

UNIVERZITET U BEOGRADU  
FIZIČKI FAKULTET

Marko D. Bošković

Magnetne nanočestice u medicini: metode  
određivanja toplotnih gubitaka i biodistribucije

doktorska disertacija

Beograd, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF PHYSICS

Marko D. Bošković

**Magnetic nanoparticles in medicine: methods of  
determination of heat losses and biodistribution**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

Mentor:

Dr Bratislav Antić, naučni savetnik,

Institut za nuklearne nauke "Vinča" – Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju,  
Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Dr Bratislav Antić, naučni savetnik,

Institut za nuklearne nauke "Vinča" – Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju,  
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Milorad Kuraica, redovni profesor,

Fizički fakultet,

Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Đorđe Spasojević, redovni profesor

Fizički fakultet,

Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane:

Zahvaljujem se mentoru, dr Bratislavu Antiću, na strpljenju i poverenju.

Posebnu zahvalnost dugujem dr Mariji Perović i Viktoru Ćosiću jer bi bez njih rad na tezi kao i sama disertacija bili daleko dosadniji.

Hvala dr Vladanu Kusigerskom na ogromnom trudu koji je uložio kako bi ova disertacija bila suštinski, stilski i gramatički bolja. (Očigledno pregledao on nije ove izjave zahvalnosti.)

Hvala dr Sanji Vranješ-Đurić iz Laboratorije za radioizotope na spremnosti da pomogne u svakom koraku teze.

Hvala ostalim kolegama iz Laboratorije za teorijsku fiziku i fiziku kondenzovane materije i iz Instituta "Vinča". Nekima na stvarima kojima su me naučili, nekima što se nikad nisu mešali.

Zahvaljujem Slobodani Todorović što je verovala da ću završiti s ovim na ovaj način, čak i kada ja nisam. Njoj sitno i podrazumevano meni je bilo odlučujuće i neočekivano.

Hvala mami Nadi, tati Dušanu, sestri Sofiji i trojkama Petrović jer me nikad nisu pitali Kada? ili Zašto?



## Magnetne nanočestice u medicini: metode određivanja toplotnih gubitaka i biodistribucije

### Sažetak

Magnetna hipertermija je terapijska metoda za tretiranje tumora. Zasniva se na osobini magnetnih nanočestica da generišu toplotu kada se nađu u promenljivom magnetnom polju. Ako se nalaze u tumorskom tkivu, toplota koju čestice oslobađaju podiže temperaturu tkiva iznad fiziološke vrednosti i izaziva umiranje tumorskih ćelija. Osnovni parametri koji moraju biti poznati pre primene nanočestica su njihova toplotna efikasnost i njihova raspodela po organizmu nakon ubrizgavanja – biodistribucija.

Procedura za eksperimentalno određivanje toplote koju oslobode magnetne nanočestice još uvek nije standardizovana, zbog čega postoji problem pouzdanosti merenja. Glavni deo disertacije bavi se kalorimetrijskom metodom, gde se iz porasta temperature medijuma u kom se nalaze nanočestice određuje njihova toplotna efikasnost, kao i pratećim problemima ove metode. Na primeru nanočestica magnetita obloženih PEG surfaktantom pokazano je kako jednostavna teorija, poput Teorije linearnog odgovora, uz uvođenje relaksacionih vremena zavisnih od magnetnog polja može objasniti rezultate dobijene kalorimetrijskim merenjima.

Deo disertacije je posvećen merenju dinamičkih histerezisa, kao komplementarnoj metodi merenja gubitaka, i razvoju magnetometra za generisanje promenljivog magnetnog polja u rasponu frekvencija od 50 do 300 kHz, amplitude polja do 0.03 T, sa pratećim detekcionim sistemom kojim se meri dinamički histerezis čestica u ovom polju.

Poslednji deo disertacije bavi se određivanjem biodistribucije nanočestica u organima pomoću komplementarnih tehnika. U predloženoj metodi baziranoj na magnetnim merenjima koristi se činjenica da je odziv magnetnih nanočestica u promenljivom magnetnom polju mnogo veći u odnosu na odziv biogenog gvožđa prisutnog u organima.

Ključne reči: magnetne nanočestice, magnetne relaksacije, magnetna hipertermija, AC magnetometar, kalibracija, biodistribucija

Naučna oblast: Fizika

Uža naučna oblast: Fizika kondenzovane materije

# Magnetic nanoparticles in medicine: methods of determination of heat losses and biodistribution

## Abstract

Magnetic hyperthermia is a therapeutic method for treatment of tumors. It is based on magnetic nanoparticles' ability to emit heat if subjected to external AC field. If injected in tumor tissue, the released heat can elevate the temperature of the tumor above critical threshold and cause dying of tumor cells. Two main parameters that must be determined prior to application of nanoparticles are their heat efficacy and distribution in the body.

Measurement procedure for determination of released heat is not standardised, because of which the measurements aren't reliable. Large part of the dissertation is dedicated to underlying problems of calorimetry method, where the heat efficacy is determined from temperature change of the sample. The results of investigation on magnetite nanoparticles stabilised with PEG are presented and explained using Linear Response Theory with modified relaxation times.

Part of the dissertation is dedicated to dynamic hysteresis measurements as a complementary method for determination of heat losses. Within this part the design and construction of magnetometer for generation of AC fields in the range of frequencies from 50 to 300 kHz and detection of sample's response was presented.

The last part of dissertation covers problem of biodistribution determination by complementary techniques. The presented alternative method is based on the fact that magnetic nanoparticles in external magnetic field have significantly larger response than biogen iron present in tissues.

Key words: magnetic nanoparticles, magnetic relaxations, magnetic fluid hyperthermia, AC magnetometer, calibration, biodistribution

Scientific field: Physics

Scientific subfield: Condensed matter physics

## Sadržaj

1. Opšti uvod.....	1
1.1 Primena nanočestica.....	1
1.1.1 Magnetne nanočestice u medicini .....	3
1.1.2 Magnetna hipertermija .....	4
1.2 Magnetizam magnetnih nanočestica .....	9
1.2.1 Makroskopske čestice .....	13
1.2.2 Monodomenske čestice .....	15
1.2.3 Superparamagnetizam .....	18
1.3 Relevantni mehanizmi: teorijski opis dinamičkih histerezisa.....	25
1.3.1 Vajsova teorija srednjeg polja.....	25
1.3.2 Teorija linearnog odziva .....	27
1.3.3 Dinamički histerezisi.....	31
2. Merenje specifičnih toplotnih gubitaka.....	35
2.1 Magnetometar: dizajn i konstrukcija aparature, obrada snimljenog signala.....	35
2.1.1 Dizajn magnetometra .....	35
2.1.2 Obrada signala i izračunavanje toplotnih gubitaka .....	44
2.2 Kalorimetrija – osnove merenja.....	48
2.2.1 Metode računanja specifičnih toplotnih gubitaka na osnovu izmerenih temperaturnih krivih .....	48
2.2.2 Eksperimentalni primer – Magnetit obložen PEG surfaktantom .....	53
2.3 Problem kalibracije i poređenja rezultata hipertermije .....	56
2.3.1 Rezultati RADIOMAG testiranja.....	56
2.3.2 Razvoj procedure za kalibraciju.....	60
3. Komplementarne metode za određivanje biodistribucije.....	71
3.1 Biodistribucija čestica na bazi gvožđe oksida.....	71
3.2 Merenje biodistribucije standardnim metodama.....	72
3.3 Određivanje biodistribucije nanočestica merenjem AC magnetizacije .....	74
Zaključak.....	78
Literatura.....	80
Prilozi.....	88
Prilog 1 .....	88
Prilog 2.....	91
Prilog 3.....	94
Prilog 4.....	96

Prilog 5.....	99
Biografija .....	101

# 1. Opšti uvod

## 1.1 Primena nanočestica

Primena nanočestica počela je još od davnina, mnogo pre nego što je skovan naziv "nano". Kao primer možemo navesti boje koje se koriste u grnčariji – one nisu ništa drugo nego nanočestice oksida metala: titan za belu, mangan za braon, gvožđe za žutu ili crvenu. Kao drugi primer može poslužiti crni ugljenik (carbon black) koji se u proizvodnji guma koristi duže od jednog veka [1].

Razvojem metoda sinteze i karakterizacije u poslednjih nekoliko decenija nanočestice su pronašle put u različite grane privrede, od prehrambene industrije, preko kozmetike, do gorivih ćelija i prečišćavanja voda [1]–[3]. Nomenkultura i propisi kasne za ovim brzim širenjem nanotehnologija tako da još uvek nije uvedena jedinstvena i zvanična definicija pojma nano [4]. Rašireni stav je da su nanoobjekti zasebni objekti čija je bar jedna dimenzija u rasponu od 1 do 100 nm [1]. Ukoliko je samo jedna dimenzija u tom rasponu reč je nanopovršni, ukoliko su dve – o nanožici, a ukoliko su sve tri – o nanočestici. Sa smanjenjem dimenzije materijala, pri ulasku u nano oblast, dolazi ili do nagle promene postojećih osobina materijala ili do pojave potpuno novih osobina. Imajući ovo na umu, vidimo da se „nano“ može definisati i kao ona oblast veličina u kojoj dolazi do pojave novih osobina materijala ili do nagle promene već postojećih osobina.

Koje su to osobine nanomaterijala koje ih čine zanimljivim za primene? Prvo, ogromna efektivna površina. Uzmimo za primer lopticu  $\text{TiO}_2$  mase 1 g. Njena površina je oko  $2 \text{ cm}^2$ . Ukoliko bi taj gram  $\text{TiO}_2$  bio u obliku nanočestica prečnika 10 nm, efektivna površina bi iznosila oko  $300 \text{ m}^2$ . Ovo čini nanomaterijale izuzetno pogodnim za katalizu, fotohemiju, biohemiju, i ostale površinski zavisne procese [2]. Takođe, ovo omogućava da se velike površine mogu prekriti malom količinom nanočestica. Ova osobina je, recimo, vratila u fokus interesovanja srebro kao antimikrobno sredstvo [2], [5].

