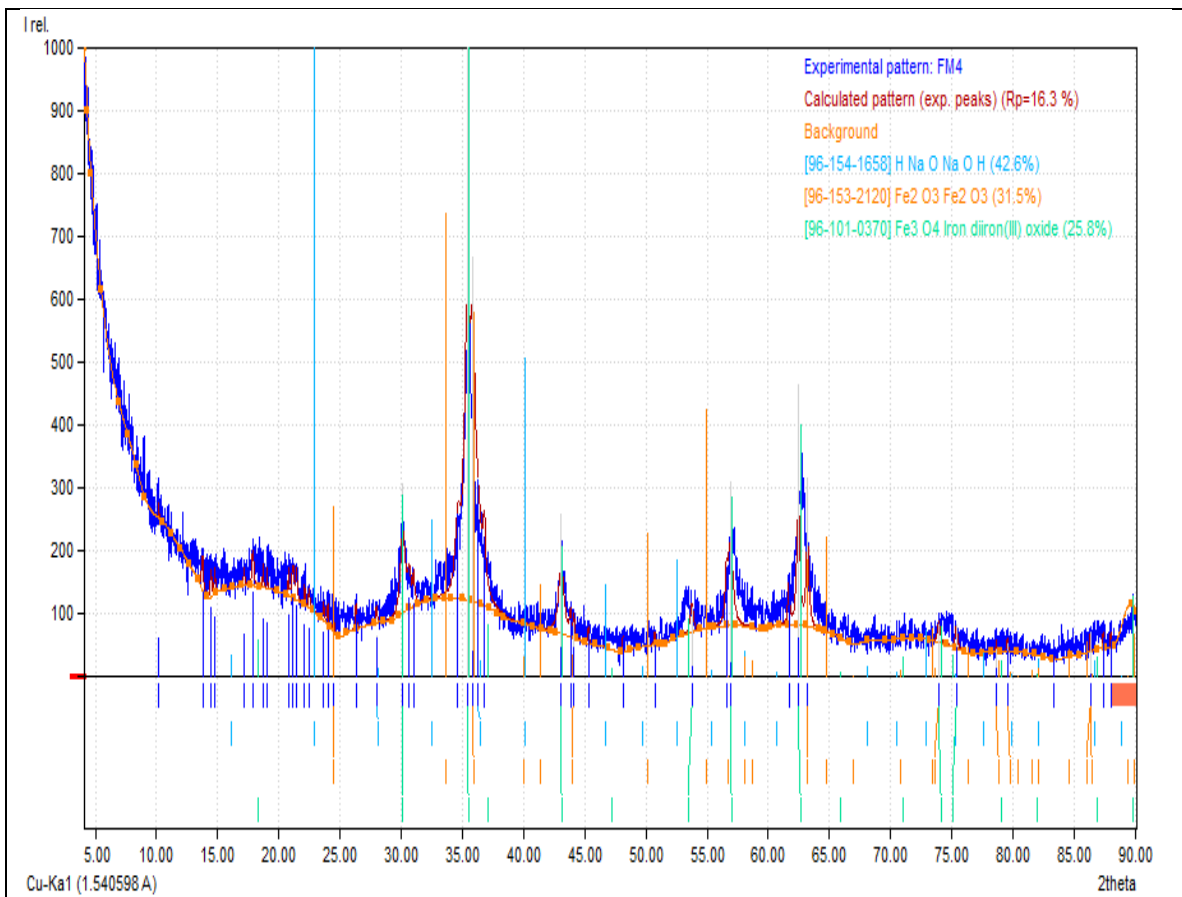
Δείγμα FM2

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 28.9%, αιματίτης 25.5%, NaOH 45.6%



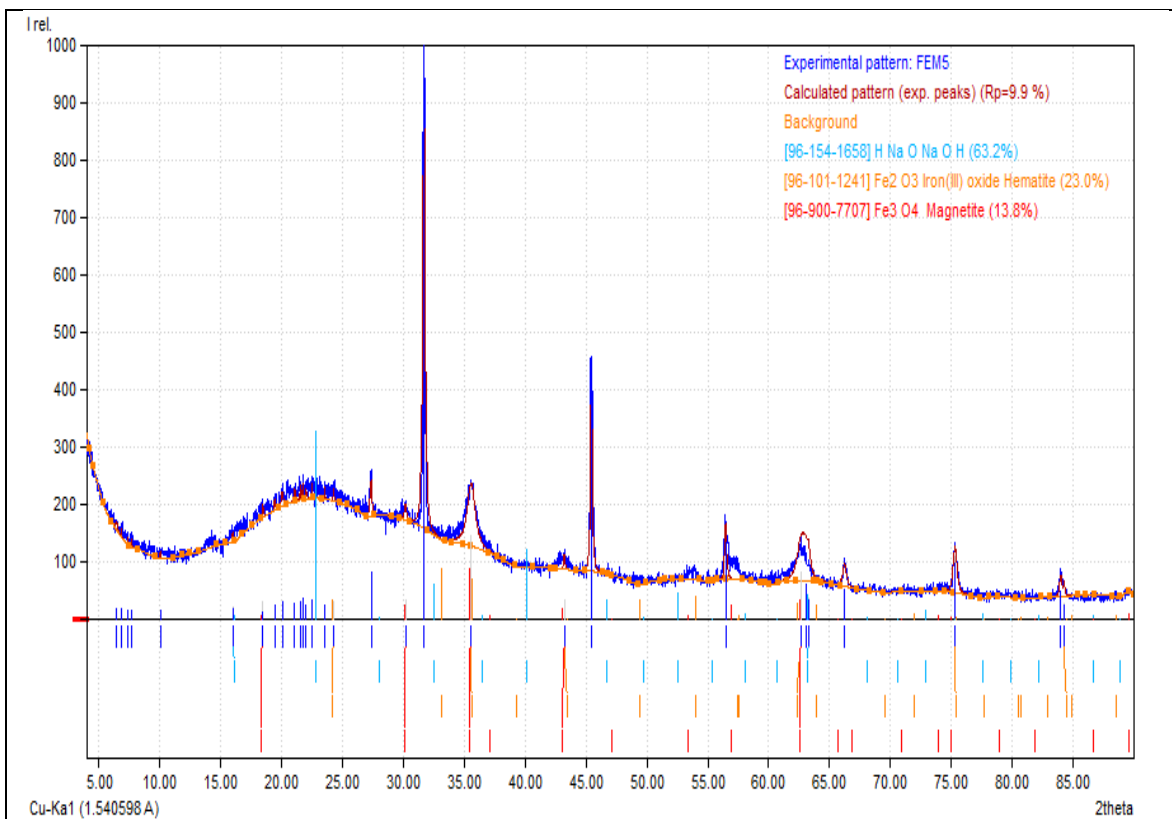
Δείγμα FM3

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 61.8%, αιματίτης 21.1%, NaOH 17.1%



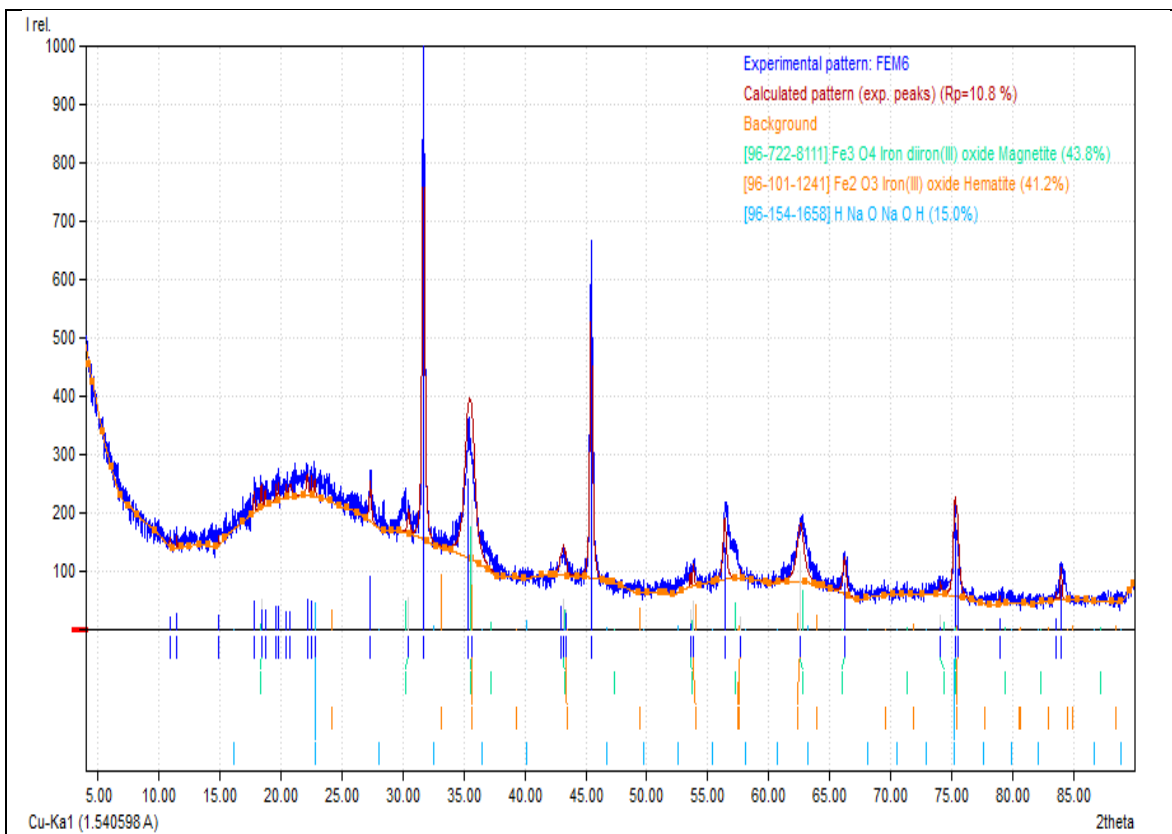
Δείγμα FM4

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 25.8%, αιματίτης 31.5%, NaOH 42.6%



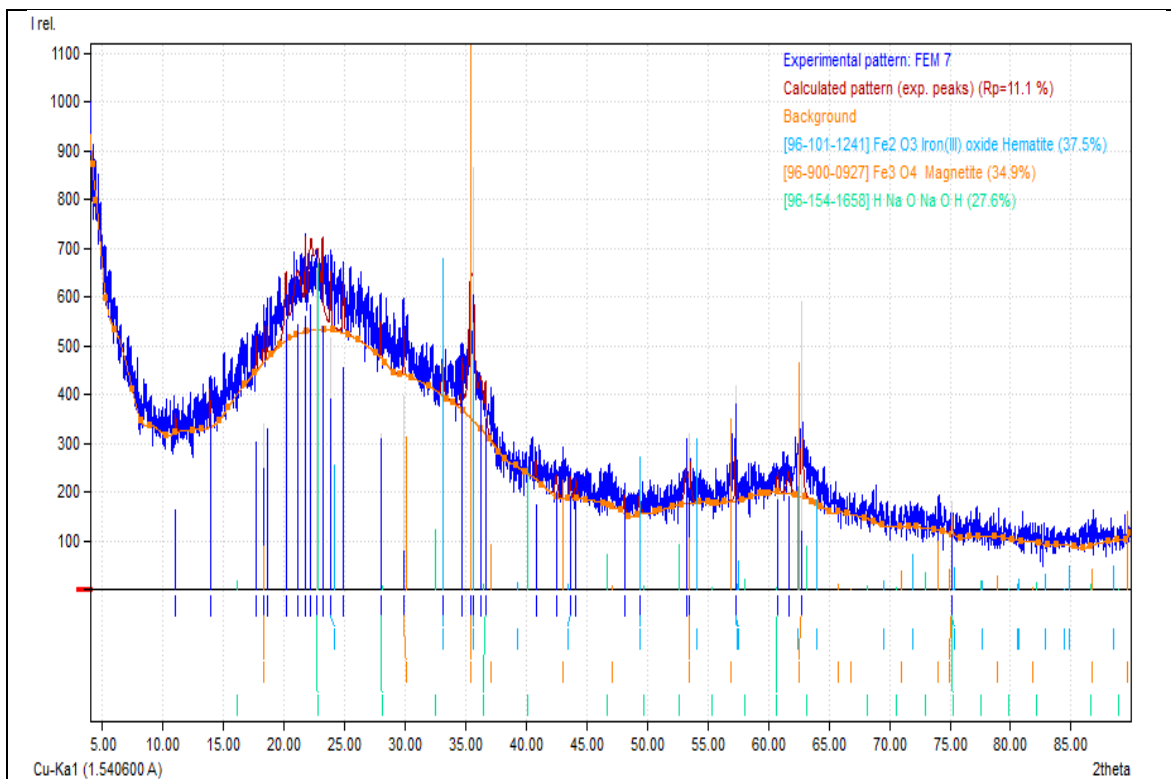
Δείγμα FM5

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 13.8%, αιματίτης 23%, NaOH 63.2%

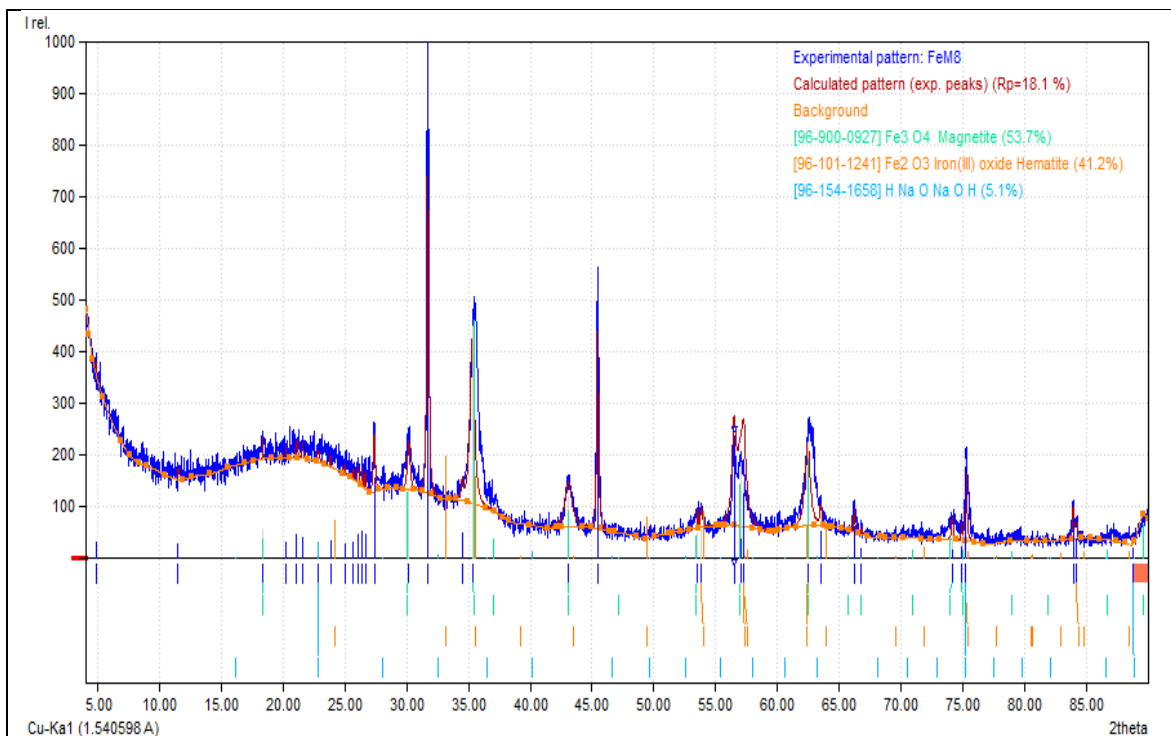


Δείγμα FM6

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 43.6%, αιματίτης 41.2%, NaOH 15%

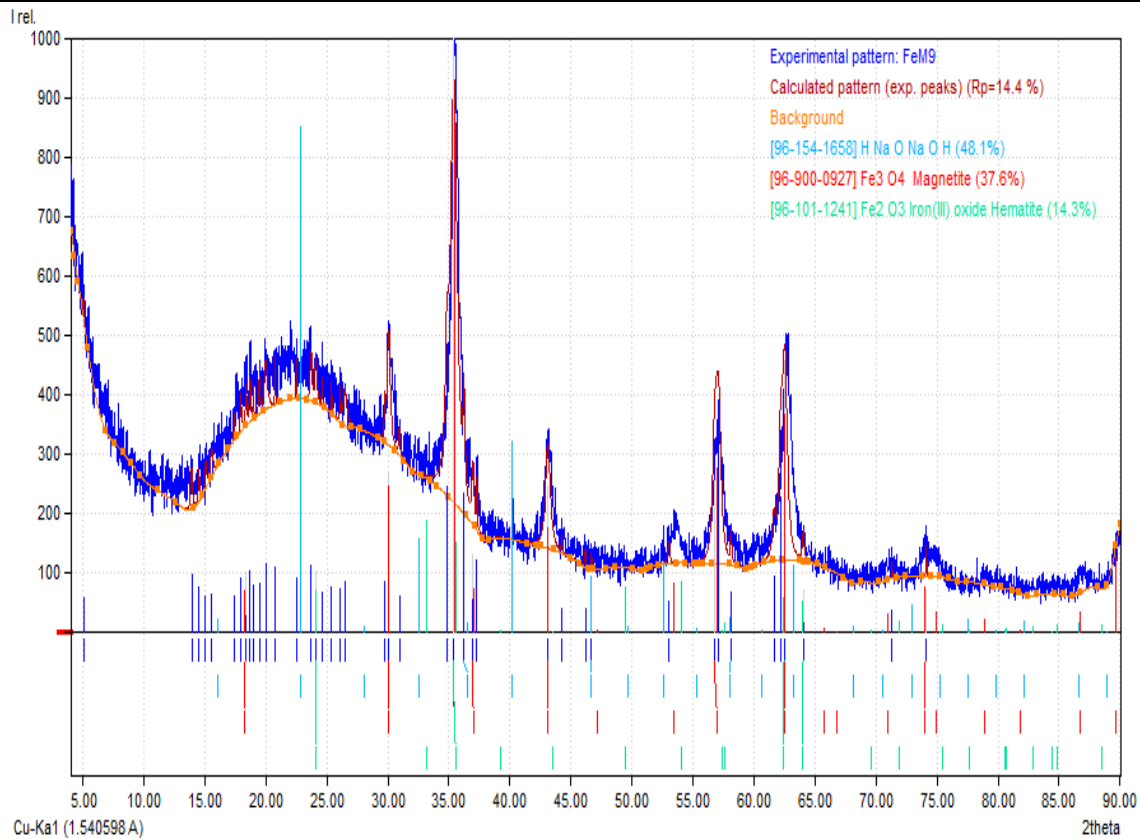


Δείγμα FM7
 Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 34.9%, αιματίτης 37.5%, NaOH 27.6%



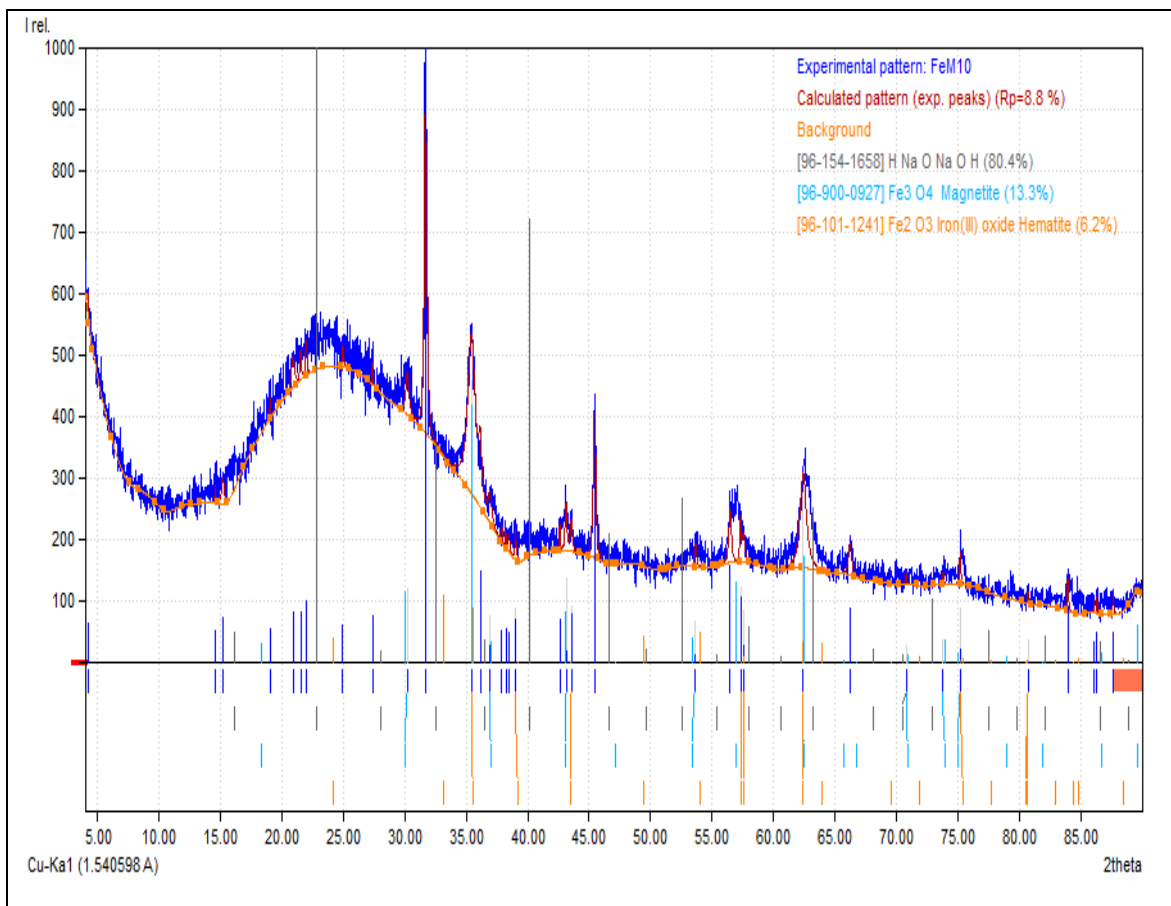
Δείγμα FM8

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 53.7%, αιματίτης 41.2%, NaOH 5.1%



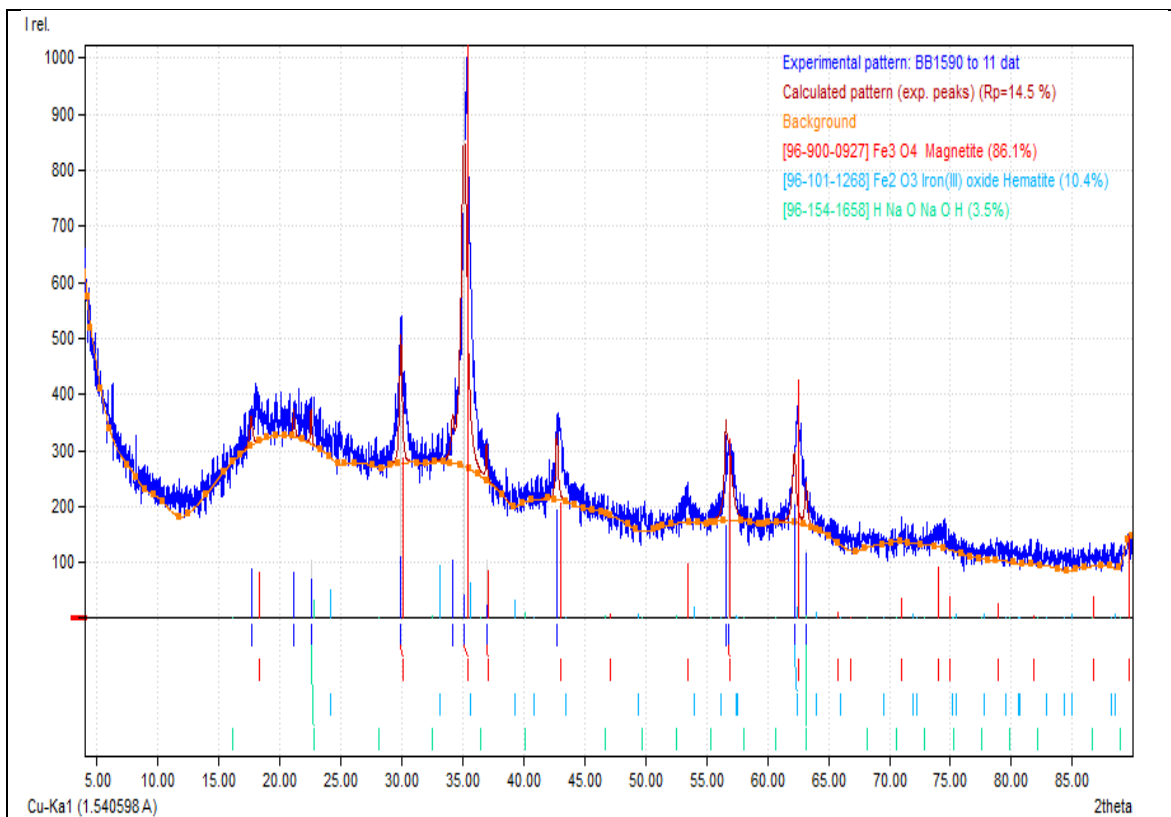
Δείγμα FM9

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 37.6%, αιματίτης 14.3%, NaOH 48.1%



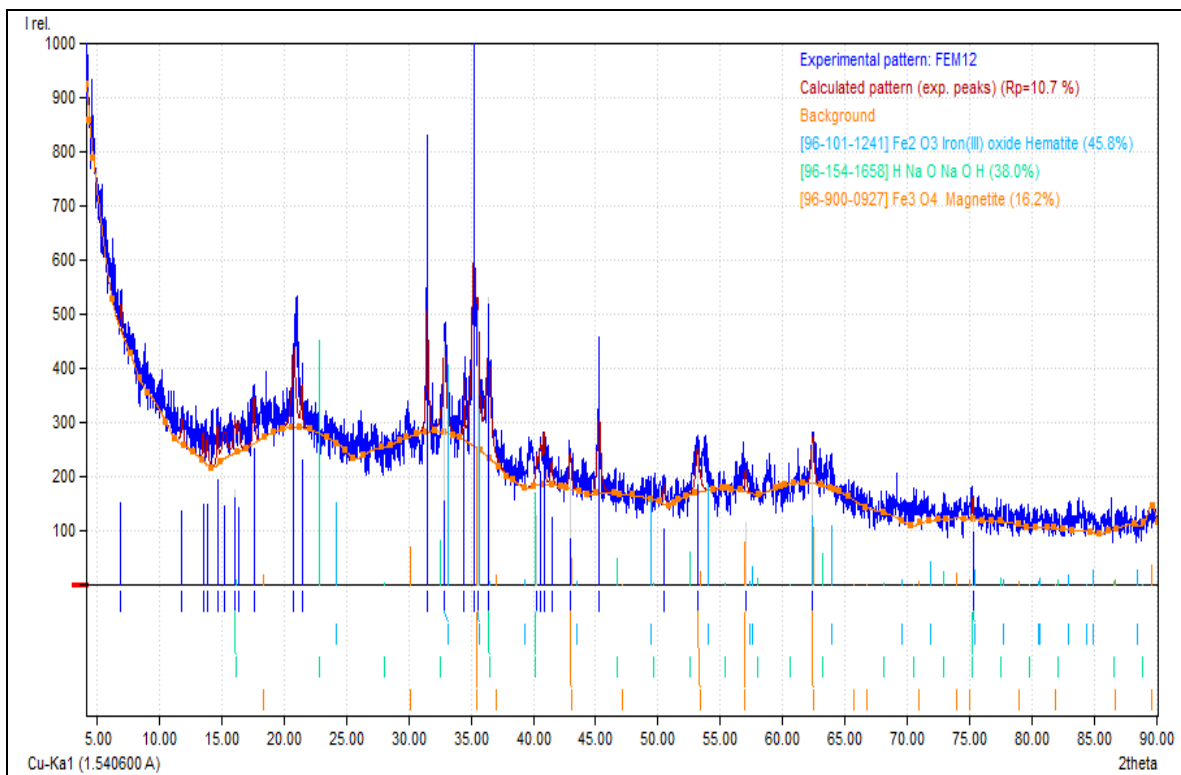
Δείγμα FM10

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 13.3%, αιματίτης 6.2%, NaOH 80.4%



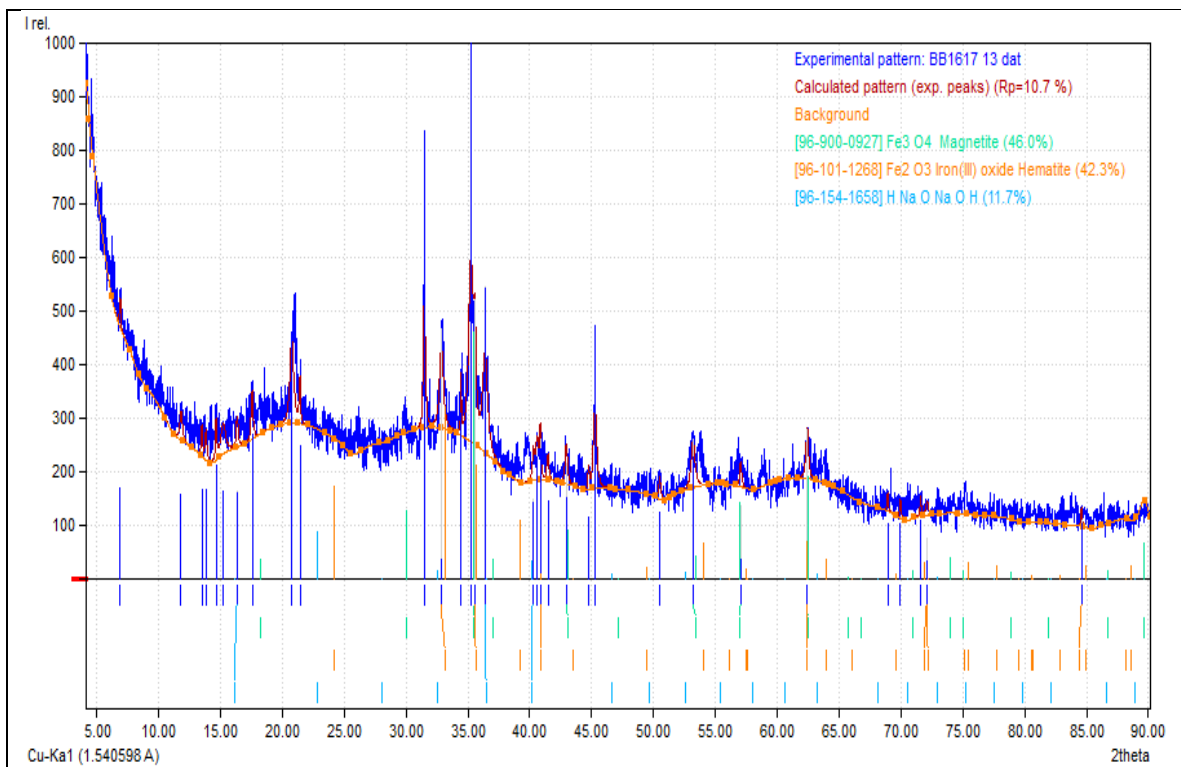
Δείγμα FM11

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 86.1%, αιματίτης 10.4%, NaOH 3.5%