Kao dodatni primer površinski zavisne osobine možemo navesti upotrebu nanočestica oksida gvožđa za prečišćavanje otpadnih voda. S jedne strane, zbog svog redukcionog potencijala, gvožđe je u stanju da razgradi širok spektar organskih i neorganskih jedinjenja. S druge, zbog prisustva površinskih polarizovanih atoma kiseonika, nanočestice su u stanju da vežu katjone raznih metala ( $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{As}^{5+}$ ,  $\text{Cr}^{6+}$  i druge) i da ih time uklone iz okoline [1].

Druga bitna osobina je da smanjenjem dimenzija čestice ispod 100 nm ulazimo u domen važenja kvantne mehanike. Najupečatljivija promena se dešava u optičkim i magnetnim osobinama čestica. Kako bismo stekli utisak koje su to granične dimenzije pri kojima možemo očekivati pojavu kvantnih osobina, prisetimo se klasičnog primera iz kvantne mehanike – čestica unutar beskonačno duboke jednodimenzionalne potencijalne jame [6]:

Potencijal čestice je definisan uslovima:

$$V(x) = \begin{cases} 0, & \text{za } 0 < x < L \\ \infty, & \text{za } x < 0 \wedge x > L \end{cases} \quad (1.1.1)$$

Šredingerova jednačina za česticu mase  $m$  i energije  $E$  glasi:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x)}{dx^2} + V(x)\psi(x) = E\psi(x), \quad (1.1.2)$$

gde su  $\hbar$  redukovana Plankova konstanta  $\hbar = h/2\pi$  i  $\psi(x)$  talasna funkcija. Unutar jame potencijal je nula i Šredingerova jednačina se svodi na:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x)}{dx^2} = E\psi(x). \quad (1.1.3)$$

Smenom  $\psi = e^{kx}$ , dobijamo kvadratnu jednačinu:

$-\frac{\hbar^2}{2m} k^2 = E$ , koja ima imaginarna rešenja  $k = \pm i\sqrt{2mE/\hbar^2}$ . Talasna jednačina unutar jame sada dobija oblik:

$$\psi(x) = A \sin\left(\left(\frac{2mE}{\hbar^2}\right)^{1/2} x\right) + B \cos\left(\left(\frac{2mE}{\hbar^2}\right)^{1/2} x\right). \quad (1.1.4)$$

Konstante A i B određujemo primenom graničnih uslova. Verovatnoća nalaženja čestice van jame je nula, pa sledi da važi  $\psi(0) = \psi(L) = 0$ . Odavde sledi da je  $B = 0$  i da važi:

$$A \sin\left(\left(\frac{2mE}{\hbar^2}\right)^{1/2} L\right) = 0, \quad (1.1.5)$$

što je ispunjeno samo ukoliko je  $\left(\frac{2mE}{\hbar^2}\right)^{1/2} L = n\pi$ , gde je  $n = 1, 2, 3, \dots$ . Zaključak je da je energija čestice u jami kvantovana,  $E_n = \frac{n^2\hbar^2}{8mL^2}$ , i da nikad nije nula. Talasna funkcija sada ima oblik:

$$\psi(x) = A \sin\left(\frac{n\pi}{L} x\right). \quad (1.1.6)$$

Konstantu A možemo naći normiranjem verovatnoće nalaženja čestice unutar jame:

$$\int_0^L \psi^2 dx = 1, \text{ odakle sledi } A = \sqrt{2/L}.$$

Najzad, možemo postaviti pitanje: Koje su to dimenzije jame za koje je termalna energija pri sobnoj temperaturi dovoljna da pobudi česticu unutar nje? Izjednačavanjem razlike između prvog pobuđenog i osnovnog energetskog nivoa sa termalnom energijom pri sobnoj temperaturi dobijamo:

$$\Delta E = \frac{3\hbar^2}{8mL^2} = k_B T, \quad (1.1.7)$$

gde je  $k_B$  Boltzmanova konstanta, a  $T = 300$  K. Rešavanjem po  $L$ , ako uzmemo da je posmatrana čestica elektron, za kritičnu vrednost dimenzije jame dobijamo *oko 7 nm*.

Gornji primer pokazuje da smanjivanjem dimenzija materijala ispod neke kritične veličine ulazimo u domen u kome i pri normalnim, „sobnim“, uslovima dolazi do ispoljavanja kvantnomehaničkih efekata. Na primer, mehanizam odgovoran za osobine kvantnih tačaka se upravo zasniva na ponašanju elektrona u potencijalnoj jami [7]. Kao još jedan, praktičan primer iskorišćavanja novih optičkih osobina mogu se navesti losioni za sunčanje na bazi nanočestica. Oni sadrže nanočestični ZnO, koji zbog svoje veličine ne raspršuje vidljivu svetlost pa se čini providnim, dok u isto vreme snažno apsorbuje UV zrake [3].

Nanočestice su našle veliku primenu u kozmetici i industriji boja, jer se prostim dodavanjem nanočestica klasični materijali mogu obogatiti novim osobinama. Na ovaj način se mogu dodati magnetne osobine, boja, reflektivnost, čvrstoća, već pomenuta sposobnost apsorpcije UV zraka i druge [1], [8].

Postoji veliko interesovanje za upotrebu nanočestica u medicini. Da bi nanočestice bile prihvaćene za medicinske primene mora se poznavati njihova biodistribucija, način i brzina izbacivanja iz organizma i njihova biokompatibilnost [9], [10]. Poznavanje biodistribucije podrazumeva poznavanje raspodele nanočestica po organima. Na biodistribuciju utiču veličina čestica, oblik,

površinsko naelektrisanje, kao i osobine jedinjenja vezanih za površinu čestice [11]–[14]. U zavisnosti od navedenih osobina, čestice će biti više ili manje prepoznate od strane odbrambenog sistema organizma. Čestice prepoznate kao strana tela u najvećem delu završavaju u jetri i slezini i tu se dalje razgrađuju ili skladište [14], [15]. Više o problemu određivanja biodistribucije čestica biće reči u poglavlju 3.

Pre biomedicinske upotrebe čestica, mora se znati i način njihovog izbacivanja iz organizma, koji su produkti njihovog eventualnog razlaganja u organizmu i koja je toksičnost tih produkata [15], [16]. Poželjno je da čestice ostanu nepromenjene tokom trajanja primene i da nakon toga postoji prirodni mehanizam za njihovo izbacivanje ili razgradnju u bezopasne produkte.

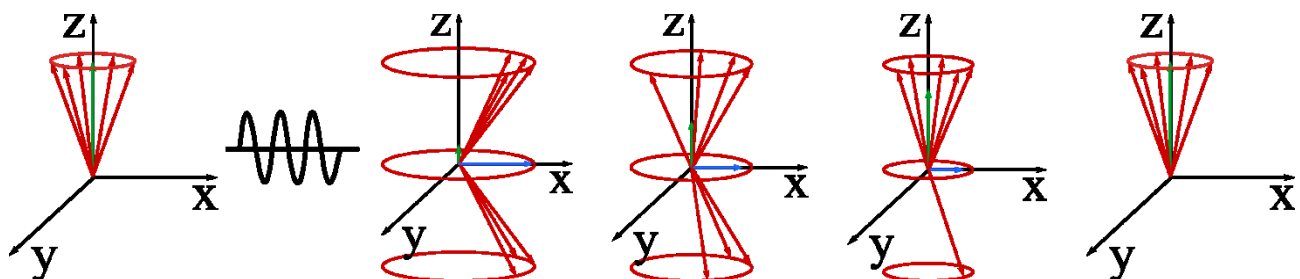
### 1.1.1 Magnetne nanočestice u medicini

Nanočestice koje ispoljavaju nove ili poboljšane magnetne osobine takođe su našle razne praktične primene kao magnetne memorije, u spintronici i katalizi, za magnetnu separaciju i senzore, kao i za medicinsku dijagnostiku i terapiju [17]–[22]. U medicinskoj dijagnostici razvijene su brojne nove metode kod kojih magnetne nanočestice služe kao markeri za biosenzore na principu gigantske magnetoopornosti (GMR – Giant Magnetoresistance), magnetskog tunelovanja (MTJ – Magnetic Tunneling Junction) i mikro-Holovog efekta. Ušle su u primenu i kod snimanja organa magnetnom rezonancom (MRI – Magnetic Resonance Imaging) kao negativni kontrast, kao i u novoj metodi snimanja raspodele magnetnih čestica u organima (MPI – Magnetic Particle Imaging) [20], [23]–[25]. U terapiji se koriste kao nosači lekova i u tretmanu tumora magnetnom hipertermijom (MFH – Magnetic Fluid Hyperthermia) [26]–[30].

U kliničkoj praksi se, i pored velikog napretka i ulaganja u nove lekove na bazi magnetnih nanočestica, koristi samo ograničen broj čestica na bazi oksida gvožđa. Američka agencija za lekove (FDA – Food and Drug Administration) trenutno dozvoljava preparate na bazi nanočestičnog oksida gvožđa za tretman anemije usled hroničnog oboljenja bubrega, u određenim slučajevima kao kontrastno sredstvo za snimanje magnetnom rezonancom i, kod određenih vrsta tumora, za terapiju magnetnom hipertermijom [10], [31], [32].

Pacijenti sa hroničnim oboljenjem bubrega koji pate od anemije dobijaju preparate poput Venofer-a, Dexferrum-a i Ferrlecit-a da bi nadoknadili gvožđe koje im nedostaje. U ovim preparatima nanočestice oksida gvožđa su obložene jedinjenjima poput sukroze, dekstrana ili silikonom kako bi se sprečila njihova aglomeracija unutar krvotoka [10], [33].