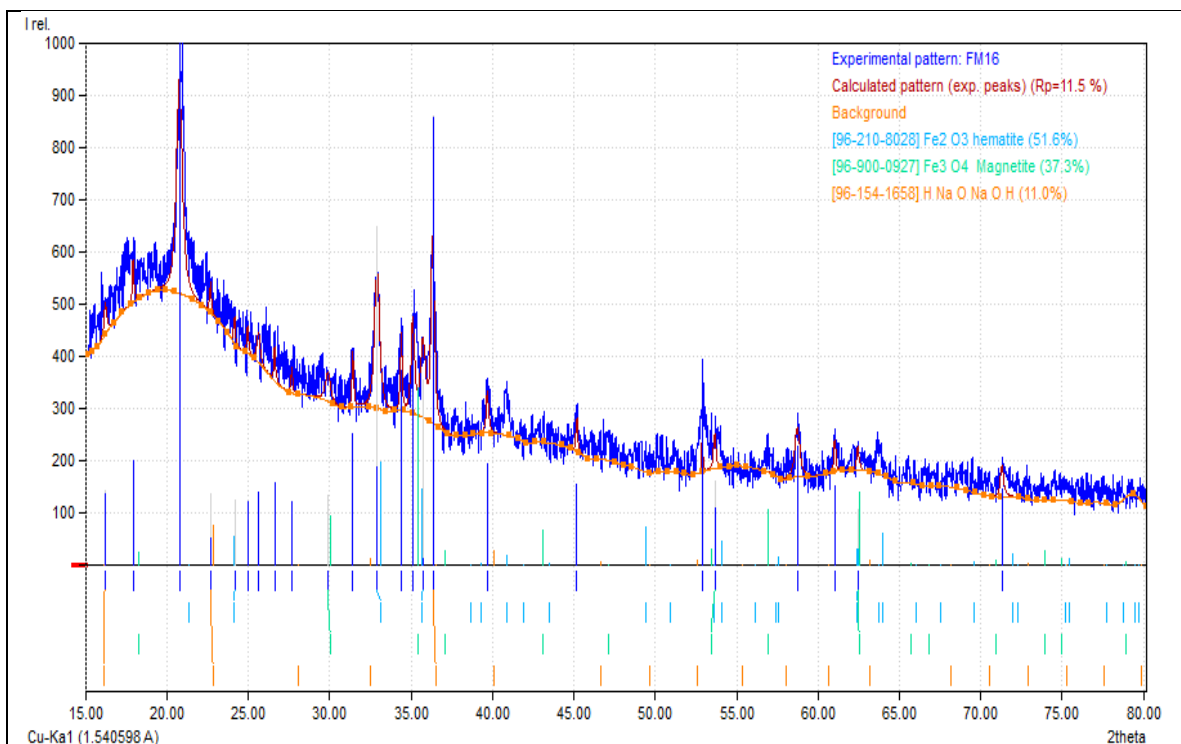
Δείγμα FM12

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 16.2%, αιματίτης 45.8%, NaOH 38%



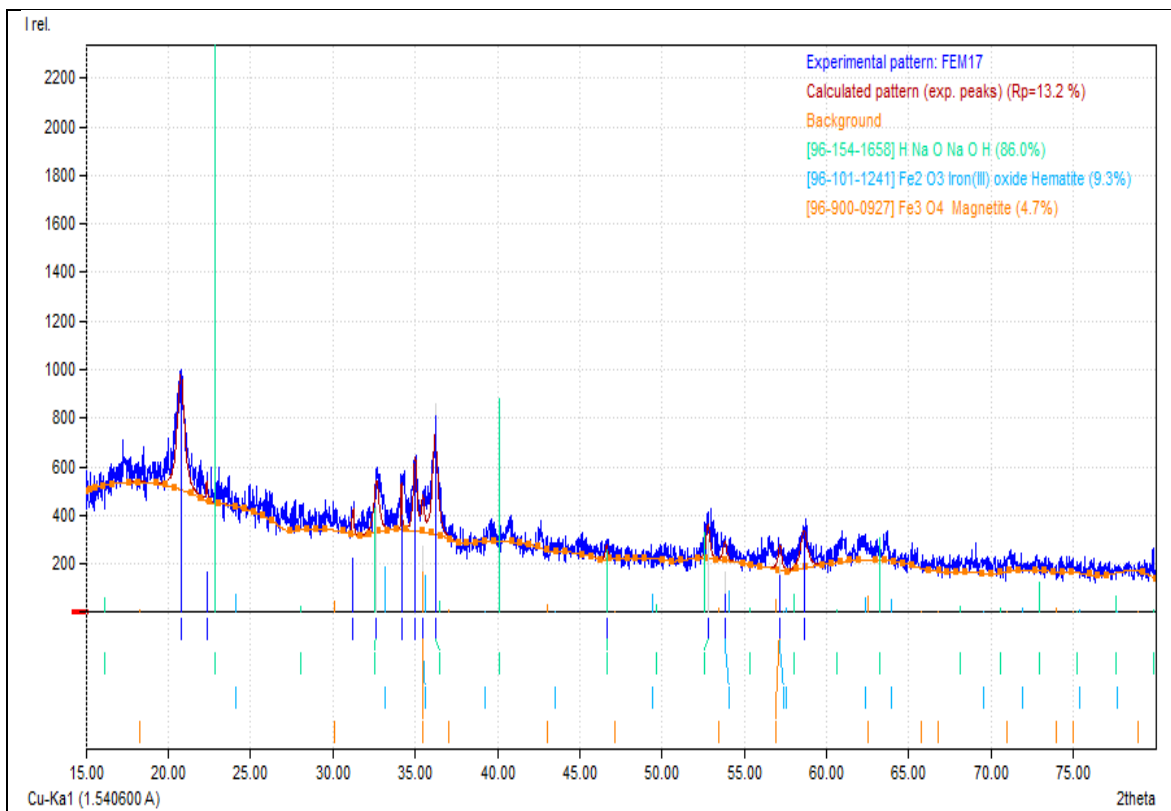
Δείγμα FM13

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 46%, αιματίτης 42.3%, NaOH 11.7%

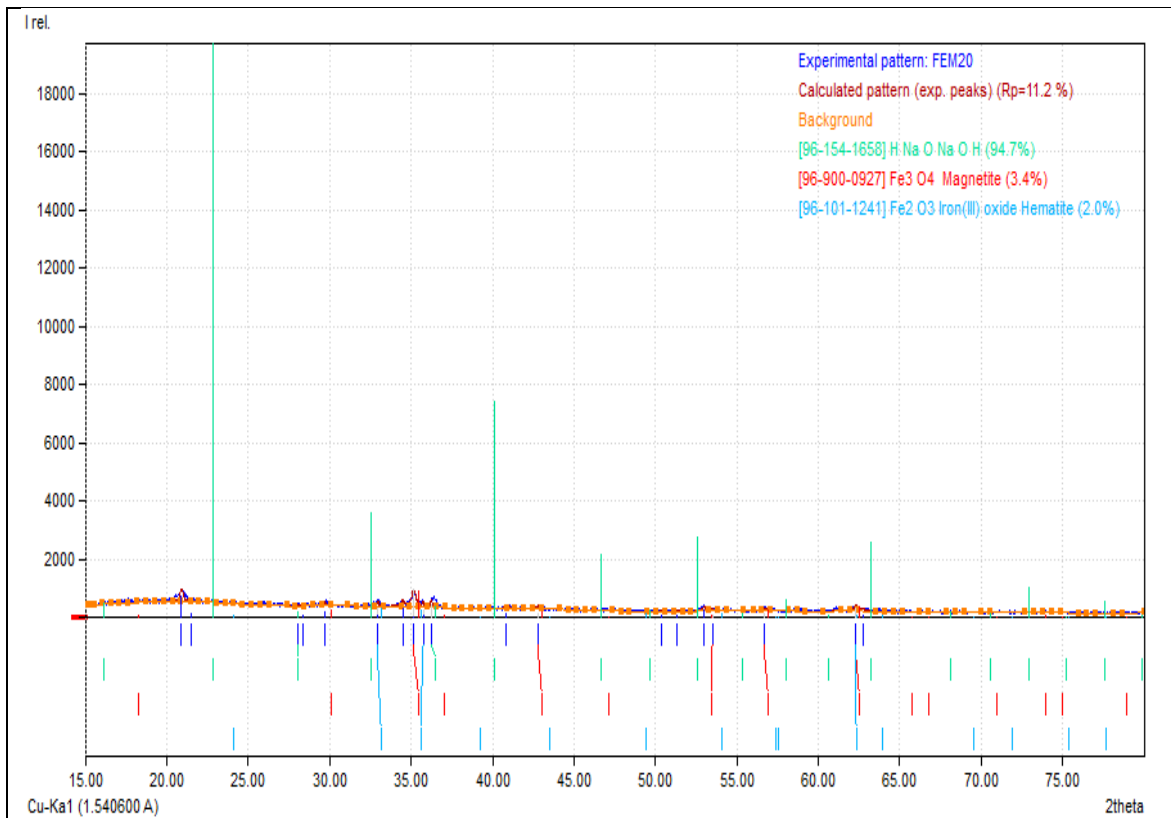


Δείγμα FM16

Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 37.3%, αιματίτης 51.6%, NaOH 11%



Δείγμα FM17
 Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 4.7%, αιματίτης 9.3%, NaOH 86%



Δείγμα FM20

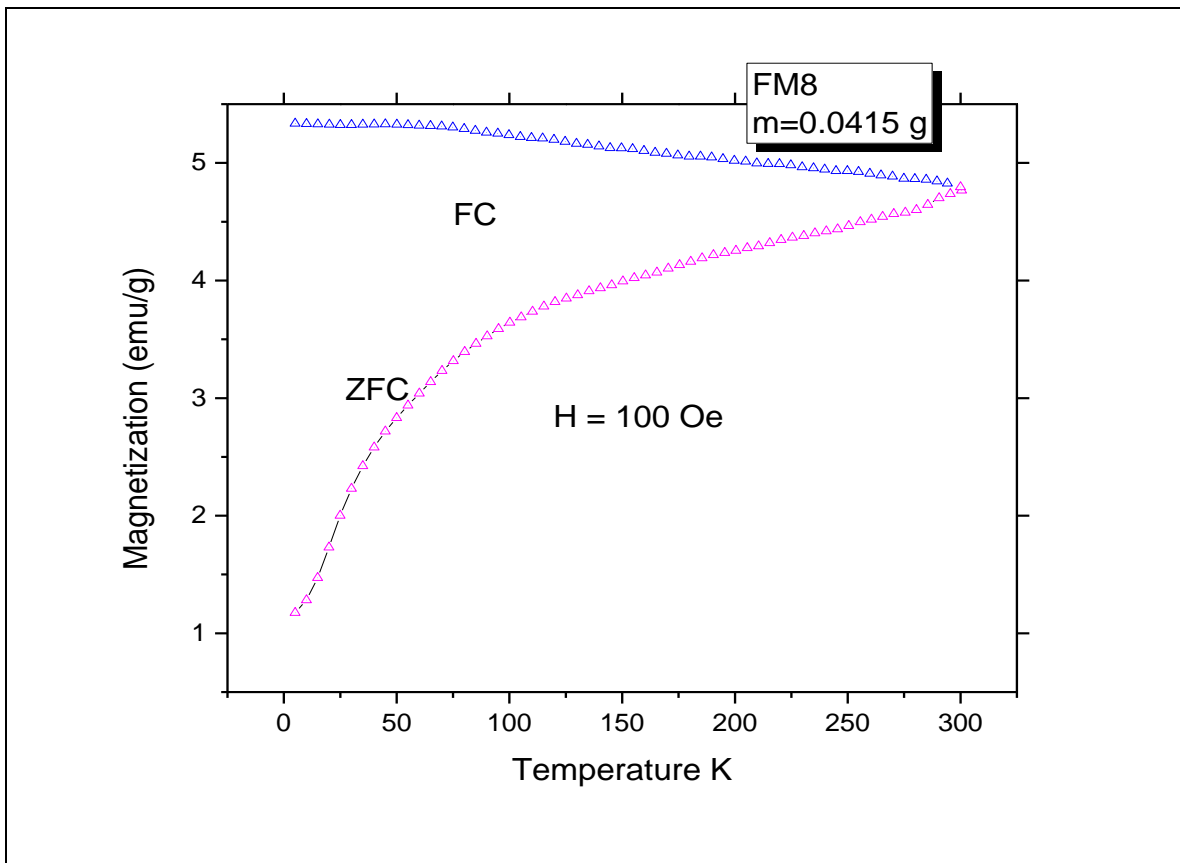
Τα ποσοστά των υλικών είναι μαγνητίτης 3.4%, αιματίτης 2%, NaOH 94.7%

7.3 Ανάλυση των πειραμάτων SQUID

Το μαγνητόμετρο SQUID (superconducting quantum interference device) σχετίζεται με τη μέτρηση των αλλαγών στο μαγνητικό πεδίο που σχετίζονται με μία κβαντική ροή.

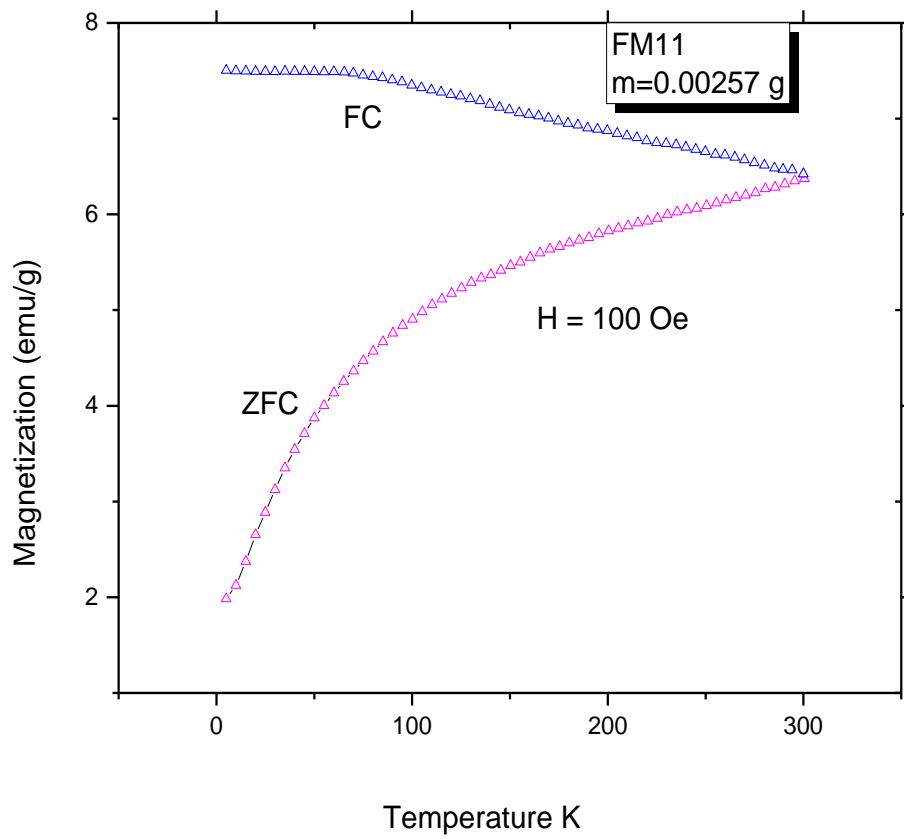
Οι ZFC και FC καμπύλες των δειγμάτων μετρήθηκαν από 5 έως 300K και υπό ένα σταθερό πεδίο $H=100\text{Oe}$. Η καμπύλη ZFC δεν μειώνεται απότομα και αυτό είναι μία ένδειξη ότι τα σωματίδια μαγνητίτη είναι υπερπαραμαγνητικά (superparamagnetic) μέχρι τους 300K. Μπορούμε να πούμε ότι η μαγνητική τους συμπεριφορά είναι υπερπαραμαγνητική.