Kod snimanja magnetnom rezonancom često se koriste kontrasti koji menjaju brzinu relaksacije spina protona i time popravljaju kontrast dobijenih slika [34], [35]. Relaksacija protona nakon pobude se opisuje pomoću dva parametra:  $T_1$  opisuje brzinu longitudinalne relaksacije projekcije momenta protona duž pravca spoljašnjeg magnetnog polja,  $M_z$ ;  $T_2$  opisuje brzinu transverzalne relaksacije projekcije momenta,  $M_{xy}$ , u ravni normalnoj na pravac spoljašnjeg polja (Slika 1.1.1).



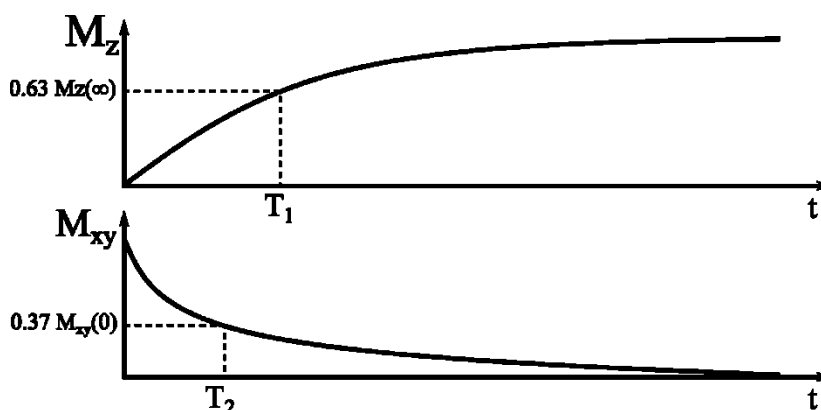
**Slika 1.1.1** Šematski prikaz pobude momenta protona i longitudinalne i transverzalne relaksacije. Zeleni vektor duž z-ose predstavlja longitudinalnu komponentu magnetnog momenta, dok plavi vektor u xy-ravni označava transverzalnu komponentu.

Smisao parametara  $T_1$  i  $T_2$  najlakše se vidi iz jednačina koje opisuju ponašanje komponenti momenta  $M$  nakon pobude:

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(t=0))e^{-t/T_1}, \quad (1.1.8)$$

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t=0)e^{-t/T_2}. \quad (1.1.9)$$

Parametri  $T_1$  i  $T_2$  označavaju trenutak kada moment sistema dostigne 63% ( $1 - 1/e$ ) i 37% ( $1/e$ ) maksimalne vrednosti momenta, respektivno (Slika 1.1.2).



**Slika 1.1.2** Grafici promene longitudinalne (gore) i transverzalne (dole) komponente magnetnog momenta protona. Obeležene su vrednosti parametara  $T_1$  i  $T_2$ .

Ako kontrast ubrzava relaksaciju  $T_1$  naziva se pozitivnim kontrastom i daje svetliju sliku. Ako ubrzava relaksaciju  $T_2$  naziva se negativnim kontrastom i stvara tamniju sliku [36].

MRI kontrasti na bazi oksida gvožđa koji su prihvaćeni u kliničkoj praksi su Feraheme, Resovist i drugi [10]. Ubrizgane magnetne nanočestice u prostoru oko sebe stvaraju oblast nehomogenog magnetnog polja koje prevashodno utiče na relaksaciju  $T_2$  protona u okolini čestica i čine MRI snimak tamnijim.

## 1.1.2 Magnetna hipertermija

Hipertermija podrazumeva podizanje temperature tela, organa ili tkiva iznad fiziološke temperature [37], [38]. Pokazalo se da tumori, zbog svoje neuređene građe, daleko lošije podnose povišenu temperaturu od zdravog tkiva. Zato je hipertermija odavno prepoznata kako jedan od načina uništavanja tumora. Dovoljno je podići temperaturu tumorskog tkiva do 42-45° celzijusa kako bi se započeo proces odumiranja malignih ćelija [39], [40]. Klasični načini postizanja hipertermije su mnogobrojni – zagrevanjem celog tela u posebnim kupatilima, zagrevanjem tkiva mikrotalasima ili radiotalasima, ugrađivanjem antena ili feromagnetnih šipki koje pod uticajem spoljašnjeg elektromagnetnog zračenja greju, i tako dalje [38], [41], [42]. Svi klasični metodi pate od sličnih nedostataka – nisu selektivni pa dolazi do oštećenja okolnog zdravog tkiva i često su invazivni.

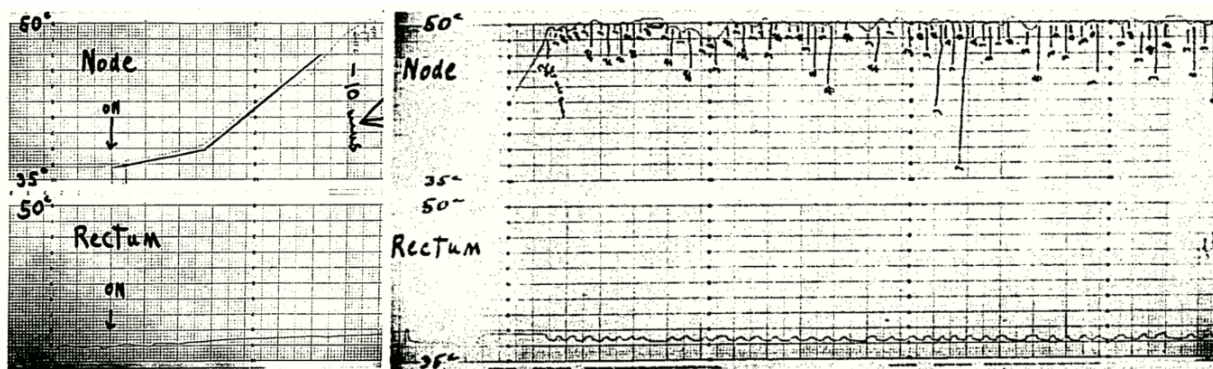
Magnetne nanočestice su prepoznate kao pogodan medijum za prevazilaženje problema neselektivnog grejanja [37], [43]–[45]. Kada se nađu u promenljivom magnetnom polju, magnetne čestice apsorbiraju deo energije polja i transformišu ga u toplotu [37], [46]. U idealnom slučaju mogu biti raspoređene unutar cele zapremine tumora i pod uticajem spoljašnjeg promenljivog polja podići njegovu temperaturu iznad kritične vrednosti. U nastavku će ukratko biti predstavljeni najznačajniji trenuci u razvoju magnetne hipertermije kao terapijske metode.



## Istorijski osvrt na metod magnetne hipertermije

Prvi rad o *in vivo* primeni magnetne hipertermije objavili su Gilchrist (Gilchrist) i saradnici još 1957. godine [47]. Njihov cilj je bio da hipertermijom unište maligne ćelije koje nakon hirurškog odstranjivanja tumora zaostanu u limfnim čvorovima. Ispitivanja su vršili na psima, a toplotu su generisali česticama maghemita veličine od 20 do 100 nm koje su ubrizgavali u limfni sistem psa neposredno pre hirurškog odstranjivanja tumora. Promenljivo magnetno polje su proizvodili uređajem koji je za njih napravila kompanija Rauland-Borg Corporation. Kalem za proizvodnju polja je imao prečnik od 16 cm i bio je načinjen od 6.5 namotaja bakarne cevi. Izlazna snaga uređaja je bila 12 kW, a proizvodio je polje frekvencije 1.2 MHz i amplitude do 23 kA/m.

Godine 1965. Gilchrist i saradnici objavljuju još jedan rad o posledicama elektromagnetnog zagrevanja unutrašnjih organa [48]. U tom radu koriste novi uređaj od 100 kW koji proizvodi elektromagnetno polje od 55 kHz i amplitude do 500 ersteda (40 kA/m). Ispitivanja su vršili na limfnim čvorovima pasa i zečeva. U limfni čvor su ubrizgavali magnetne čestice na bazi maghemita veličine od 50 do 100 nm. Koristeći AC magnetno polje uspeali su da za 10 minuta ugrelu limfni čvor do 50° celzijusa i da potom impulsnim poljem održavaju tu temperaturu 30 minuta uz zanemarljivo grejanje ostatka tela (Slika 1.1.3).



**Slika 1.1.3** Promena temperature limfnog čvora i rektuma psa kada je podvrgnut AC magnetnom polju. Temperatura od 50° celzijusa je održavana impulsnim paljenjem i gašenjem polja. Preuzeto iz [48].