Παρακάτω αναρτώνται οι μετρήσεις του εργαστηρίου:



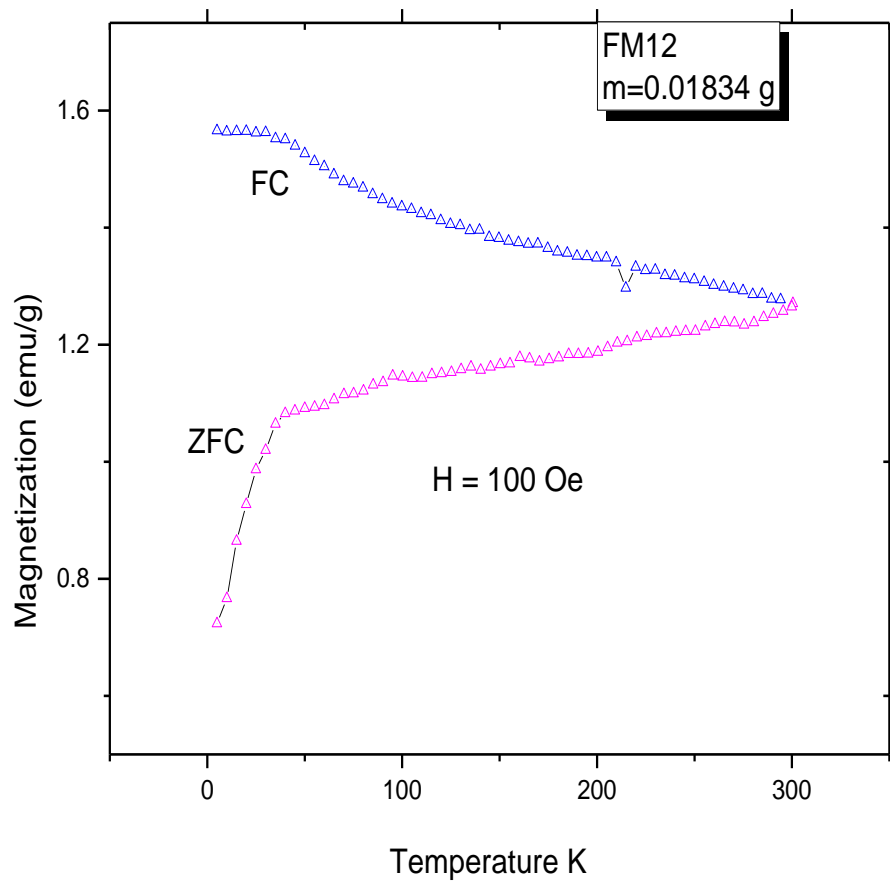
Δείγμα 8:

Στα 20 Oe κυμαίνεται το συνεκτικό πεδίο, οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε RT της μαγνήτισης του βρόχου υστέρησης και η μάζα είναι: 0.0415 g
Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση σε σχέση με την θερμοκρασία.



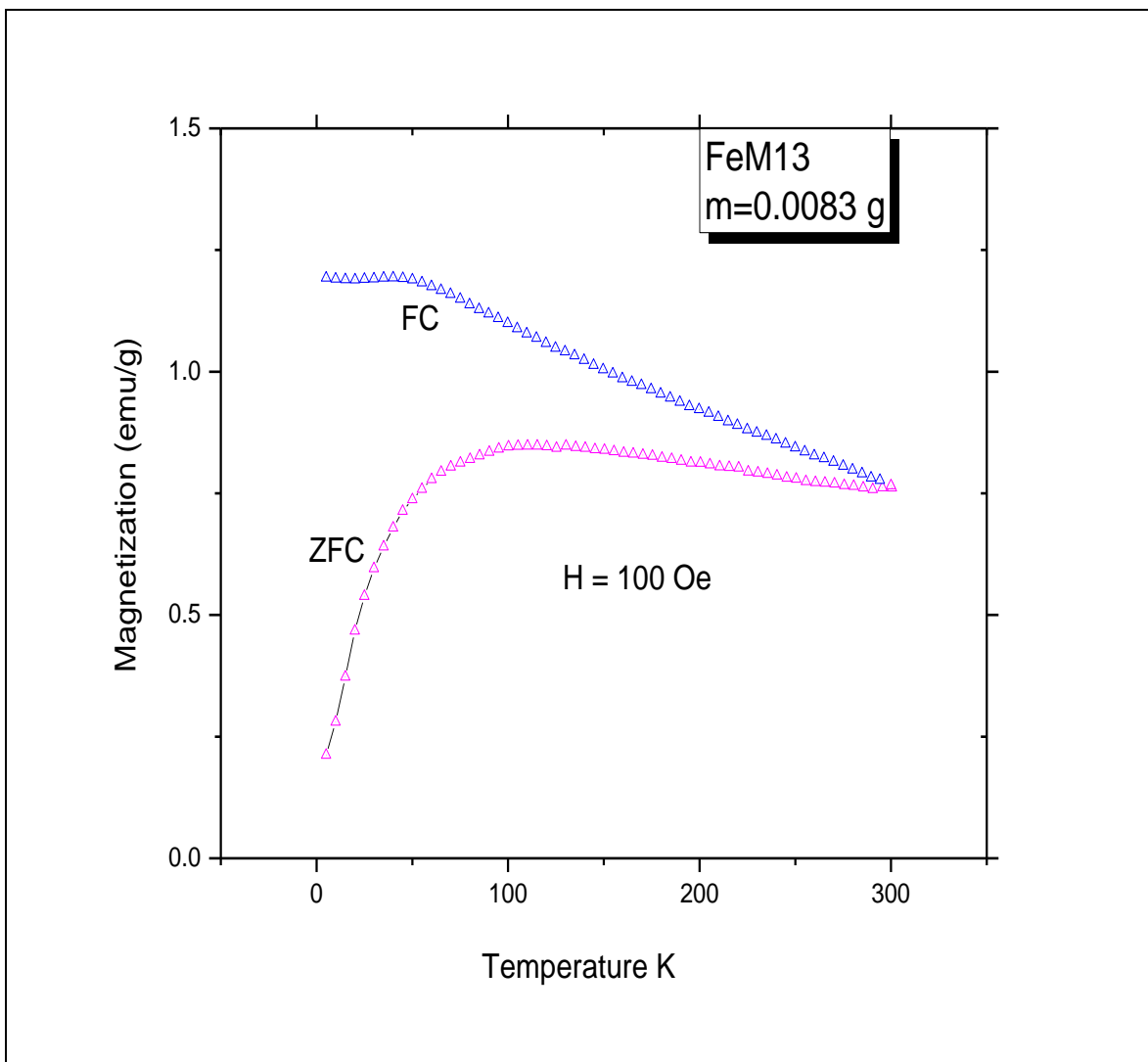
Δείγμα 11:

Στα 20 Oe κυμαίνεται το συνεκτικό πεδίο, οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε RT της μαγνήτισης του βρόχου υστέρησης και η μάζα είναι: 0.00257g
 Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση σε σχέση με την θερμοκρασία.



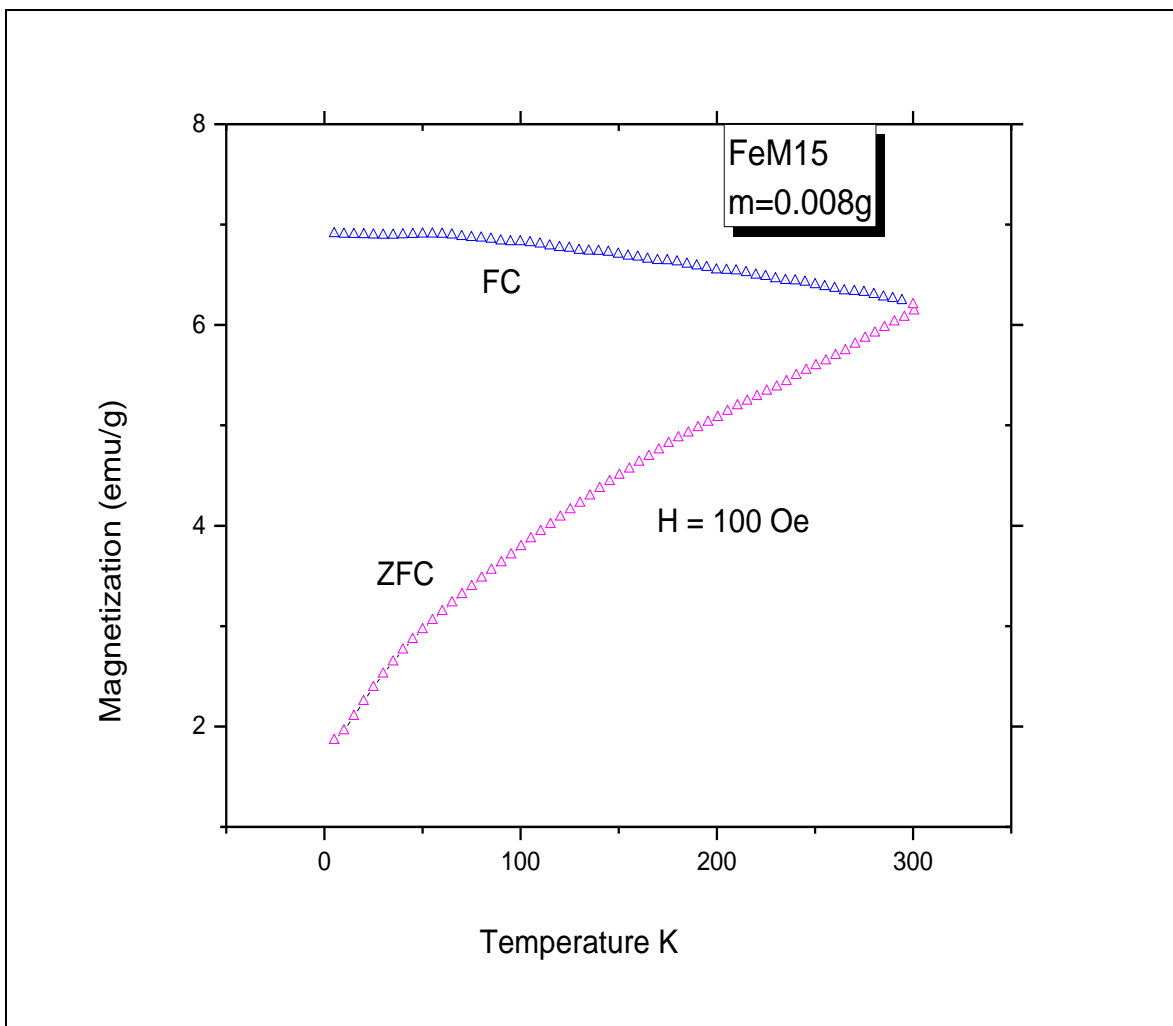
Δείγμα 12:

Στα 20 Oe κυμαίνεται το συνεκτικό πεδίο, οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε RT της μαγνήτισης του βρόχου υστέρησης και η μάζα είναι:0.01834g
Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση σε σχέση με την θερμοκρασία.



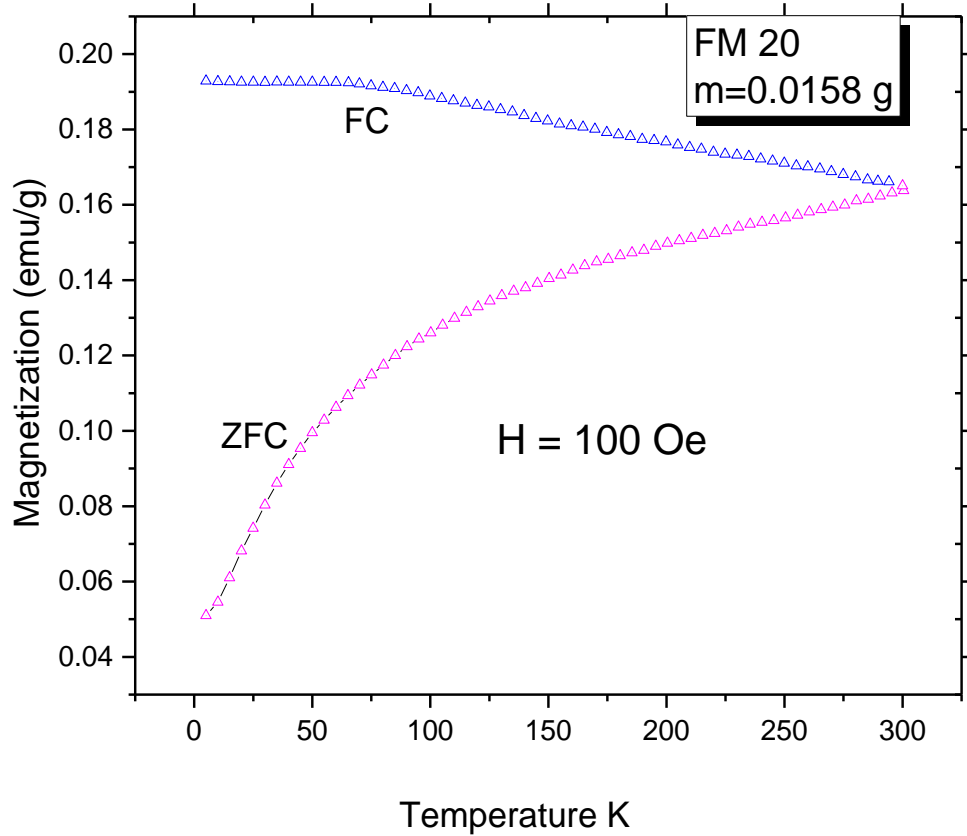
Δείγμα 13:

Στα 20 Oe κυμαίνεται το συνεκτικό πεδίο, οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε RT της μαγνήτισης του βρόχου υστέρησης και η μάζα είναι:0.083g
Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση σε σχέση με την θερμοκρασία.



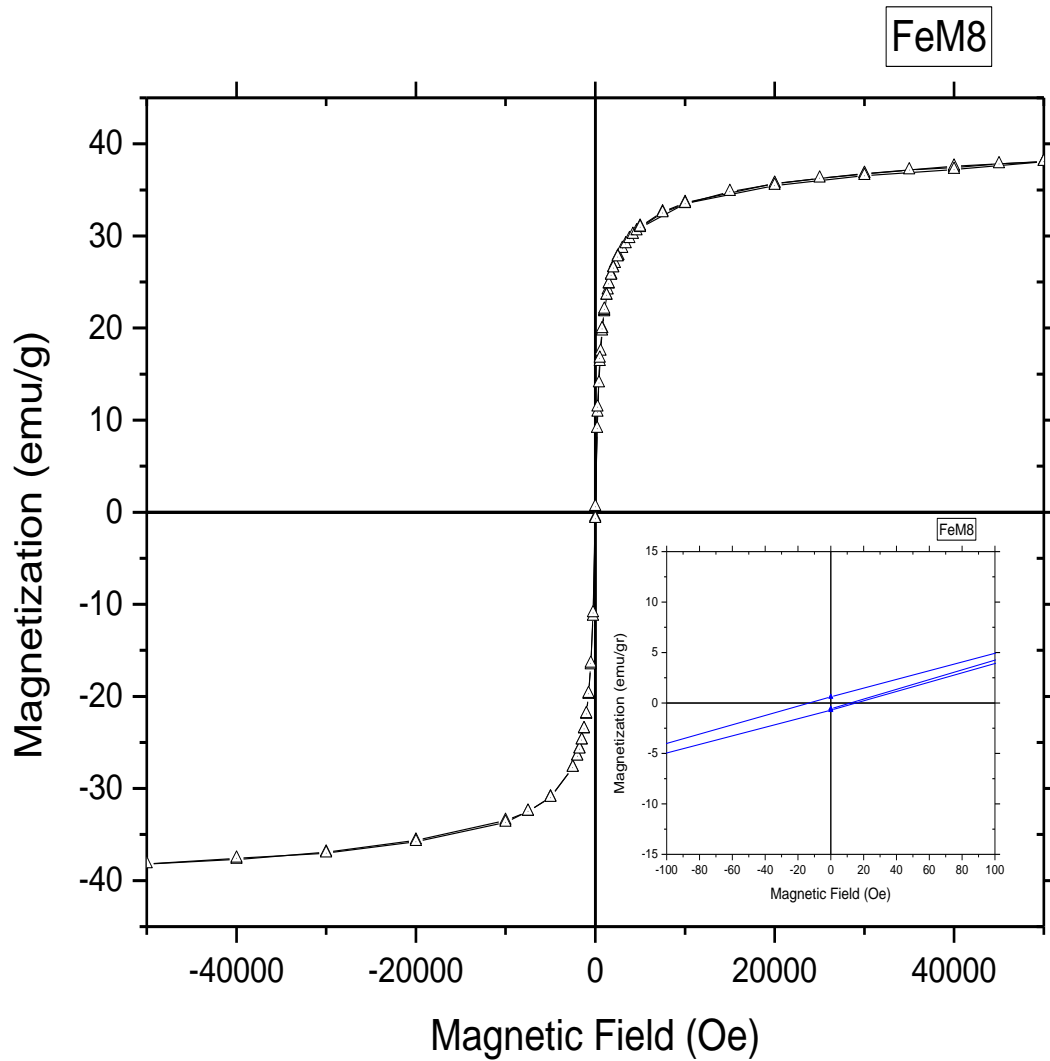
Δείγμα 15:

Στα 20 Oe κυμαίνεται το συνεκτικό πεδίο, οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε RT της μαγνήτισης του βρόχου υστέρησης και η μάζα είναι: 0.008g
Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση σε σχέση με την θερμοκρασία.

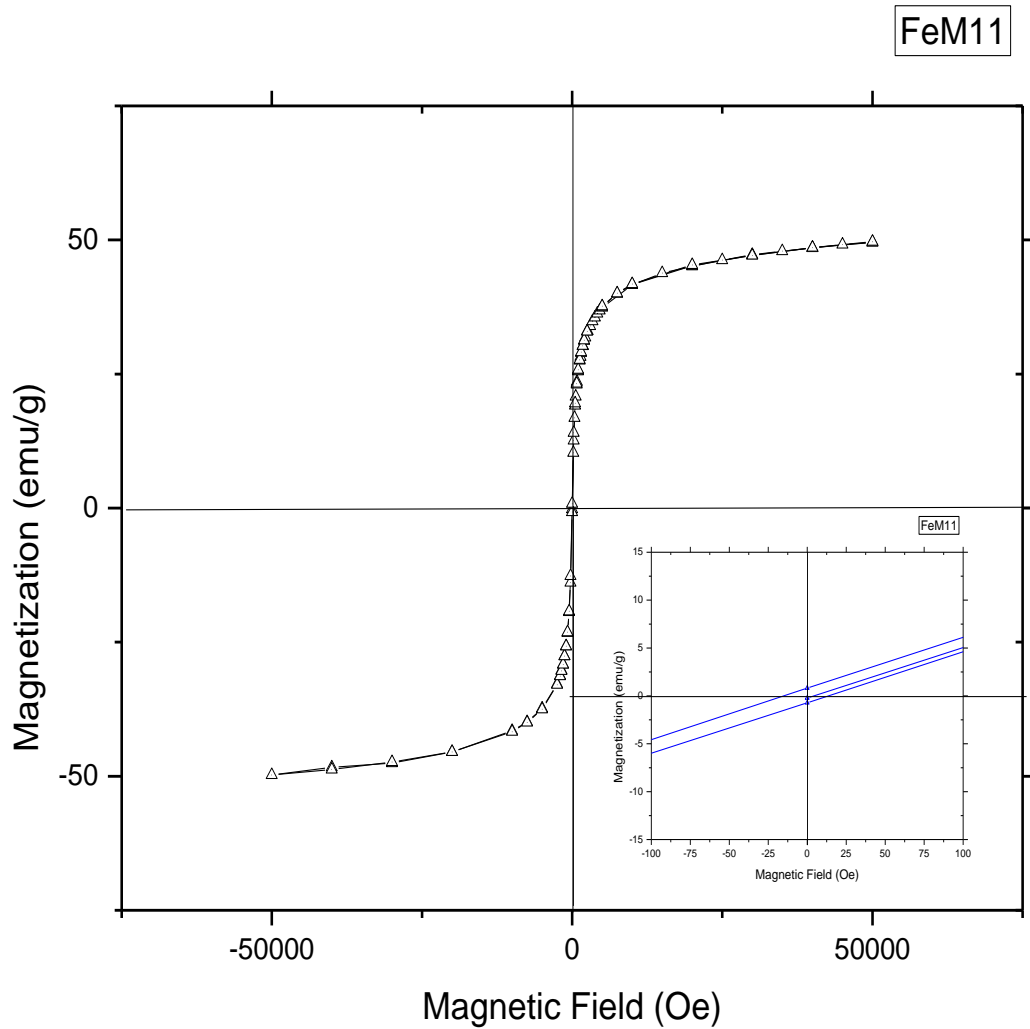


Δείγμα 20:

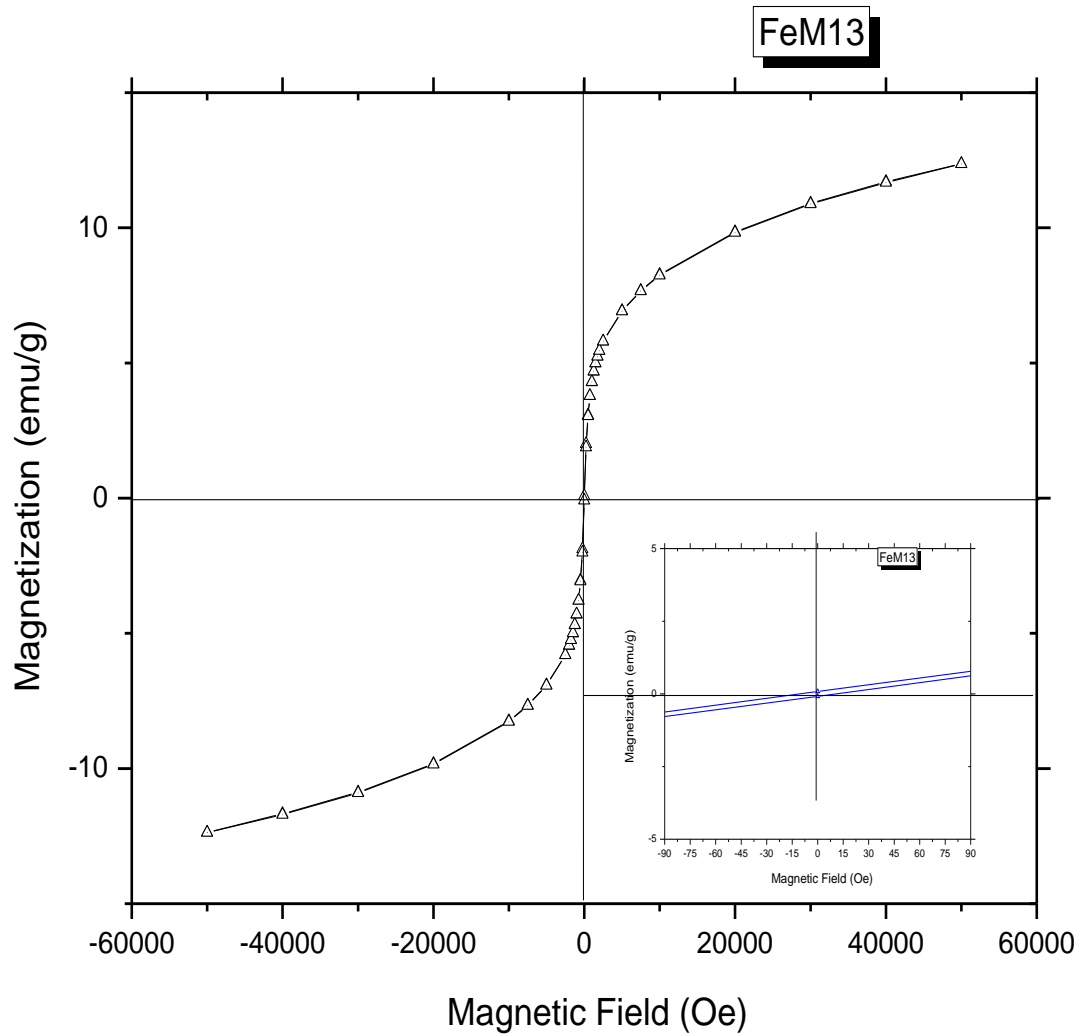
Στα 20 Oe κυμαίνεται το συνεκτικό πεδίο, οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε RT της μαγνήτισης του βρόχου υστέρησης και η μάζα είναι:0.0158g
Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση σε σχέση με την θερμοκρασία.



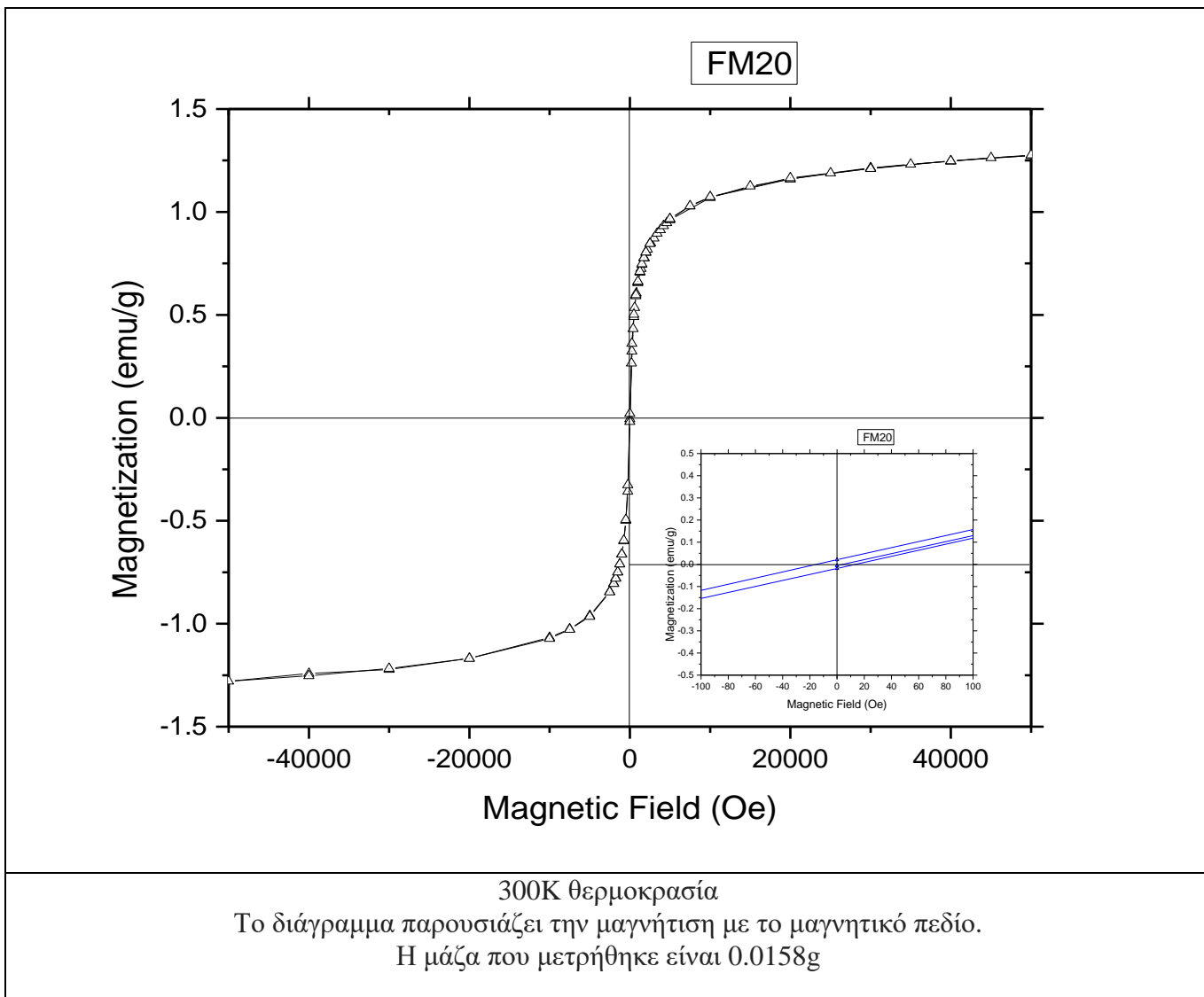
300K θερμοκρασία
 Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση με το μαγνητικό πεδίο.
 Η μάζα που μετρήθηκε είναι 0.0415 g



300K θερμοκρασία
 Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση με το μαγνητικό πεδίο.
 Η μάζα που μετρήθηκε είναι 0.00257g



300K θερμοκρασία
Το διάγραμμα παρουσιάζει την μαγνήτιση με το μαγνητικό πεδίο.
Η μάζα που μετρήθηκε είναι 0.083g



7.4 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν νανοσωματίδια οξειδίων του σιδήρου, τα οποία προέκυψαν με ανάμειξη δισθενούς και τρισθενούς σιδήρου σε υδατικό διάλυμα όπου έχει γίνει προσθήκη υδροξειδίου του νατρίου. Μέσω της διαδικασίας της εξουδετέρωσης προέκυπτε με καθίζηση η δημιουργία των στερεών οξειδίων του σιδήρου.

Σε κάποια από τα δείγματα έγινε εξέταση με το περιθλασίμετρο ακτίνων X, απ'όπου προέκυπτε το φάσμα του σχήματος. Η ταυτοποίηση του αποτελέσματος του φάσματος γίνεται ηλεκτρονικά συγκρίνοντας το εκάστοτε φασματικό αποτέλεσμα με την βάση δεδομένων ICDD (International Center for Diffraction Data), το οποίο βρίσκεται στο software του προγράμματος Jade Materials Data.

Μέσω αυτού ταυτίζονται οι κορυφές των ανακλάσεων με τις θεωρητικές τιμές, με στόχο την βεβαίωση για την δομή του τελικού προϊόντα. Οι μικρές αποκλίσεις της τάξεως του 2% μεταξύ των πειραματικών κορυφών και των θεωρητικών είναι αποδεκτές. Οι κορυφές ανάκλασης είναι με την μορφή σπινελίου, στα πειράματα μας εμφανίζουν δομική ταύτιση με τα επιτεταρτοξείδια του σιδήρου Fe_2O_3 και Fe_3O_4 . Μερικές διαφορές στις κορυφές του διαγράμματος μπορεί να σχετίζονται με το υπόστρωμα.

Στο Fe_2O_3 οι βασικές κορυφές είναι: (4 2 0), (0 4 0), (7 2 0), (1 6 2), (2 6 2), (5 1 2), (1 5 0), (6 0 4), (5 5 2), (7 5 2), (5 1 1), (6 1 1), (0 0 3), (0 2 3), (6 3 1), (4 1 1), (2 7 1), (2 2 0), (3 1 1), (4 0 0), (2 2 2), (0 2 2), (4 3 1), (3 5 2).

Στο Fe_3O_4 οι βασικές κορυφές είναι: (0 2 2), (0 2 3), (6 1 1), (7 2 0), (2 7 1), (0 0 3), (3 1 1), (4 0 0), (5 1 1), (4 4 0), (4 2 2), (5 3 1), (6 2 2), (4 1 0), (5 3 3), (2 2 0), (6 2 0), (1 1 1), (7 3 1), (4 4 2).