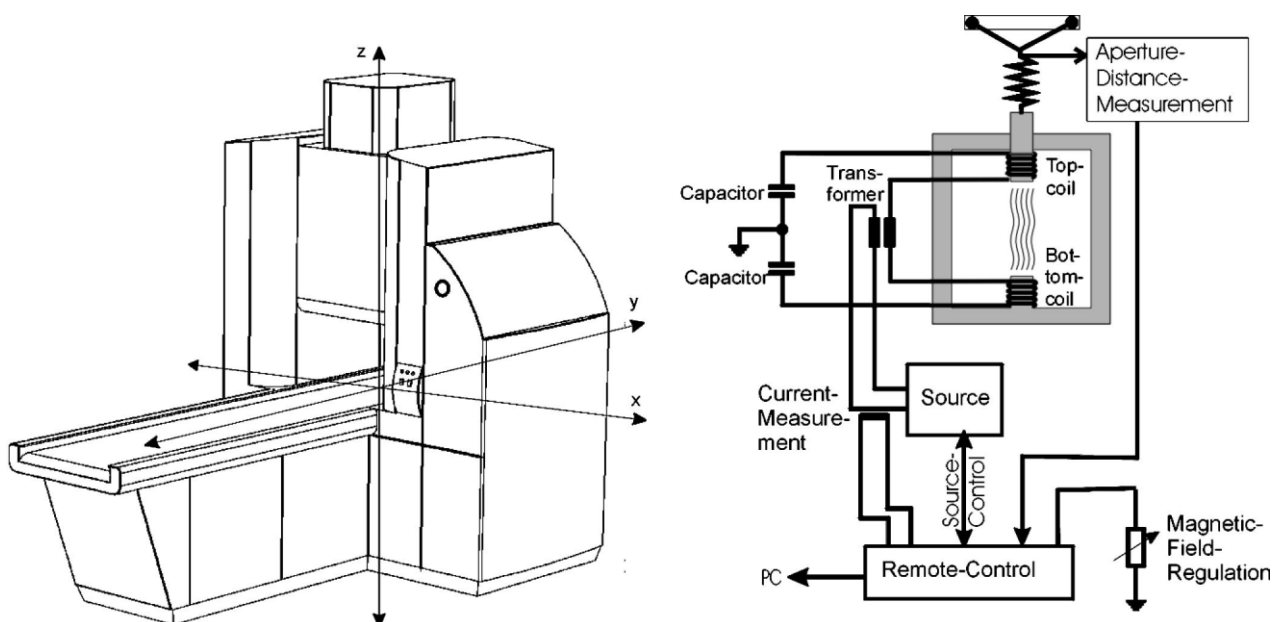
Eksperiment su izvršili na 15 pasa i zaključili da limfni čvor može da podnese 15 minuta zagrevanja na 50° celzijusa bez ikakvih posledica, ali da ga 30 minuta na toj temperaturi potpuno uništava. Veoma su bitna zapažanja o negativnim posledicama koje promenljivo magnetno polje može da izazove: kod zečeva je usled grejanja vrtložnim strujama dolazilo do oštećenja creva, dok su se kod pasa javljali grčevi usled elektrostimulacije nerava.

Godine 1984. Brezovič (Brezovich) i saradnici objavljuju rad u kome se prvi put definišu maksimalno dozvoljene vrednosti frekvencije i amplitude AC magnetnog polja koje mogu da se koriste na ljudima [49]. Na osnovu svog iskustva sa radiofrekventnim grejanjem tumora i iz testova na ljudima zaključili su da za proizvod amplitude i frekvencije polja mora da važi  $H_0 f \leq 4.85 \times 10^8 \text{ Am}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Za polja čiji parametri ne ispunjavaju dat uslov pacijenti su prijavljivali neizdrživu nelagodnost ili bol. Iz datog uslova možemo videti da za polje frekvencije 100 kHz amplituda polja ne bi trebala da pređe  $4.85 \text{ kAm}^{-1}$  ( $\sim 60 \text{ Oe}$ ). Ovaj uslov se danas u literaturi naziv Brezovičev kriterijum. U eksperimentima, na osnovu kojih je izveden ovaj uslov, polje frekvencije 13.56 MHz je primenjivano na torzo pacijenata. Autori rada dozvoljavaju da se za manje zapremine granična vrednost data kriterijumom može povećati. Velik broj kritika u literaturi zamera da je kriterijum previše strog, osvrćući se pre svega na veoma veliku frekvenciju koja je korišćena pri određivanju kriterijuma. Visoke frekvencije, preko 1 MHz, promovisu pojavu vrtložnih struja i izazivaju neselektivno grejanje. Ovoga su bili svesni još Gilchrist i saradnici [47], [48] jer se može primetiti da

su težili poljima manjih frekvencija, ali veće amplitude. Pored brojnih kritika koje su do današnjeg dana upućene, još uvek nije izveden eksperiment na ljudima koji bi definisao neki drugi, bolji kriterijum.

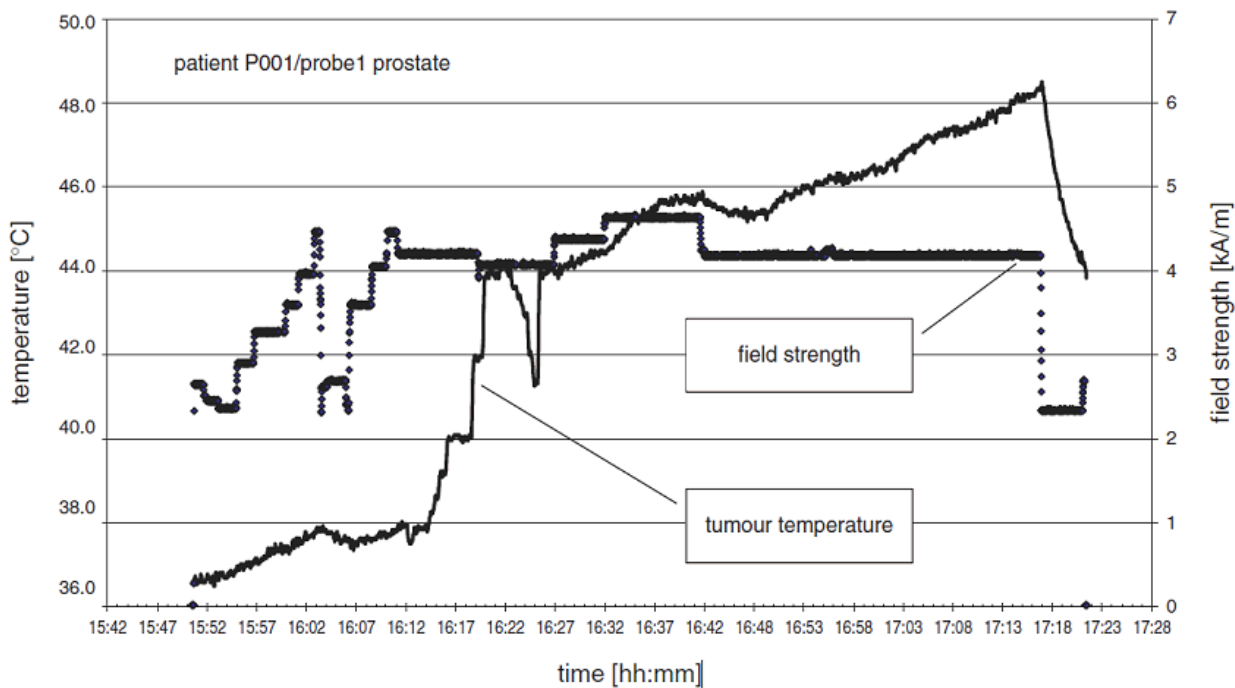
Poseban doprinos razvoju i kliničkoj primeni magnetne hipertermije daje grupa A. Jordana iz Berlina. Godine 1993. pokazuju da su, za polja primenljiva u praksi, monodomske nanočestice daleko efikasnije od većih višedomenskih čestica, kao i da upotreba magnetnih nanočestica ublažava problem nespecifičnog grejanja okolnog tkiva [50]. Kod direktnog radiofrekventnog grejanja tumora moguće je postići samo 10% veće grejanje tumora nego okolnog tkiva. Kod magnetne hipertermije, zavisno od količine ubrizganih nanočestica, ovaj odnos može preći 300%. Kako nespecifični toplotni gubici u okolnom tkivu usled indukovanih struja zavise od kvadrata frekvencije primenjenog polja, preporučeno je da se koriste polja nižih frekvencija, do 100 kHz.

U narednih deset godina A. Jordan osniva dve kompanije, jednu za ispitivanje i proizvodnju ferrofluida za primene u medicini, i drugu za razvoj uređaja za primenu hipertermije na ljudima. U radu opisuju njihov konačni proizvod, sistem MFH®300F (Slika 1.1.4) [51]. Ovaj uređaj proizvodi AC magnetno polje frekvencije 100 kHz, amplitude do 18 kA/m, koje je homogeno u cilindričnoj zapremini prečnika 20 cm i visine 30 cm.



**Slika 1.1.4** Šematski prikaz izgleda uređaja MFH®300F (levo) i principa rada (desno). Preuzeto iz [51].

Godinu dana kasnije ova grupa opisuje po prvi put primenjenu terapiju magnetnom hipertermijom na tumor prostate [52]. U proceduri koriste ferrofluid koncentracije 120 mg/ml na bazi magnetita/maghemita. Čestice su prosečne veličine oko 15 nm i obložene su aminosilanom. U prostatu zapremine 35 ml u 24 odvojene pozicije ubrizgali su ukupno 12.5 ml ferrofluida. Raspodela čestica unutar prostate određena je pomoću kompjuterske tomografije (CT). Na osnovu ove raspodele numerički je izračunata distribucija temperature. Nakon ubrizgavanja nanočestica urađeno je šest tretmana, na svakih nedelju dana. U prvom i šestom tretmanu usađene su temperaturske sonde u prostatu. Izmerene vrednosti temperature su služile kao kalibracija za izračunatu distribuciju temperatura. Pri polju većem od 5 kA/m pacijent je trpio jake bolove pa je polje održavano na 4 kA/m. Pri ovoj amplitudi polja, na frekvenciji od 100 kHz postigli su temperaturu unutar tumora od 48° celzijusa (Slika 1.1.5).



**Slika 1.1.5** Izmerena temperatura i amplituda primenjenog polja u toku eksperimenta na pacijentu. Preuzeto iz [52].

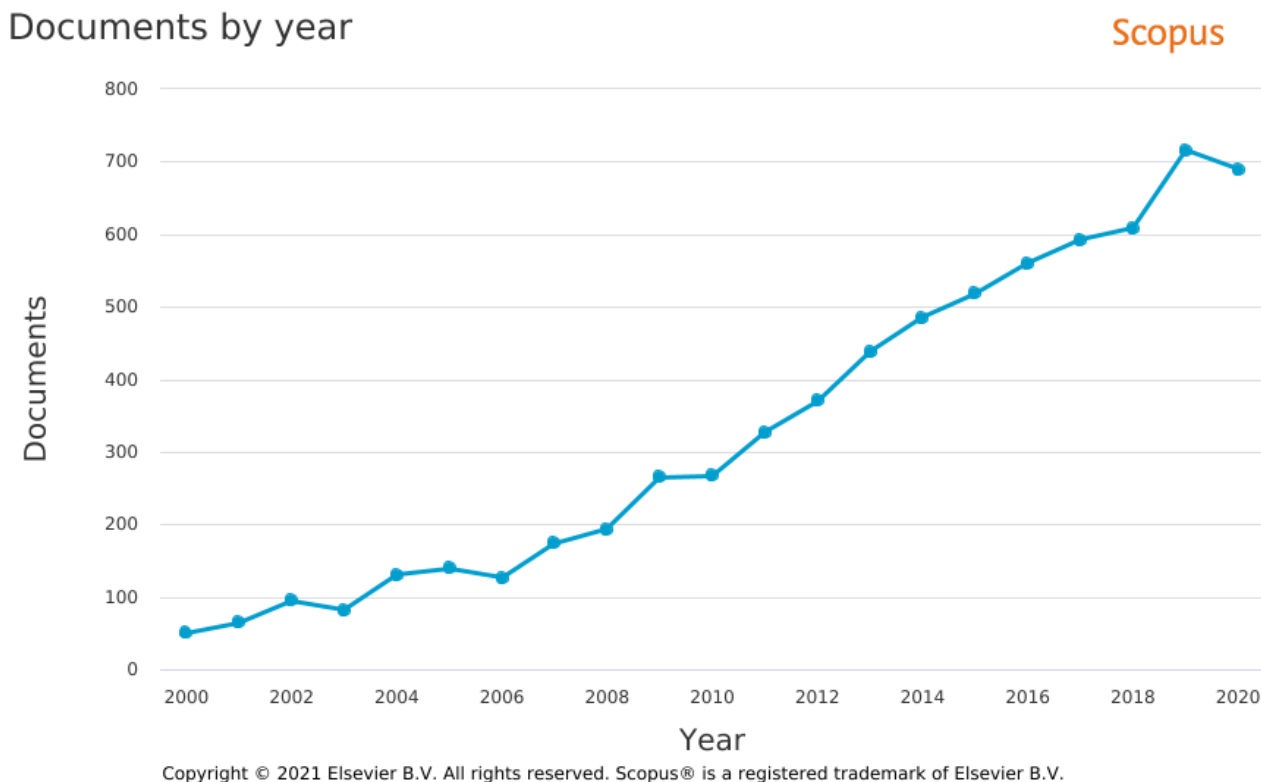
U svom radu iz 2009. godine [53] Jordan u osvrtu na dotad urađeno ističe uočene probleme magnetne hipertermije: nemogućnost postizanja homogene distribucije nanočestica unutar tumora; ograničena frekvencija i amplituda magnetnog polja (100 kHz, <4.5 kA/m); pojava termalnih gradijenata usled nehomogene distribucije nanočestica; komplikovano merenje temperature, a čak i to samo lokalno; i činjenicu da metod nije primenljiv na rasejane tumore.

Poslednji rad iz ove serije predstavlja rezultate terapije glioblastoma magnetnom hipertermijom praćeno stereotaktičkom radioterapijom (terapija zračenjem duž više pravaca) [54]. Tokom pet godina 59 pacijenata prosečne starosti 56 godina podvrgnuto je terapiji. Korišćeni su ferrofluidi koncentracije 112 mg/ml na bazi silanom obloženih nanočestica magnetita prosečne veličine 12 nm. Za proizvodnju polja korišćen je uređaj MFH@300F, dok su parametri polja bili:  $f=100$  kHz,  $H<15$  kAm. Prosečno je ubrizgavano 0.28 ml ferrofluida po mililitru tumora. Distribucija nanočestica je praćena CT-om i na osnovu nje je računata distribucija temperature. Tokom početnih tretmana temperatura je praćena u jednoj tački unutar tumora, kasnije je temperaturna sonda izvađena i nije se koristilo jače polje nego u prvim tretmanima. Najveća temperatura tkiva postignuta tokom tretmana bila je 50° C. Rezultat ovakve terapije bilo je produženje prosečnog vremena preživljavanja sa 6 na 13 meseci.

Za kraj ovog istorijskog pregleda treba pomenuti prvi teorijski opis fenomena grejanja pomoću superparamagnetnih nanočestica koji je dao je Rozenzvajg (Rosensweig) u svom radu iz 2002. godine [55]. Kao osnovni mehanizam odgovoran za konverziju elektromagnetne energije u toplotnu označene su relaksacije magnetnog momenta nanočestica usled kojih magnetizacija materijala kasni za spoljašnjim poljem. Zakon promene magnetizacije uveden je po uzoru na Debajevu formulu za relaksaciju polarizacije jona. Ova teorija je vremenom prerasla u Teoriju linearnog odgovora, koja je, iako ograničene upotrebljivosti, u literaturi najčešće korišćena za objašnjavanje rezultata magnetne hipertermije. Više o ovoj i drugim teorijama koje se tiču mehanizama odgovornih za grejanje magnetnih nanočestica biće reči u poglavlju 1.3.

## Magnetna hipertermija danas

U poslednje dve decenije se javlja nagli porast radova na temu magnetne hipertermije. Kao pokazatelj tog trenda može da posluži grafik godišnjeg broja radova koji u svom naslovu imaju pojam „magnetic hyperthermia“ od 2000. do 2020. godine (slika 1.1.6).



**Slika 1.1.6** Porast godišnjeg broja radova u periodu 2000-2020. godina. Preuzeto iz Scopus baze.

Naučnici koji su se uhvatili u koštac sa temom hipertermije pripadaju raznim naučnim oblastima – nauci o materijalima, medicini, inženjerstvu, fizici, biohemiji i hemiji, farmakologiji i drugim. Ovo ukazuje na neophodnost multidisciplinarnog pristupa. Najveći broj radova bavi se nalaženjem materijala sa najboljim toplotnim osobinama. I zaista, ovde je postignut najveći napredak. Količina toplote koju čestice oslobode, takozvani specifični toplotni gubici, porasli su od tipičnih  $100 \text{ Wg}^{-1}$ , koliko greju i trenutno klinički prihvaćene čestice, do preko  $1500 \text{ Wg}^{-1}$  [56], [57]. Taktike postizanja što veće efikasnosti su raznorodne, od primene skupih visokotemperaturskih sinteza koje daju visokokristalinične čestice veoma male širine raspodele po veličini do biomineralizacije čestica unutar magnetotaktičkih bakterija. Nažalost, većina tih novih materijala ne ispunjavaju uslove netoksičnosti i biokompatibilnosti. Da stvar bude komplikovanija, nanočestice ubrizgane u živi organizam doživljavaju niz promena koje im smanjuju efikasnost daleko ispod one koju pokazuju dok su slobodno dispergovane u vodi. Takođe, problem lokalizacije čestica u tumoru pokazao se kao netrivialan [58]–[60]. Direktno ubrizgavanje u tumor, pored toga što je invazivno, stvara nehomogenu raspodelu čestica unutar tumora, pa samim tim i nehomogeno grejanje. S druge strane, nakon intravenskog ubrizgavanja većina čestica ne završi u tumoru, već u organima koji pripadaju odbrambenom sistemu tela – jetri i slezini [61], [62]. Konačno, tehnike merenja i izračunavanja toplotnih gubitaka i problemi koji se tom prilikom javljaju dugo su bili zanemarevani od strane istraživača čime se došlo do stadijuma da je upoređivanje rezultata između različitih istraživačkih grupa gotovo nemoguće [63].

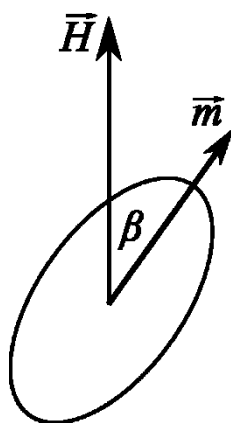
Nabrojani su neki od osnovnih razloga zbog kojih je magnetna hipertermija, kao metoda koja je mnogo obećavala i u koju je uloženo mnogo sredstava, dala relativno mali broj upotrebljivih rezultata – trenutno se koristi samo kao prateća terapija uz hemoterapiju ili radioterapiju. Imajući u vidu navedene probleme, centralni deo ove teze posvećen je problemu određivanja toplotnih gubitaka, kao i iznalaženju načina za poređenje rezultata dobijenih u različitim grupama i na različitim uređajima.

## 1.2 Magnetizam magnetnih nanočestica

U ovom poglavlju će ukratko biti opisane osnovne osobine magnetnih materijala, kao i promena tih osobina sa smanjenjem dimenzija materijala do nanooblasti. Svi materijali se po svom magnetnom uređenju mogu podeliti na dijamagnetike, paramagnetike i magnetno uređene [64]. Dijamagnetici su materijali koji u svom sastavu imaju atome i molekule sa nultim magnetnim momentom. To su uglavnom atomi sa popunjenom valentnom ljuskom, kao na primer plemeniti gasovi, ili molekuli kod kojih do poništavanja momenata dolazi usled sparivanja elektrona, kao na primer kod  $H_2$ . U spoljašnjem magnetnom polju u dijamagneticima dolazi do indukovanja malog suprotno orijentisanog polja. Susceptibilnost, koja je definisana kao odnos magnetizacije materijala i polja  $\chi = M/H$ , kod dijamagnetika je negativna. Mali dijamagnetni odziv se u suštini javlja kod svih vrsta materijala, ali je kod svih ostalih, izuzev kod dijamagnetika, prevladan daleko većim paramagnetnim ili magnetnim odzivom [64], [65].

Paramagnetni materijali se sastoje od atoma i molekula koji poseduju sopstveni magnetni moment, ali su usled nedovoljno jake interakcije između tih momenata oni nasumično orijentisani i ukupni magnetni moment materijala je nula [64], [65]. Spoljašnje magnetno polje je u stanju donekle da usmeri momente i materijal pokazuje malu pozitivnu susceptibilnost,  $\chi > 0$ . Kod većine paramagnetnih materijala se susceptibilnost menja obrnuto proporcionalno temperaturi,  $\chi \propto 1/T$ . Ovo ponašanje se najlakše može objasniti pomoću Lanževenove teorije [65].