Παρακάτω με την χρήση του λογισμικού match, έγινε υψηλότερη ακρίβεια του λόγου του σηματος ως προς τον θόρυβο, με ποσοστιαία εμφάνιση του κάθε υλικού του δείγματος. Τα ποσοστά στα δείγματα μας δείχνουν μια καλή ποσότητα οξειδίων του σιδήρου και έχουν ως εξής:

FM1: μαγνητίτης 26.7%, αιματίτης 38.4%, NaOH 34.9%

FM2: μαγνητίτης 28.9%, αιματίτης 25.5%, NaOH 45.6%

FM3: μαγνητίτης 61. 8%, αιματίτης 21. 1%, NaOH 17.1%

FM4: μαγνητίτης 25. 8%, αιματίτης 31. 5%, NaOH 42. 6%

FM5: μαγνητίτης 13. 8%, αιματίτης 23%, NaOH 63.2%

FM6: μαγνητίτης 43.6%, αιματίτης 41.2%, NaOH 15%

FM7: μαγνητίτης 34.9%, αιματίτης 37.5%, NaOH 27.6%

FM8: μαγνητίτης 53.7%, αιματίτης 41.2%, NaOH 5.1%

FM9: μαγνητίτης 37.6%, αιματίτης 14.3%, NaOH 48.1%

FM10: μαγνητίτης 13.3%, αιματίτης 6.2%, NaOH 80.4%

FM12: μαγνητίτης 16.2%, αιματίτης 45.8%, NaOH 38%

FM16: μαγνητίτης 37.3%, αιματίτης 51.6%, NaOH 11%

FM17: μαγνητίτης 4.7%, αιματίτης 9.3%, NaOH 86%

FM20: μαγνητίτης 3.4%, αιματίτης 2%, NaOH 94.7%

Έπειτα με το μαγνητόμετρο SQUID μετρήθηκε η μαγνήτιση σε συνάρτηση με το μαγνητικό πεδίο σε θερμοκρασία δωματίου, (βρόχος υστέρησης). Η μαγνήτιση κόρου που μετρήθηκε είναι περίπου 40 emu/g, όταν η βιβλιογραφική τιμή της για τον μαγνητίτη 80emu/g. Οι ZFC και FC καμπύλες των δειγμάτων μετρήθηκαν από 5 έως 300K και υπό ένα σταθερό πεδίο $H=100\text{Oe}$. Η καμπύλη ZFC δεν μειώνεται απότομα και αυτό είναι μία ένδειξη ότι τα σωματίδια μαγνητίτη είναι υπερπαραμαγνητικά (superparamagnetic) μέχρι τους 300K. Μπορούμε να πούμε ότι η μαγνητική τους συμπεριφορά είναι υπερπαραμαγνητική.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Blakemore, R. P. (1982). Magnetotactic Bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 36(1), 217–238.
- [2] Magnetite from magnetotactic bacteria: Size distributions and twinning
BERTRAND DEVOUARD, 1,* MIHA´ LY PO´ SFAI, 1 XIN HUA, 1 DENNIS A. BAZYLINSKI, 2 RICHARD B. FRANKEL, 3 AND PETER R. BUSECK1 1 Departments of Geology and Chemistry/Biochemistry, Arizona State University, Tempe, Arizona 85287-1404, U.S.A. 2 Department of Microbiology, Immunology and Preventive Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa 50011, U.S.A. 3 Department of Physics, California Polytechnic State University, San Luis Obispo, California 93407, U.S.A. *American Mineralogist*, Volume 83, pages 1387–1398, 1998
- [3] Eichwald, C., & Walleczek, J. (1996). Model for magnetic field effects on radical pair recombination in enzyme kinetics. *Biophysical Journal*, 71(2), 623–631.
- [4] Monzel, C., Vicario, C., Piehler, J., Coppey, M., & Dahan, M. (2017). Magnetic control of cellular processes using biofunctional nanoparticles. *Chemical Science*, 8(11), 7330–7338.
- [5] Agasti, S. S., Rana, S., Park, M.-H., Kim, C. K., You, C.-C., & Rotello, V. M. (2010). Nanoparticles for detection and diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(3), 316–328
- [6] Faucher, L., Guay-Bégin, A.-A., Lagueux, J., Côté, M.-F., Petitclerc, É., & Fortin, M.-A. (2010). Ultra-small gadolinium oxide nanoparticles to image brain cancer cells in vivo with MRI. *Contrast Media & Molecular Imaging*, n/a–n/a.
- [7] Winau, F., Westphal, O., Winau, R., 2004. Paul Ehrlich — in search of the magic bullet. *Microbes Infect.* 6, 786–789.
- [8] Lloyd, N.C., Morgan, H.W., Nicholson, B.K., Ronimus, R.S., 2005. The composition of Ehrlich’s salvarsan: resolution of a century-old debate. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 44, 941–944.
- [9] Zhao, W., 2005. Ehrlich’s magic nanobullets. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 1, 238.
- [10] Coates, A., Hu, Y., Bax, R., Page, C., 2002. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat. Rev Drug Discov.* 1, 895–910.
- [11] De Clercq, E., 2007. Three decades of antiviral drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, 941.
- [12] Horn, D., Duraisingh, M.J., 2014. Antiparasitic chemotherapy: from genomes to mechanisms. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 54, 71–94.
- [13] Roemer, T., Krysan, D.J., 2014. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 4, a019703.
- [14] DeVita Jr., V.T., Chu, E., 2008. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 68, 8643–8653.
- [15] Ahmad, S.S., Reinius, M.A.V., Hatcher, H., Ajithkumar, T.V., 2016. Anticancer chemotherapy in teenagers and young adults: managing long term side effects. *BMJ* 354, i4567.
- [16] Zhou, Y., Abel, G.A., Hamilton, W., Pritchard-Jones, K., Gross, C.P., Walter, F.M., Renzi, C., Johnson, S., McPhail, S., Elliss-Brookes, L., Lyratzopoulos, G.,

2017. Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14, 45–56.
- [17] Kasahara, Y., Tsukada, Y., 2004. New insights and future advances in cancer diagnostics limitations of conventional tumor markers. In: Nakamura, R.M., Grody, W.W., Wu, J.T., Nagle, R.B. (Eds.), *Cancer Diagnostics: Current and Future Trends*. Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 15–26.
- [18] Heath, J.R., Davis, M.E., 2008. Nanotechnology and cancer. *Ann. Rev. Med.* 59, 251–265.
- [19] Ferrari, M., 2005. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Cancer* 5, 161–171.
- [20] Schroeder, A., Heller, D.A., Winslow, M.M., Dahlman, J.E., Pratt, G.W., Langer, R., Jacks, T., Anderson, D.G., 2012. Treating metastatic cancer with nanotechnology. *Nat. Rev. Cancer* 12, 39–50.
- [21] Sosnik, A., 2013. Reversal of multidrug resistance by the inhibition of ATP-binding cassette pumps with Generally Regarded As Safe (GRAS) nanopharmaceuticals: a review. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 1828–1851.
- [22] Kreuter, J., 2007. Nanoparticle – a historical perspective. *Int. J. Pharm.* 331, 1–10.
- [23] Barenholz, Y., 2012. Doxil® — the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J. Control. Release* 160, 117–134.
- [24] Fang, J., Nakamura, H., Maeda, H., 2011. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63, 136–151.
- [25] Safra, T., Muggia, F., Jeffers, S., Tsao-Wei, D.D., Groshen, S., Lyass, O., Henderson, R., Berry, G., Gabizon, A., 2000. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann. Oncol.* 11, 1029–1033.
- [26] Prabhakar, U., Maeda, H., Jain, R.K., Sevick-Muraca, E.M., Zamboni, W., Farokhzad, O.C., Barry, S.T., Gabizon, A., Grodzinski, P., Blakey, D.C., 2013. Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention (EPR) effect for nanomedicine drug delivery in oncology. *Cancer Res.* 73, 2412–2417.
- [27] Ferrari, M., 2005. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Cancer* 5, 161–171.
- [28] Azzopardi, E.A., Ferguson, E.L., Thomas, D.W., 2013. The enhanced permeability retention effect: a new paradigm for drug targeting infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 257–274.
- [29] Nehoff, H., Parayath, N.N., Domanovitch, L., Taurin, S., Greish, K., 2014. Nanomedicine for drug targeting: strategies beyond the enhanced permeability and retention effect. *Int. J. Nanomed.* 9, 2539–2555.
- [30] Byrne, J.D., Betancourt, T., Brannon-Peppas, L., 2008. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 1615–1626.
- [31] Desai, N., 2012. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. *AAPS J.* 14, 282–295.
- [32] Hawkins, M.J., Soon-Shiong, P., Desai, N., 2008. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 876–885.
- [33] Yardle, D.A., 2013. *nab*-Paclitaxel mechanisms of action and delivery. *J. Control. Release* 170, 365–372.

- [34] Xu, X., Ho, W., Zhang, X., Bertrand, N., Farokhzad, O., 2015. Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy. *Trends Mol. Med.* 21, 223–232.
- [35] Nie, S., 2010. Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine. *Nanomedicine (Lond.)* 5, 523–528.
- [36] Muthu, M.S., Wilson, B., 2012. Challenges posed by the scale-up of nanomedicines. *Nanomedicine (Lond.)* 7, 307–309.
- [37] Hare, J.I., Lammers, T., Ashford, M.B., Puri, S., Storm, G., Barry, S.T., 2017. Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: an industry perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 108, 25–38.
- [38] Landesman-Milo, D., Peer, D., 2016. Transforming nanomedicines from lab scale production to novel clinical modality. *Bioconjug. Chem.* 27, 855–862.
- [39] Sosnik, A., Seremeta, K.P., 2015. Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Adv. Colloids Interface Sci.* 223, 40–54.
- [40] Siddiqui, M., Rajkumar, S.V., 2012. The high cost of cancer drugs and what we can do about it. *Mayo Clin. Proc.* 87, 935–943.
- [41] Bae, Y.H., Park, K., 2011. Targeted drug delivery to tumors: myths, reality and possibility. *J. Control. Release* 153, 198–205.
- [42] Harrington, K.J., Mohammadtaghi, S., Uster, P.S., Glass, D., Peters, A.M., Vile, R.G., Stewart, J.S., 2001. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. *Clin. Cancer Res.* 7, 243–254
- [43] Yuan, F., Dellian, M., Fukumura, D., Leunig, M., Berk, D.A., Torchilin, V.P., Jain, R.K., 1995. Vascular permeability in a human tumor xenograft: molecular size dependence and cutoff size. *Cancer Res.* 55, 3752–3756.
- [44] Rao, P.S., Labhart, M., Mayhew, S.L., Thirumala, S., Rao, U.S., 2014. Heterogeneity in the expression of receptors in the human breast cancer metastasized to the brain. *Tumor Biol.* 35, 7267–7273.
- [45] Lammers, T., Kiessling, F., Hennink, W.E., Storm, G., 2011. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-)clinical progress. *J. Control. Release* 161, 175–187.
- [46] Wibowo, A.S., Singh, M.S., Reeder, K.M., Carter, J.J., Kovach, A.R., Meng, W., Ratnam, M., Zhang, F., Dann III, C.E., 2013. Structures of human folate Schroeder receptors reveal biological trafficking states and diversity in folate and antifolate recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 15180–15188.
- [47] Elnakat, H., Ratnam, M., 2004. Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implications in targeted therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 1067–1084.
- [48] Low, P.S., Henne, W.A., Doorneweerd, D.D., 2007. Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases. *Acc. Chem. Res.* 41, 120–129.
- [49] Parker, N., Turk, M.J., Westrick, E., Lewis, J.D., Low, P.S., Leamon, C.P., 2005. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay. *Anal. Biochem.* 338, 284–293
- [50] Paulos, C.M., Turk, M.J., Breur, G.J., Low, P.S., 2004. Folate receptor-mediated targeting of therapeutic and imaging agents to activated macrophages in rheumatoid arthritis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 1205–1217.

- [51] Cheung, A., Bax, H.J., Josephs, D.H., Ilieva, K.M., Pellizzari, G., Opzoomer, J., Bloomfield, J., Fittall, M., Grigoriadis, A., Figini, M., Canevari, S., Spicer, J.F., Tutt, A.N., Karagiannis, S.N., 2016. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. *Oncotarget* 7, 52553–52574.
- [52] Ponta, H., Sherman, L., Herrlich, P.A., 2003. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 33–45.
- [53] Mattheolabakis, G., Milane, L., Singh, A., Amiji, M.M., 2015. Hyaluronic acid targeting of CD44 for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *J. Drug Target.* 23, 605–618.
- [54] Rao, N.V., Yoon, H.Y., Han, H.S., Ko, H., Son, S., Lee, M., Lee, H., Jo, D.-G., Kang, Y.M., Park, J.H., 2016. Recent developments in hyaluronic acid-based nanomedicine for targeted cancer treatment. *Expert Opin. Drug Deliv.* 13, 239–252.
- [55] Cadete, A., Alonso, M.J., 2016. Targeting cancer with hyaluronic acid-based nanocarriers: recent advances and translational perspectives. *Nanomedicine (Lond.)* 11, 2341–2357.
- [56] Dosio, F., Arpicco, S., Stella, B., Fattal, E., 2016. Hyaluronic acid for anticancer drug and nucleic acid delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 97, 204–236.
- [57] Kreso, A., Dick, J.E., 2014. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 14, 275–291.
- [58] Williams, C.B., Yeh, E.S., Soloff, A.C., 2016. Tumor-associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy. *NPG Breast Cancer* 2, a15025.
- [59] He, L., Gu, J., Lim, L.Y., Yuan, Z.-X., Mo, J., 2016. Nanomedicine-mediated therapies to target breast cancer stem cells. *Front. Pharmacol.* 7, a313.
- [60] Geng, S.Q., Alexandrou, A.T., Li, J.J., 2014. Breast cancer stem cells: multiple capacities in tumor metastasis. *Cancer Lett.* 349, 1–7.
- [61] Sechi, G., Bedognetti, D., Sgarrella, F., Van Eperen, L., Marincola, F.M., Bianco, A., Delogu, L.G., 2014. The perception of nanotechnology and nanomedicine: a worldwide social media study. *Nanomedicine (Lond.)* 9, 1475–1486.
- [62] Satalkar, P., Elger, B.S., Hunziker, P., Shaw, D., 2016a. Challenges of clinical translation in nanomedicine: a qualitative study. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 12, 893–900.
- [63] Satalkar, P., Elger, B.S., Shaw, D., 2016b. Naming it ‘nano’: expert views on ‘nano’ terminology in informed consent forms of first-in-human nanomedicine trials. *Nanomedicine (Lond.)* 11, 933–940.
- [64] Gener, P., Gouveia, L.P., Sabat, G.R., de Sousa Rafael, D.F., Fort, N.B., Arranja, A., Fernández, Y., Prieto, R.M., Ortega, J.S., Arango, D., Abasolo, I., Videira, M., Schwartz Jr., S., 2015. Fluorescent CSC models evidence that targeted nanomedicines improve treatment sensitivity of breast and colon cancer stem cells. *Nanomedicine (Lond.)* 11, 1883–1892.
- [65] Aires, A., Ocampo, S.M., Simões, B.M., Josefa Rodríguez, M., Cadenas, J.F., Couleaud, P., Spence, K., Latorre, A., Miranda, R., Somoza, Á., Clarke, R.B., Carrascosa, J.L., Cortajarena, A.L., 2016. Multifunctionalized iron oxide nanoparticles for selective drug delivery to CD44-positive cancer cells. *Nanotechnology* 27, a065103.

- [66] Wei, X., Senanayake, T.H., Warren, G., Vinogradov, S.V., 2013. Hyaluronic acid-based nanogel-drug conjugates with enhanced anticancer activity designed for the targeting of CD44-positive and drug-resistant tumors. *Bioconjug. Chem.* 24, 658–668.
- [67] Muntimadugu, E., Kumar, R., Saladi, S., Rafeeqi, T.A., Khan, W., 2016. CD44 targeted chemotherapy for co-eradication of breast cancer stem cells and cancer cells using polymeric nanoparticles of salinomycin and paclitaxel. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 143, 532–546.
- [68] Wang, D., Huang, J., Wang, X., Yu, Y., Zhang, H., Chen, Y., Liu, J., Sun, Z., Zou, H., Sun, D., Zhou, G., Zhang, G., Lu, Y., Zhong, Y., 2013. The eradication of breast cancer cells and stem cells by 8-hydroxyquinoline-loaded hyaluronan modified mesoporous silica nanoparticle-supported lipid bilayers containing docetaxel. *Biomaterials* 34, 7662–7673.
- [69] Ganesh, S., Iyer, A.K., Morrissey, D.V., Amiji, M.M., 2013b. Hyaluronic acid based self-assembling nanosystems for CD44 target mediated siRNA delivery to solid tumors. *Biomaterials* 34, 3489–3502.
- [70] Chen, D., Wang, G., Song, W., Zhang, Q., 2015. Novel CD44 receptor targeting multifunctional “nano-eggs” based on double pH-sensitive nanoparticles for co-delivery of curcumin and paclitaxel to cancer cells and cancer stem cells. *J. Nanopart. Res.* 17, a421.
- [71] Swaminathan, S.K., Roger, E., Toti, U., Niu, L., Ohlfest, J.R., Panyam, J., 2013. CD133- targeted paclitaxel delivery inhibits local tumor recurrence in a mouse model of breast cancer. *J. Control. Release* 171, 280–287.
- [72] Rao, W., Wang, H., Han, J., Zhao, S., Dumbleton, J., Agarwal, P., Zhang, W., Zhao, G., Yu, J., Zynger, D.L., Lu, X., He, X., 2015. Chitosan-decorated doxorubicin-encapsulated nanoparticle targets and eliminates tumor reinitiating cancer stem-like cells. *ACS Nano* 9, 5725–5740.
- [73] Gülçür, E., Thaqi, M., Khaja, F., Kuzmis, A., Onyüksel, H., 2013. Curcumin in VIP-targeted sterically stabilized phospholipid nanomicelles: a novel therapeutic approach for breast cancer and breast cancer stem cells. *Drug Deliv. Transl. Res.* 3, a10.
- [74] Aydin, R.S., 2013. Herceptin-decorated salinomycin-loaded nanoparticles for breast tumor targeting. *J. Biomed. Mater. Res. A* 101, 1405–1415.
- [75] Tang, S.C.N., Lo, I.M.C., 2013. Magnetic nanoparticles: essential factors for sustainable environmental applications. *Water Res.* 47, 2613–2632.
- [76] Santhosh, P.B., Ulrich, N.P., 2013. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: promising tools in cancer theranostics. *Cancer Lett.* 336, 8–17.
- [77] Lee, N., Yoo, D., Ling, D., Cho, M.H., Hyeon, T., Cheon, J., 2015. Iron oxide based nanoparticles for multimodal imaging and magneto responsive therapy. *Chem. Rev.* 115, 10637–10689.

- [78] Lu, A.H., Salabas, E.L., Schüth, F., 2007. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 1222–1244. Erathodiyil, N., Ying, J.Y., 2011. Bioimaging applications. *Acc. Chem. Res.* 44, 925–935.
- [79] Erathodiyil, N., Ying, J.Y., 2011. Bioimaging applications. *Acc. Chem. Res.* 44, 925–935.
- [80] Pan, Y., Du, X., Zhao, F., Xu, B., 2012. Magnetic nanoparticles for the manipulation of proteins and cells. *Chem. Soc. Rev.* 41, 2912–2942.
- [81] Huang, Z., Pei, N., Wang, Y., Xie, X., Sun, A., Shen, L., Zhang, S., Liu, X., Zou, Y., Qian, J., Ge, J., 2010. Deep magnetic capture of magnetically loaded cells for spatially targeted therapeutics. *Biomaterials* 31, 2130–2140.
- [82] Wilhelm, C., Gazeau, F., 2008. Universal cell labelling with anionic magnetic nanoparticles. *Biomaterials* 29, 3161–3174.
- [83] Neoh, K.G., Kang, E.T., 2012. Surface modification of magnetic nanoparticles for stem cell labeling. *Soft Matter* 8, 2057–2069.
- [84] N'Guyen, T.T.T., Duong, H.T.T., Basuki, J., Montembault, V., Pascual, S., Guibert, C., Fresnais, J., Boyer, C., Whittaker, M.R., Davis, T.P., Fontaine, L., 2013. Functional iron oxide magnetic nanoparticles with hyperthermia-induced drug release ability by using a combination of orthogonal click reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 14152–14156.
- [85] Mody, V.V., Cox, A., Shah, S., Singh, A., Bevins, W., Parihar, H., 2014. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Appl. Nanosci.* 4, 385–392.
- [86] Arosio, P., Thévenot, J., Orlando, T., Orsini, F., Corti, M., Mariani, M., Bordonali, L., Innocenti, C., Sangregorio, C., Oliveira, H., Lecommandoux, S., Lascialfari, A., Sandre, O., 2013. Hybrid iron oxide-copolymer micelles and vesicles as contrast agents for MRI: impact of the nanostructure on the relaxometric properties. *J. Mater. Chem. B* 1, 5317–5328.
- [87] Tassa, C., Shaw, S.Y., Weissleder, R., 2011. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: a versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics, and therapy. *Acc. Chem. Res.* 44, 842–852.
- [88] Troyer, D.L., Bossman, S.H., 2012. In: Srirajaskanthan, R.P., Victor, R. (Eds.), *Utilization of Magnetic Nanoparticles for Cancer Therapy in Nanomedicine and Cancer*. Science Publisher and CRC Press Taylor & Francis Group.
- [89] Creixell, M., C Bohòrquez, A., Torres-Lugo, M., Rinaldi, C., 2011. Egfr-targeted magnetic nanoparticle heaters kill cancer cells without a perceptible temperature rise. *ACS Nano* 5, 7124–7129.
- [90] Yoo, D., Jeong, H., H Noh, S., H Lee, J., Cheon, J., 2013. Magnetically triggered dual functional nanoparticles for resistance-free apoptotic hyperthermia. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 13047–13051.
- [91] Fantechi, E., Innocenti, C., Zanardelli, M., Fittipaldi, M., Falvo, E., Carbo, M., Shullani, V., Di Cesare Mannelli, L., Ghelardini, C., M Ferretti, A., Ponti, A., Sangregorio, C., Ceci, P., 2014. A smart platform for hyperthermi application in cancer treatment: cobalt-doped ferrite nanoparticles mineralized in human ferritin cages. *ACS Nano* 8, 4705–4719. [https:// doi.org/10.1021/nn500454n](https://doi.org/10.1021/nn500454n).
- [92] Huang, C.-C., Chuang, K.-Y., Chou, C.-P., Wu, M.-T., Sheu, H.-S., Shieh, D.-B., Tsai, C. - Y., Su, C.-H., Lei, H.-Y., Yeh, C.-S., 2011. Size-control synthesis of

- structure deficient truncated octahedral Fe₃-δO₄ nanoparticles: high magnetization magnetites as effective hepatic contrast agents. *J. Mater. Chem.* 21, 7472.
- [93] Ling, D., Lee, N., Hyeon, T., 2015. Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications. *Acc. Chem. Res.* 48, 1276–1285.
- [94] Cornell, R.M., Schwertmann, U., 2003. *The Iron Oxides: Structures, Properties, Reactions, Occurrences, and Use.* Wiley-VCH Verlag GmbH.
- [95] Shokrollahi, H., 2017. A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of maghemite. *J. Magn. Mater.* 426, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.11.033>.
- [96] Akbar, A., Riaz, S., Ashraf, R., Naseem, S., 2014. Magnetic and magnetization properties of co-doped Fe₃O₄ thin films. *IEEE Trans. Magn.* 50, 2201204. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2005.06.062>.
- [97] Grass, R.N., Stark, W.J., 2006. Gas phase synthesis of fcc-cobalt nanoparticles. *J. Mater. Chem.* 16, 1825–1830.
- [98] Kin, M., Kura, H., Tanaka, M., Hayashi, Y., Hasaegawa, J., Ogawa, T., 2015. Improvement of saturation magnetization of Fe nanoparticles by post-annealing in a hydrogen gas atmosphere. *J. Appl. Phys.* 117.
- [99] Danan, H., Herr, A., Meyer, A.J.P., 1968. New determinations of the saturation magnetization of nickel and iron. *J. Appl. Phys.* 39, 669–670.
- [100] Michalcová, A., Svobodová, P., Nováková, R., Len, A., Heczko, O., Vojtěch, D., Marek, I., Novák, P., 2014. Structure and magnetic properties of nickel nanoparticles prepared by selective leaching. *Mater. Lett.* 137, 221–224.
- [101] He, X., Zhong, W., Au, C.-T., Du, Y., 2013. Size dependence of the magnetic properties of Ni nanoparticles prepared by thermal decomposition method. *Nanoscale Res. Lett.* 8, 446.
- [102] Xu, C., Xu, K., Gu, H., Zheng, R., Liu, H., Zhang, X., Guo, Z., Xu, B., 2004. Dopamine as a robust anchor to immobilize functional molecules on the iron oxide shell of magnetic nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 9938–9939.
- [103] López-Ortega, A., Lottini, E., Fernández, C.D.J., Sangregorio, C., 2015. Exploring the magnetic properties of cobalt-ferrite nanoparticles for the development of a rare-earth-free permanent magnet. *Chem. Mater.* 27, 4048–4056.
- [104] Goh, S.C., Chia, C.H., Zakaria, S., Yusoff, M., Haw, C.Y., Ahmadi, S., Huang, N.M., Lim, H.N., 2010. Hydrothermal preparation of high saturation magnetization and coercivity cobalt ferrite nanocrystals without subsequent calcination. *Mater. Chem. Phys.* 120, 31–35.
- [105] Rafique, M.Y., Pan, L.-Q., Javed, Q., Iqbal, M.Z., Qiu, H.-M., Farooq, M.H., Guo, Z.-G., Tanveer, M., 2013. Growth of monodisperse nanospheres of MnFe₂O₄ with enhanced magnetic and optical properties. *Chin. Phys. B* 22, 107101. <https://doi.org/10.1088/1674-1056/22/10/107101>.
- [106] Kanagesan, S., Aziz, S.B.A., Hashim, M., Ismail, I., Tamilselvan, S., Alitheen, N.B.B.M., Swamy, M.K., Rao, B.P.C., 2016. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of manganese ferrite (MnFe₂O₄) nanoparticles for their biocompatibility with murine breast cancer cells (4T1). *Molecules* 21, 1–9.

- [107] Tanaka, Y., Saita, S., Maenosono, S., 2008. Influence of surface ligands on saturation magnetization of FePt nanoparticles. *Appl. Phys. Lett.* 92.
- [108] Shokrollahi, H., 2017. A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of maghemite. *J. Magn. Magn. Mater.* 426, 74–81.
- [109] Jun, Y.W., Seo, J.W., Cheon, J., 2008. Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences. *Acc. Chem. Res.* 41, 179–189.
- [110] Ling, D., Lee, N., Hyeon, T., 2015. Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications. *Acc. Chem. Res.* 48, 1276–1285.
- [111] El-Hilo, M., Chantrell, R.W., O’Grady, K., 1998. A model of interaction effects in granular magnetic solids. *J. Appl. Phys.* 9, 5114–5122.
- [112] Rui, H., Xing, R., Xu, Z., Hou, Y., Goo, S., Sun, S., 2010. Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles. *Adv. Mater.* 22, 2729–2742.
- [113] Iida, H., Takayanagi, K., Nakanishi, T., Osaka, T., 2007. Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles with various sizes and magnetic properties by controlled hydrolysis. *J. Colloid Interface Sci.* 314, 274–280.
- [114] Peternele, W.S., Monge Fuentes, V., Fascineli, M.L., Rodrigues Da Silva, J., Silva, R.C., Lucci, C.M., Bentes De Azevedo, R., 2014. Experimental investigation of the coprecipitation method: an approach to obtain magnetite and maghemite nanoparticles with improved properties. *J. Nanomater.* 2014, 1–11.
- [115] Ahn, T., Kim, J.H., Yang, H.M., Lee, J.W., Kim, J.D., 2012. Formation pathways of magnetite nanoparticles by coprecipitation method. *J. Phys. Chem. C* 116, 6069–6076.
- [116] Karaagac, O., Kockar, H., Beyaz, S., Tanrisever, T., 2010. A simple way to synthesize superparamagnetic iron oxide nanoparticles in air atmosphere: iron ion concentration effect. *IEEE Trans. Magn.* 46, 3978–3983.
- [117] Petcharoen, K., Sirivat, A., 2012. Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method. *Mater. Sci. Eng. B* 177, 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2012.01.003>.
- [118] Tudisco, C., Bertani, F., Cambria, M.T., Sinatra, F., Fantechi, E., Innocenti, C., Sangregorio, C., Dalcanale, E., Condorelli, G.G., 2013. Functionalization of PEGylated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles with tetrakisphosphate cavity and for biomedical application. *Nanoscale* 5, 11438–11446.
- [119] Hyeon, T., Lee, S.S., Park, J., Chung, Y., Na, H.B., 2001. Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanoystallites without a size-selection process. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 12789–12801.
- [120] Park, J., An, K., Hwang, Y., Park, J.-G., Noh, H.-J., Kim, J.-Y., Park, J.-H., Hwang, N.-M., Hyeon, T., 2004. Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nat. Mater.* 3, 891–895.
- [121] Jiao, M., Zeng, J., Jing, L., Liu, C., Gao, M., 2015. Flow synthesis of biocompatible Fe₃O₄ nanoparticles: insight into the effects of residence time, fluid velocity, and tube reactor dimension on particle size distribution. *Chem. Mater.* 27, 1299–1305.
- [122] Wu, W., Wu, Z., Yu, T., Jiang, C., Kim, W.-S., 2015. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 16, 23501.

- [123] Wu, W., Jiang, C., Roy, V.A.L., 2016. Designed synthesis and surface engineering strategies of magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical application. *Nanoscale* 8, 19421–19474.
- [124] Basly, B., Popa, G., Fleutot, S., Pichon, B.P., Garofalo, A., Ghobril, C., Billotey, C., Berniard, A., Bonazza, P., Martinez, H., Felder-Flesch, D., Begin-Colin, S., 2013. Effect of the nanoparticle synthesis method on dendronized iron oxides as MRI contrast agents. *Dalton Trans.* 42, 2146–2157.
- [125] Qiao, R., Yang, C., Gao, M., 2009. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications. *J. Mater. Chem.* 19, 6274–6293.
- [126] Turcheniuk, K., Tarasevich, A.V., Kukhar, V.P., Boukherroub, R., Szunerits, S., 2013. Recent advances in surface chemistry strategies for the fabrication of functional iron oxide based magnetic particles. *Nanoscale* 5, 10729–10752.
- [127] Bagheri, S., Julkapli, N.M., 2016. Modified iron oxide nanomaterials: functionalization and application. *J. Magn. Magn. Mater.* 416, 117–133.
- [128] Bohara, R.A., Thorat, N.D., Pawar, S.H., 2016. Role of functionalization: strategies to explore potential nano-bio applications of magnetic nanoparticles. *RSC Adv.* 6, 43989–44012.
- [129] Frimpong, R.A., Hilt, J.Z., 2010. Magnetic nanoparticles in biomedicine: synthesis, functionalization and applications. *Nanomedicine (Lond.)* 5, 1401–1414.
- [130] Veiseh, O., Gunn, J.W., Zhang, M., 2010. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62, 284–304.
- [131] Mallakpour, S., Madani, M., 2015. A review of current coupling agents for modification of metal oxide nanoparticles. *Prog. Org. Coat.* 86, 194–207.
- [132] Gunay, M., Baykal, A., Sozeri, H., 2012. Structural, magnetic properties of triethylene 364glycol stabilized monodisperse Fe₃O₄ nanoparticles. *J. Supercond. Novel Magn.* 25, 2415–2420.
- [133] Turcheniuk, K., Tarasevich, A.V., Kukhar, V.P., Boukherroub, R., Szunerits, S., 2013. Recent advances in surface chemistry strategies for the fabrication of Functional iron oxide based magnetic particles. *Nanoscale* 5, 10729–10752.
- [134] Amstad, E., Gillich, T., Bilecka, I., Textor, M., Reimhult, E., 2009. Ultrastable iron oxide nanoparticle colloidal suspensions using dispersants with catechol-derived anchor groups. *Nano Lett.* 9, 4042–4048.
- [135] Xu, C., Xu, K., Gu, H., Zheng, R., Liu, H., Zhang, X., Guo, Z., Xu, B., 2004. Dopamine as a robust anchor to immobilize functional molecules on the iron oxide shell of magnetic nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 9938–9939.
- [136] Dobson, K.D., McQuillan, A.J., 2000. In situ infrared spectroscopic analysis of the adsorption of aromatic carboxylic acids to TiO₂, ZrO₂, Al₂O₃, and Ta₂O₅ from aqueous solutions. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 56, 557–565.
- [137] Tudisco, C., Oliveri, V., Cantarella, M., Vecchio, G., Condorelli, G.G., 2012. Cyclodextrin anchoring on magnetic Fe₃O₄ nanoparticles modified with phosphonic linkers. *Eur. J. Inorg. Chem.* 5323–5331.
- [138] Tudisco, C., Cambria, M.T., Sinatra, F., Bertani, F., Alba, A., Giuffrida, A.E., Saccone, S., Fantechi, E., Innocenti, C., Sangregorio, C., Dalcanale, E.,