Posmatrajmo skup neinteragujućih magnetnih momenata ("paramagnetni gas"). U prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja energija pojedinačnog momenta  $m$  će biti  $E = -\mu_0 \vec{m} \cdot \vec{H} = -\mu_0 m H \cos\beta$ , gde je  $\beta$  ugao između pravca momenta i spoljašnjeg polja (slika 1.2.1). Verovatnoća da će magnetizacija zauzeti položaj definisan uglom  $\beta$  jednaka je  $e^{\mu_0 m H \cos\beta / kT}$ , gde je  $k$  Bolcmanova konstanta.



**Slika 1.2.1** Šematski prikaz magnetnog momenta čestice u magnetnom polju.

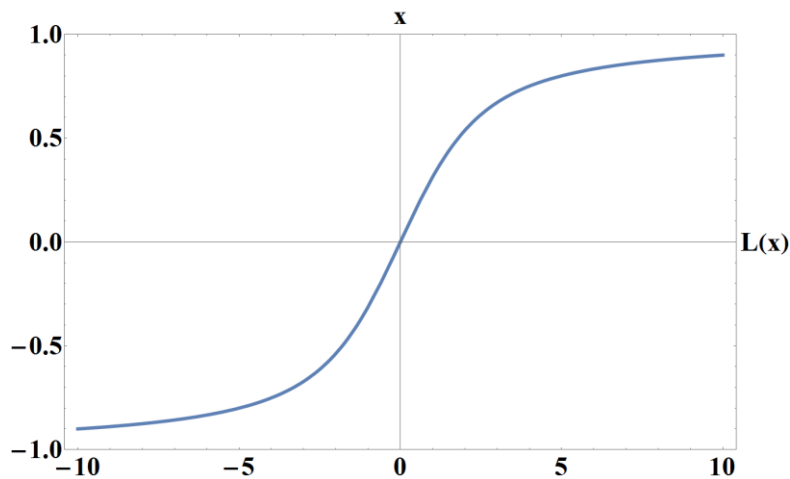
Projekcija momenta duž pravca polja je proporcionalna  $\cos\beta$ , tako da je prosečan moment celog skupa momenata proporcionalan prosečnoj vrednosti  $\cos\beta$ :

$$\langle \cos\beta \rangle = \frac{\int_0^{2\pi} d\varphi \int_0^\pi d\beta \cos\beta e^{x\cos\beta} \sin\beta}{\int_0^{2\pi} d\varphi \int_0^\pi d\beta e^{x\cos\beta} \sin\beta}, \quad (1.2.1)$$

gde je  $x = \mu_0 mH/kT$ , a integracija se vrši u sfernom sistemu po površini sfere koju definiše jedinični vektor  $\vec{m}/|m|$ . Integral u imeniocu se rešava smenom  $p = \cos\beta$ , dok se u brojiocu pored iste smene mora upotrebiti i parcijalna integracija. Nakon raspisivanja se dobija:

$$\langle \cos\beta \rangle = L(x) = \coth x - \frac{1}{x}, \quad (1.2.2)$$

što je poznata Lanževenova funkcija. Kada se ova funkcija predstavi u zavisnosti od  $x = \mu_0 mH/kT$  dobija se grafik prikazan na slici 1.2.2. Vidimo da bi za vrednosti  $|x|$  veće od 10 došlo do saturacije ukupnog momenta. Pošto je atomski moment tipično reda veličine nekoliko Borovih magnetona, na sobnoj temperaturi je za saturaciju potrebno polje neostvarivo u praksi ( $\mu_0 H > 1000 T$ ). Tek na veoma niskim temperaturama, blizu apsolutne nule, polje dostupno u eksperimentima može da saturiše paramagnetni materijal.



Slika 1.2.2 Grafik Lanževenove funkcije.

Pošto je najčešće  $x$  veoma malo, možemo Lanževenovu funkciju (1.2.2) razviti u red po  $x$ , čime ćemo doći do izraza za susceptibilnost paramagnetika:

$$L(x) = \frac{x}{3} + \frac{x^3}{45} + \dots \quad (1.2.3)$$

Ako zadržimo samo prvi član, tada za magnetizaciju dobijamo:

$$M = NmL(x) \cong \frac{Nmx}{3} = \frac{\mu_0 Nm^2 H}{3k T}, \quad (1.2.4)$$

odakle za susceptibilnost sledi:

$$\chi = \frac{M}{H} = \frac{\mu_0 Nm^2}{3kT} = \frac{C}{T}, \quad (1.2.5)$$

što predstavlja Kirijev zakon.

Svi magnetici iznad neke temperature počinju da se ponašaju kao paramagnetici. Kod feromagnetika se ta kritična temperatura naziva Kirijeva temperatura, dok se kod antiferomagnetika naziva Nelova temperatura. Pokazalo se da ti materijali u paramagnetnoj oblasti prate malo drugačiji zakon promene susceptibilnosti,  $\chi = C/(T - \theta)$ , gde je parametar  $\theta$  generalno srazmeran

kritičnoj temperaturi ispod koje dolazi do prelaza. Vajs (Weiss) je objasnio ovo ponašanje uvodeći molekularno (srednje) polje koje potiče od međusobnih interakcija magnetnih momenata unutar materijala [65]. Pretpostavio je da je to dodatno polje proporcionalno magnetizaciji,  $H_{mol} = \alpha M$ .

Kada se u izraz za Kirijev zakon (1.2.5) doda i molekularno polje, dobijamo:

$$\frac{M}{H_{tot}} = \frac{M}{H + \alpha M} = \frac{C}{T}, \quad (1.2.6)$$

odakle sledi:

$$M = \frac{CH}{T - C\alpha}, \text{ odnosno } \chi = \frac{C}{T - \theta}, \quad (1.2.7)$$

gde je  $\theta = C\alpha$ . Dobijen je Kiri-Vajsov zakon. Pozitivna vrednost  $\theta$  se dobija kod feromagnetnih materijala, a negativna kod antiferomagnetnih [65].

Osnovna odlika feromagnetnih materijala je da nakon podvrgavanja spoljašnjem magnetnom polju zadržavaju nenultu magnetizaciju. S druge strane, antiferomagnetici usled poništavanja antiparalelno sparenih magnetnih momenata makroskopski gledano pokazuju osobine slične paramagneticima – potpuni nedostatak magnetizacije van spoljašnjeg magnetnog polja. Tek pomoću tehnika osetljivih na lokalno atomsko polje može se ustanoviti magnetna uređenost [65].

Ponašanje magnetizacije magnetika ispod kritične temperature određeno je odnosom tri vrste energije: energije izmenske interakcije, energije anizotropije i magnetostatičke energije [64], [65].

Izmenska interakcija deluje između susednih momenata i teži da ih drži međusobno paralelnim. Po prirodi je elektrostatička i njeno postojanje se može objasniti samo korišćenjem kvantnomehantičkog pristupa [65]. Najsnažnija je od tri pomenute interakcije, ali je kratkodometna – u teorijskim razmatranjima se uzima da deluje samo između prvih suseda. Izmenska energija se u najjednostavnijem obliku matematički definiše kao:

$$E_{iz} = - \sum J_{i,j} \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j, \quad (1.2.8)$$

gde je  $J_{i,j}$  izmenski integral koji zavisi od vrste jona, a  $\vec{S}_i$  i  $\vec{S}_j$  su vektori magnetnih momenata jona. Ukoliko je izmenski integral pozitivan, minimum izmenske energije se dobija kada su momenti paralelni i materijal ima feromagnetno uređenje. Ako je izmenski integral negativan, momenti su spregnuti antiparalelno i materijal je antiferomagnetik ili ferimagnetik. Ferimagnetici su posebna klasa antiferomagnetika kod kojih se, iako vlada antiferomagnetno uređenje, zbog nejednake vrednosti antiparalelno spregnutih momenata javlja nenulti ukupni moment.

Iako najsnažnija, izmenska interakcija je po svojoj prirodi izotropna, ne preferira ni jedan pravac, i ako bi samo ona postojala feromagnetici bi se ponašali kao paramagnetici – spoljašnje polje bi ih usmeravalo, ali po prestanku dejstva polja ne bi mogla da se detektuje nikakva zaostala magnetizacija jer bi se združeni momenti nasumično orijentisali u prostoru [65]. Videćemo kasnije da se kod jako malih čestica dešava slična pojava kada termalna energija počne da dominira nad ostalim uticajima. Dodatni energetski član koji u materijalu uvodi preferirane pravce naziva se energija anizotropije. Poreklo anizotropije može biti višestruko, ali je najznačajnija magnetokristalna anizotropija koja potiče od interakcije elektronskih orbitala sa kristalnom strukturom [65]. Usled ovoga momenti teže da se usmere duž kristalografskih osa. Duž ovih pravaca je lakše namagnetisati materijal nego duž drugih, pa se zato zovu ose lake magnetizacije. Razlika energija kada je materijal namagnetisan duž proizvoljne ose i kada je namagnetisan duž lake ose se naziva energija magnetokristalne anizotropije. Zavisno od kristalne strukture može postojati samo jedna laka osa (uniaksijalna anizotropija), na primer kod kristala sa heksagonalnom simetrijom, ili više osa, kao kod kristala kubične simetrije.

Gustina energije magnetokristalne anizotropije se u slučaju jedne lake ose može predstaviti kao:

$$w = -K_1 m_z^2 + K_2 m_z^4, \quad (1.2.9)$$

gde je  $m_z$  projekcija jediničnog vektora magnetizacije na pravac lake ose (u ovom slučaju z-osa), a  $K_1$  i  $K_2$  su koeficijenti koji se određuju iz eksperimenta [65]. Ako je  $\theta$  ugao između vektora magnetizacije i lake ose, izraz za gustinu energije se može zapisati i kao:

$$w = -K_1 \cos^2 \theta + K_2 \cos^4 \theta. \quad (1.2.10)$$

Često se u teorijskim razmatranjima zadržava samo prvi član izraza (1.2.10) jer koeficijent  $K_i$  brzo opada. Ukupna energija anizotropije se dobija integracijom gustine energije po zapremini kristala:

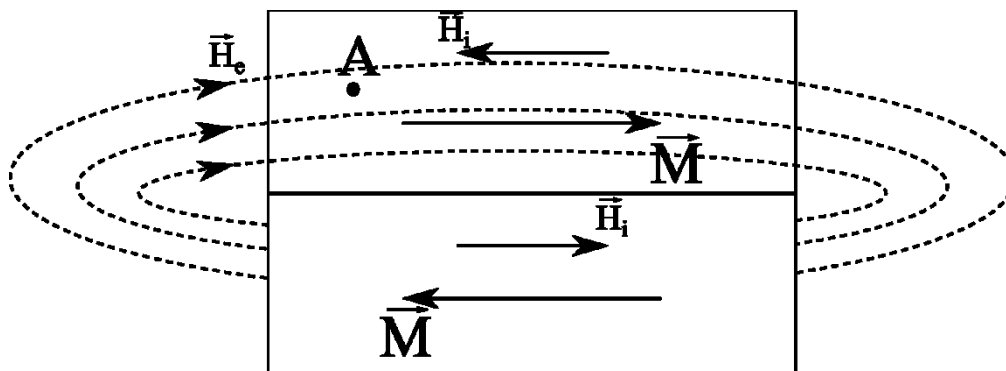
$$E_{MKA} = \int w dV. \quad (1.2.11)$$

Pored magnetokristalne anizotropije, kod malih čestica bitan doprinos daje i površinska anizotropija koja nastaje usled nesimetričnog okruženja površinskih momenata [64], [65]. Sa smanjenjem veličine čestice raste odnos površine prema zapremini, čime površinski fenomeni postaju sve uticajniji.

Poslednja od tri bitne energije je magnetostatička energija. Ona nastaje usled interakcije pojedinačnih momenata sa poljem koje stvaraju svi ostali momenti u materijalu i može se izraziti kao:

$$E_M = -\frac{1}{2} \int \vec{M} \cdot \vec{H}_d dr, \quad (1.2.12)$$

gde je  $M$  magnetizacija, a  $H_d$  polje unutar materijala [64], [65]. Magnetostatička energija teži stvaranju više oblasti sa različitom magnetizacijom u materijalu. Intuitivno, ovo se najlakše može objasniti pomoću crteža (slika 1.2.3). Polje u nekoj tački  $A$  je vektorska suma polja svih magnetnih dipola materijala. Ako se u materijalu nalaze dve oblasti sa suprotnim smerovima magnetizacija, unutrašnje polje u jednoj oblasti ( $H_i$ ) biće smanjeno dejstvom spoljašnjeg polja druge oblasti ( $H_e$ ), dajući manje rezultujuće polje  $H_d$ . Samim tim i ukupna magnetostatička energija će biti manja.



Slika 1.2.3 Šematski prikaz materijala sa dva domena.

Po uzoru na elektrostatiку, može se smatrati kao da na mestima naglih prekida magnetizacije na površini materijala postoje pozitivni i negativni magnetni polovi. Odatle sledi i da će polje  $H_d$  koje ti polovi stvaraju unutar materijala biti manje ukoliko ti polovi pokrivaju manju površinu i ukoliko su više razdvojeni. Drugim rečima, magnetostatička energija biće manja što je manje oblasti gde magnetizacija doživljava prekid – postojaće tendencija da se magnetizacija zatvori u krug unutar materijala [65].

U slučaju uniformno namagnetisanog elipsoida, što je slučaj koji se često javlja kod nanočestica, unutrašnje polje se može zapisati kao:



$$\vec{H}_d = -\hat{N} \cdot \vec{M}, \quad (1.2.13)$$

gde je  $\hat{N}$  tenzor demagnetizacije čiji trag mora biti 1 [65]. Smenom izraza (1.2.13) u izraz (1.2.12) magnetostatička energija dobija oblik:

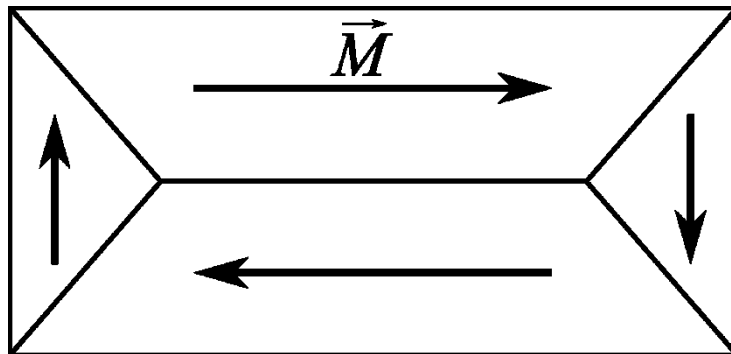
$$E_M = \frac{1}{2} V (N_x M_x^2 + N_y M_y^2 + N_z M_z^2). \quad (1.2.14)$$

Vidimo da će energetski povoljniji biti onaj pravac magnetizacije duž kojeg je manji demagnetizacioni faktor  $N$ , odnosno onaj pravac duž kog je čestica najduža. U ovom slučaju se magnetostatička energija ponaša kao dodatna energija anizotropije – anizotropija oblika.

Sada kada smo uveli najznačajnije energetske faktore možemo, posmatrajući kako se menja njihov odnos sa smanjivanjem veličine čestice, lakše da razumemo ponašanje magnetnih nanočestica. Videli smo da su i magnetostatička energija  $E_M$  i energija magnetokristalne anizotropije  $E_{MKA}$  proporcionalne zapremini čestice. Možemo očekivati da će sa smanjenjem zapremine njihov uticaj na ponašanje magnetizacije čestice da slabi. S druge strane, izmenska interakcija deluje lokalno između susednih momenata i nezavisna je od veličine čestice. Sa smanjenjem čestice porašće i uticaj površinske anizotropije jer se odnos površine i zapremine čestice povećava.

### 1.2.1 Makroskopske čestice

Da bismo razmotrili uticaj dimenzije čestice, poći ćemo od makroskopske čestice veće od  $10 \mu\text{m}$ . Unutrašnjost čestice će biti podeljena na domene unutar kojih su momenti spregnuti izmenschkim interakcijama. Pod uticajem anizotropije, domeni će se pružati duž lakih osa magnetizacije, dok će zbog magnetostatičke energije domeni biti tako orijentisani da magnetizacija ostane zatvorena unutar čestice (slika 1.2.4). Na prelazu između domena nastaju domenski zidovi unutar kojih magnetni momenti postupno menjaju orijentaciju. Izmenska interakcija teži pravljenu što debljih zidova, gde je promena orijentacije momenata od suseda do suseda što manja. Energija anizotropije, s druge strane, teži usmeravanju svih momenata duž jednog pravca, a samim tim i što tanjem zidu.



Slika 1.2.4 Šematski prikaz domena u makroskopskoj čestici.

Do izraza za debljinu domenskog zida možemo doći uz izvesne pretpostavke i pojednostavljenja. Zamislamo 1D lanac u kom su magnetni momenti smešteni u čvorovima na međusobnom rastojanju  $a$  [65]. Neka je domenski zid deo  $N \cdot a$  i neka je ukupno obrtanje magnetnog momenta za  $\pi$ . Izmenska energija je jednaka:

$$E_{iz} = -\sum J_{i,j} \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j. \quad (1.2.15)$$

Uz pretpostavku da interakcija deluje samo između prvih suseda, da su momenti u svim čvorovima jednaki i da je izmenschki integral konstantan, izmenska energija postaje:

$$E_{iz} = -2JS^2 \sum_i \cos \varphi_{ij}. \quad (1.2.16)$$

Uzeto je u obzir da je interakcija sa prethodnim susedom ista kao i sa narednim, tako da je dvostruka suma zamenjena jednostrukom sumom pomnoženom sa 2. Razlika između energije zarotiranih stanja i energije osnovnog stanja, kada su svi momenti paralelni, pri čemu je  $\varphi = 0$ , je:

$$\begin{aligned} E_{iz} - E_{iz}^0 &= 2JS^2 \sum_i (1 - \cos \varphi_{ij}) = 4JS^2 \sum_i \sin^2 \left( \frac{\varphi_{ij}}{2} \right) \cong 4JS^2 \sum_i \left( \frac{\varphi_{ij}}{2} \right)^2 \\ &= JS^2 \sum_i \varphi_{ij}^2 \end{aligned} \quad (1.2.17)$$

Od suseda do suseda moment se zarotira za  $\pi/N$ , pa se za promenu izmenske energije po jediničnoj dužini lanca dobija:

$$\Delta E_{iz} = \frac{JS^2 \pi^2}{aN}. \quad (1.2.18)$$

S druge strane, gustina energije magnetokristalne anizotropije u najprostijem uniaksijalnom slučaju ima oblik:

$$w_A = -\sum K_1 \cos^2 \theta. \quad (1.2.19)$$

Prevođenjem sume u integral i sređivanjem dobijamo:

$$w_A = -\sum K_1 \cos^2 \theta \cong -\frac{K_1}{\Delta \theta} \int_0^\pi \cos^2 \theta d\theta = -\frac{K_1 \pi}{\Delta \theta 2}. \quad (1.2.20)$$

Promena ugla  $\Delta \theta$  jednaka je  $\pi/N$ , pa sledi:

$$w_A = -\frac{NK_1}{2}. \quad (1.2.21)$$

Razlika gustina energije rotiranih stanja i osnovnog stanja je:

$$w_A = -\frac{NK_1}{2} - (-\sum K_1 \cos^2 0) = \frac{NK_1}{2}. \quad (1.2.22)$$