- Condorelli, G.G., 2015. Multifunctional magnetic nanoparticles for enhanced intracellular drug transport. *J. Mater. Chem. B* 3, 4134–4145.
- [139] Yang, X.Q., Grailer, J.J., Rowland, I.J., Javadi, A., Hurley, S.A., Steeber, D.A., Gong, S.Q., 2010. Multifunctional SPIO/DOX-loaded wormlike polymer vesicles for cancer therapy and MR imaging. *Biomaterials* 31, 9065–9073.
- [140] Mukhopadhyay, A., Joshi, N., Chattopadhyay, K., De, G., 2012. A facile synthesis of PEG-coated magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles and their prevention of the reduction of cytochrome C. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 4, 142–149.
- [141] Zhou, L., He, B., Zhang, F., 2012. Facile one-pot synthesis of iron oxide nanoparticles cross-linked magnetic poly(vinyl alcohol) gel beads for drug delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 4, 192–199.
- [142] Lin, P.C., Yu, C.C., Wu, H.T., Lu, Y.W., Han, C.L., Su, A.K., Chen, Y.J., Lin, C.C., 2013. A chemically functionalized magnetic nanoplatform for rapid and specific biomolecular recognition and separation. *Biomacromolecules* 14, 160–168.
- [143] Liang, J., Wu, Y., Liu, C., Cao, Y.C., Liu, J.A., Lin, Y., 2017. Preparation of high stable core/shell magnetic nanoparticles and application in *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac proteins detection. *Sens. Actuators B Chem.* 241, 758–764.
- [144] Shih, P.H., Shiu, J.Y., Lin, P.C., Lin, C.C., Veres, T., Chen, P., 2008. On chip sorting of bacterial cells using sugar-encapsulated magnetic nanoparticles. *J. Appl. Phys.* 103, 1–4.
- [145] Karle, M., Miwa, J., Czilwik, G., Auw, V., Von Stetten, F., Auwärter, V., Roth, G., Zengerle, R., von Stetten, F., 2010. Continuous microfluidic DNA extraction using phase-transfer magnetophoresis. *Lab Chip* 10, 3284–3290.
- [146] Hejazian, M., Li, W., Nguyen, N.-T., 2015. Lab on a chip for continuous-flow magnetic cell separation. *Lab Chip* 15, 959–970.
- [147] Zhu, Y., Kekalo, K., Ndong, C., Huang, Y.Y., Shubitidze, F., Griswold, K.E., Baker, I., Zhang, J.X.J., 2016. Magnetic-nanoparticle-based immunoassays-on-chip: materials synthesis, surface functionalization, and cancer cell screening. *Adv. Funct. Mater.* 3953–3972.
- [148] Xiao, F., Wang, L., Duan, H., 2016. Nanomaterial based electrochemical sensors for in vitro detection of small molecule metabolites. *Biotechnol. Adv.* 34, 234–249.
- [149] Herrmann, I.K., Bernabei, R.E., Urner, M., Grass, R.N., Beck-Schimmer, B., Stark, W.J., 2011. Device for continuous extracorporeal blood purification using target-specific metal nanomagnets. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26, 2948–2954.
- [150] Chen, H., Kaminski, M.D., Caviness, P.L., Liu, X., Dhar, P., Torno, M., Rosengart, A.J., 2007. Magnetic separation of micro-spheres from viscous biological fluids. *Phys. Med. Biol.* 52, 1185–1196.
- [151] Bulte, J.W.M., Kraitchman, D.L., 2004. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging. *NMR Biomed.* 17, 484–499.
- [152] Perry, J.L., Reuter, K.G., Kai, M.P., Herlihy, K.P., Jones, S.W., Luft, J.C., Napier, M., Bear, J.E., DeSimone, J.M., 2012. PEGylated PRINT nanoparticles: the impact of PEG density on protein binding, macrophage association, biodistribution, and pharmacokinetics. *Nano Lett.* 12, 5304–5310.
- [153] Walkey, C.D., Olsen, J.B., Guo, H., Emili, A., Chan, W.C.W., 2012. Nanoparticle size and surface chemistry determine serum protein adsorption and macrophage uptake. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 2139–2147.

- [154] Jain, T.K., Reddy, M.K., Morales, M.A., Leslie-Pelecky, D.L., Labhasetwar, V., 2008. Biodistribution, clearance, and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats. *Mol. Pharm.* 5, 316–327.
- [155] Alexis, F., Pridgen, E., Molnar, L.K., Farokhzad, O.C., 2008. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol. Pharm.* 5, 505–515.
- [156] Jokerst, J.V., Lobovkina, T., Zare, R.N., Gambhir, S.S., 2011. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. *Nanomedicine* 6, 715–728.
- [157] Muldoon, L.L., Sàndor, M., Pinkston, K.E., Neuwelt, E.A., 2005. Imaging, distribution, and toxicity of superparamagnetic iron oxide magnetic resonance nanoparticles in the rat brain and intracerebral tumor. *Neurosurgery* 57, 785–796.
- [158] Kim, J.S., Yoon, T.J., Yu, K.N., Kim, B.G., Park, S.J., Kim, H.W., Lee, K.H., Park, S.B., Lee, J.K., Cho, M.H., 2006. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. *Toxicol. Sci.* 89, 338–347.
- [159] Cole, A.J., Yang, V.C., David, A.E., 2011b. Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles. *Trends Biotechnol.* 29, 323–332.
- [160] Lee, K.Y., Seow, E., Zhang, Y., C Lim, Y., 2013. Targeting CCL21-folic acid-upconversion nanoparticles conjugates to folate receptor-alpha expressing tumor cells in an endothelial-tumor cell bilayer model. *Biomaterials* 34, 4860–4871. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.03.029>.
- [161] Sagnella, S.M., McCarroll, J.A., Kavallaris, M., 2014. Drug delivery: beyond active tumour targeting. *Nanomedicine.* 10, 1131–1137.
- [162] Janikowska, A., Matuszak, J., Lyer, S., Schreiber, E., Unterweger, H., Zaloga, J., Groll, J., Alexiou, C., Cicha, I., 2017. A novel human artery model to assess the magnetic accumulation of SPIONs under flow conditions. *Sci. Rep.* 7, 42314.
- [163] Al-Jamal, K.T., Bai, J., Wang, J.T.W., Protti, A., Southern, P., Bogart, L., Heidari, H., Li, X., Cakebread, A., Asker, D., Al-Jamal, W.T., Shah, A., Bals, S., Sosabowski, J., Pankhurst, Q.A., 2016. Magnetic drug targeting: preclinical in vivo studies, mathematical modeling, and extrapolation to humans. *Nano Lett.* 16, 5652–5660.
- [164] Forbes, Z.G., Yellen, B.B., Halverson, D.S., Fridman, G., Barbee, K.A., Friedman, G., 2008. Validation of high gradient magnetic field based drug delivery to magnetizable implants under flow. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 55, 643–649.
- [165] Polyak, B., Friedman, G., 2009. Magnetic targeting for site-specific drug delivery: applications and clinical potential. *Expert Opin. Drug Deliv.* 6, 53–70.
- [166] Lueshen, E., Venugopal, I., Soni, T., Alaraj, A., Linninger, A., 2015. Implant-assisted intrathecal magnetic drug targeting to aid in therapeutic nanoparticle

- localization for potential treatment of central nervous system disorders. *J. Biomed. Nanotechnol.* 11, 253–261.
- [167] Mangual, J.O., Avilés, M.O., Ebner, A.D., Ritter, J.A., 2011. In vitro study of magnetic nanoparticles as the implant for implant assisted magnetic drug targeting. *J. Magn. Magn. Mater.* 323, 1903–1908.
- [168] Mahmoudi, M., Laurent, S., Shokrgozar, M.A., Hosseinkhani, M., 2011. Toxicity evaluations of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: cell “vision” versus physicochemical properties of nanoparticles. *ACS Nano* 5, 7263–7276.
- [169] Dokladny, K., Moseley, P.L., Ma, T.Y., 2006. Physiologically relevant increase in temperature causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290, G204–G212.
- [170] Sun, C., Lee, J.S.H., Zhang, M., 2008c. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 1252–1265.
- [171] Blanco-Andujar, C., Walter, A., Cotin, G., Bordeianu, C., Mertz, D., Felder-Flesch, D., Begin-Colin, S., 2016. Design of iron oxide-based nanoparticles for MRI and magnetic hyperthermia. *Nanomedicine* 11, 1889–1910.
- [172] Lee, N., Yoo, D., Ling, D., Cho, M.H., Hyeon, T., Cheon, J., 2015. Iron oxide based nanoparticles for multimodal imaging and magneto responsive therapy. *Chem. Rev.* 115, 10637–10689.
- [173] Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, U.O., Mahmoudi, M., 2011. Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Adv. Colloid Interface Sci.* 166, 8–23.
- [174] Kumar, C.S.S.R., Mohammad, F., 2011. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63, 789–808.
- [175] Veiseh, O., Gunn, J.W., Zhang, M., 2010. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62, 284–304.
- [176] Arruebo, M., Fernández-pacheco, R., Ibarra, M.R., Santamaría, J., 2007. Magnetic nanoparticles controlled release of drugs from nanostructured functional materials. *Rev. Lit. Arts Am.* 2, 22–32.
- [177] Huang, J., Li, Y., Orza, A., Lu, Q., Guo, P., Wang, L., Yang, L., Mao, H., 2016. Magnetic nanoparticle facilitated drug delivery for cancer therapy with targeted and image-guided approaches. *Adv. Funct. Mater.* 3818–3836.
- [178] Yan, F., Wang, Y., He, S., Ku, S., Gu, W., Ling, Y., 2013. Transferrin-conjugated, fluorescein-loaded magnetic nanoparticles for targeted delivery across the blood–brain barrier. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 24, 2371–2379.

- [179] Hu, K., Li, J., Shen, Y., Lu, W., Gao, X., Zhang, Q., Jiang, X., 2009. Lactoferrin-conjugated PEG-PLA nanoparticles with improved brain delivery: in vitro and in vivo evaluations. *J. Control. Release* 134, 55–61.
- [180] Ho, D., Sun, X., Sun, S., 2011. Monodisperse magnetic nanoparticles for theranostic applications. *Acc. Chem. Res.* 44, 875–882.
- [181] Shubayev, V.I., Pisanic, T.R., Jin, S., 2009. Magnetic nanoparticles for theragnostics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 61, 467–477.
- [182] Karponis, D., Azzawi, M., Seifalian, A., 2016. An arsenal of magnetic nanoparticles; perspectives in the treatment of cancer. *Nanomedicine* 11, 2215–2232.
- [183] Line, B.R., Mitra, A., Nan, A., Ghandehari, H., 2005. Targeting tumor angiogenesis: comparison of peptide and polymer-peptide conjugates. *J. Nucl. Med.* 46, 1552–1560.
- [184] Pinedo, H.M., Verheul, H.M., D’Amato, R.J., Folkman, J., 1998. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet* 352, 1775–1777.
- [185] Sandhu, J.S., Keating, A., Hozumi, N., 1997. Human gene therapy. *Crit. Rev. Biotechnol.* 17, 307–326.
- [186] Liu, B., Ezeogu, L., Zellmer, L., Yu, B., Xu, N., Liao, D.J., 2015. Protecting the normal in order to better kill the cancer. *Cancer Med.* 4, 1394–1403.
- [187] Orive, G., Hernández, R.M., Rodríguez, G.A., Domínguez-Gil, A., Pedraz, J.L., 2003. Drug delivery in biotechnology: present and future. *Curr. Opin. Biotechnol.* 14, 659–664.
- [188] Kossatz, S., Grandke, J., Couleaud, P., Latorre, A., Aires, A., Crosbie-Staunton, K., Ludwig, R., Dähling, H., Ettelt, V., Lazaro-Carrillo, A., Calero, M., Sader, M., Courty, J., Volkov, Y., Prina-Mello, A., Villanueva, A., Somoza, Á., Cortajarena, A.L., Miranda, R., Hilger, I., 2015. Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery. *Breast Cancer Res.* 17, 66.
- [189] Kievit, F.M., Zhang, M., 2011. Surface engineering of iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. *Acc. Chem. Res.* 44, 853–862
- [190] Endocyte, Inc. <http://endocyte.com/pipeline/>
- [191] Gener, P., Gouveia, L.P., Sabat, G.R., de Sousa Rafael, D.F., Fort, N.B., Arranja, A., Fernández, Y., Prieto, R.M., Ortega, J.S., Arango, D., Abasolo, I., Videira, M., Schwartz Jr., S., 2015. Fluorescent CSC models evidence that targeted nanomedicines improve treatment sensitivity of breast and colon cancer stem cells. *Nanomedicine (Lond.)* 11, 1883–1892.
- [192] Wei, X., Senanayake, T.H., Warren, G., Vinogradov, S.V., 2013. Hyaluronic acid-based nanogel-drug conjugates with enhanced anticancer activity designed

- for the targeting of CD44-positive and drug-resistant tumors. *Bioconjug. Chem.* 24, 658–668.
- [193] Muntimadugu, E., Kumar, R., Saladi, S., Rafeeqi, T.A., Khan, W., 2016. CD44 targeted chemotherapy for co-eradication of breast cancer stem cells and cancer cells using polymeric nanoparticles of salinomycin and paclitaxel. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 143, 532–546.
- [194] Wang, D., Huang, J., Wang, X., Yu, Y., Zhang, H., Chen, Y., Liu, J., Sun, Z., Zou, H., Sun, D., Zhou, G., Zhang, G., Lu, Y., Zhong, Y., 2013. The eradication of breast cancer cells and stem cells by 8-hydroxyquinoline-loaded hyaluronan modified mesoporous silica nanoparticle-supported lipid bilayers containing docetaxel. *Biomaterials* 34, 7662–7673.
- [195] Ganesh, S., Iyer, A.K., Morrissey, D.V., Amiji, M.M., 2013b. Hyaluronic acid based self-assembling nanosystems for CD44 target mediated siRNA delivery to solid tumors. *Biomaterials* 34, 3489–3502.
- [196] Chen, D., Wang, G., Song, W., Zhang, Q., 2015. Novel CD44 receptor targeting multifunctional “nano-eggs” based on double pH-sensitive nanoparticles for co-delivery of curcumin and paclitaxel to cancer cells and cancer stem cells. *J. Nanopart. Res.* 17, a421.
- [197] Swaminathan, S.K., Roger, E., Toti, U., Niu, L., Ohlfest, J.R., Panyam, J., 2013. CD133- targeted paclitaxel delivery inhibits local tumor recurrence in a mouse model of breast cancer. *J. Control. Release* 171, 280–287.
- [198] Rao, W., Wang, H., Han, J., Zhao, S., Dumbleton, J., Agarwal, P., Zhang, W., Zhao, G., Yu, J., Zynger, D.L., Lu, X., He, X., 2015. Chitosan-decorated doxorubicin-encapsulated nanoparticle targets and eliminates tumor reinitiating cancer stem-like cells. *ACS Nano* 9, 5725–5740.
- [199] B. V. Schmidt, "Η φυσική των υπεραγωγών", Springer ρ 92-97.
- [200] http://www.fem.unicamp.br/~liqcqits/facilities/xrd/Match_manual.pdf