Konačno ukupna razlika energije anizotropije po jediničnoj dužini lanca je:

$$\Delta E_A = \frac{NK_1 a^2}{2}. \quad (1.2.23)$$

Suma izmenske energije (1.2.18) i magnetokristalne energije (1.2.23) sada je:

$$E = \frac{JS^2 \pi^2}{aN} + \frac{NK_1 a^2}{2}. \quad (1.2.24)$$

Broj čvorova  $N$  za koji ova energija ima minimum nalazi se izjednačavanjem izvoda izraza (1.2.24) po  $N$  sa nulom:

$$\frac{dE}{dN} = -\frac{JS^2 \pi^2}{aN^2} + \frac{K_1 a^2}{2} = 0. \quad (1.2.25)$$

Odavde sledi:

$$N = S\pi \sqrt{\frac{2J}{K_1 a^3}}, \quad (1.2.26)$$

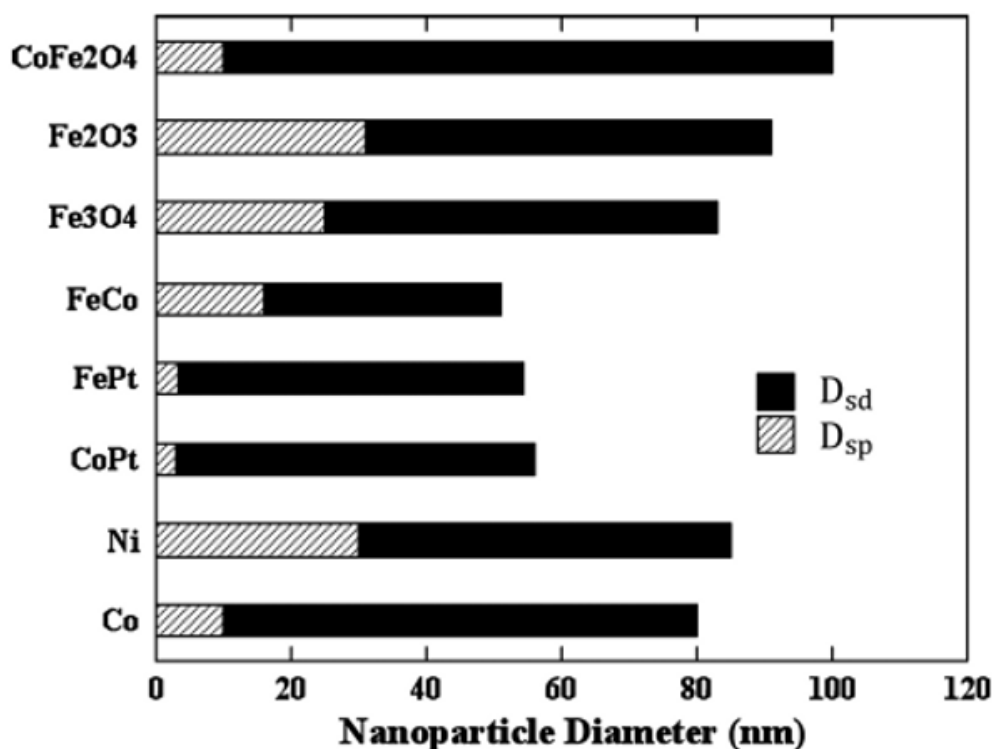
pa debljina domenskog zida iznosi:

$$\delta = Na = S\pi \sqrt{\frac{2J}{K_1 a}}. \quad (1.2.27)$$

Kao što smo i pretpostavili na početku, jaka izmenska interakcija težiće da poveća debljinu zida, dok će jaka anizotropija težiti da ga stani. Tipična debljina  $\delta$  domenskog zida je reda veličine 100 nm [64], [65].

## 1.2.2 Monodomenske čestice

Kada se veličina čestice smanji do reda debljine domenskog zida, dolazi do promena u domenskoj strukturi unutar materijala. Nastanak domenskog zida bi povećao energiju sistema više nego što bi bila ušteda na magnetostatičkoj energiji, tako da unutar čestice ostaje samo jedan domen usmeren duž lake ose magnetizacije – čestica postaje monodomenska (SD – single domain) [65]. Kritična veličina na kojoj dolazi do formiranja monodomenske čestice zavisi od osobina materijala, oblika i strukture čestice. Na slici 1.2.5 mogu se videti kritične veličine za neke materijale.

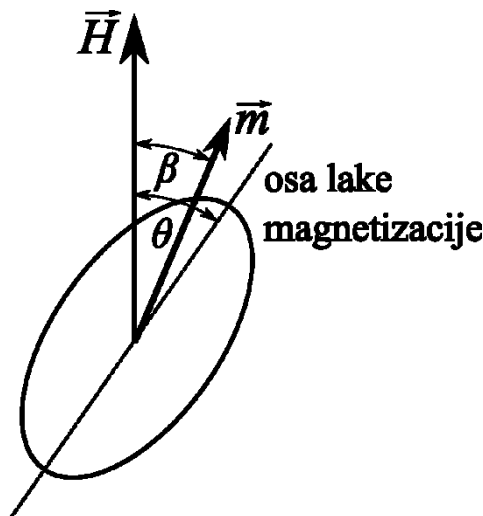


**Slika 1.2.5** Kritične veličine prelaska u monodomensko stanje ( $D_{sd}$ ) i u superparamagnetno stanje ( $D_{sp}$ ) za čestice izabranih materijala na sobnoj temperaturi pri vremenu merenja od 100 s. Preuzeto iz [36].

Ako usvojimo da čestica prelazi u monodomensko stanje kada njena veličina postane jednaka debljini domenskog zida, možemo pretpostaviti da će čestice velike anizotropije imati manju kritičnu veličinu od čestica slabije anizotropije. Treba imati na umu da kod ovako malih čestica velik uticaj imaju anizotropija oblika i površinska anizotropija.

Ponašanje monodomenskih čestica u spoljašnjem magnetnom polju objašnjeno je Stoner-Volfartovom teorijom (Stoner-Wohlfarth) [66]. Ova teorija razmatra sistem neinteragujućih

monodomenskih čestica uniaksijalne anizotropije. Pri tome nije važno da li anizotropija potiče od magnetokristalne energije ili od anizotropije oblika, odnosno magnetostatičke energije. U oba slučaja analiza teče na isti način. Ako se na česticu primeni spoljašnje polje pod uglom  $\theta$  u odnosu na laku osu, moment čestice  $m$  će zauzeti ugao  $\beta$  u odnosu na pravac polja (slika 1.2.6).

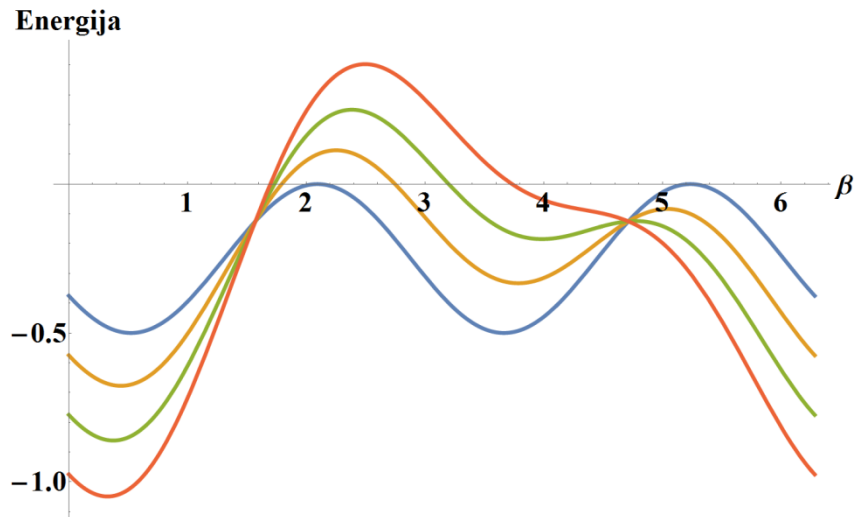


**Slika 1.2.6** Čestica sa uniaksijalnom anizotropijom u spoljašnjem magnetnom polju.

Energija čestice u magnetnom polju će biti [65]:

$$E = -K_1 V \cos^2(\theta - \beta) - \mu_0 m H \cos \beta. \quad (1.2.28)$$

Izgled energetskeg pejzaža za razne vrednosti spoljašnjeg polja u zavisnosti od ugla  $\beta$  (u radijanima) može se videti na slici 1.2.7. Za prikazane krive je izabrano  $\theta = \pi/6$ .



**Slika 1.2.7** Energetski pejzaž čestice u magnetnim poljima različitog intenziteta. Plava linija odgovara slučaju bez polja, dok narandžasta, zelena i crvena linija odgovaraju porastu polja, respektivno.

Kada je spoljašnje polje nula, postoje dva energetska minimuma koje magnetizacija može zauzeti. Magnetizacija ne može rotirati slobodno između dva minimuma, jer ih razdvaja energetska barijera. Tek sa povećanjem spoljašnjeg polja dolazi do nestanka jednog minimuma i do rotacije magnetizacije koja se nalazila u tom minimumu u položaj drugog minimuma. Povećanjem polja u suprotnom smeru doći će do nestanka drugog minimuma i do rotacije momenta nazad u položaj prvog minimuma.

Položaje minimuma možemo naći određivanjem ekstremuma izraza (1.2.28). Izraz (1.2.28) ćemo deljenjem obe strane sa  $2K_1V$  svesti na bezdimenzionu veličinu:

$$\varepsilon = \frac{E}{2K_1V} = -\frac{1}{2}\cos^2(\theta - \beta) - h\cos\beta, \quad (1.2.29)$$

gde je  $h = \mu_0 mH/2K_1V$ . Ekstremumi gornjeg izraza se nalaze diferenciranjem po uglu  $\beta$  i izjednačavanjem dobijenog izraza sa nulom.

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \beta} = -\frac{2\cos(\theta - \beta)\sin(\theta - \beta)}{2} + h\sin\beta = \frac{1}{2}\sin(2(\beta - \theta)) + h\sin\beta = 0 \quad (1.2.30)$$

Uslov da je ekstrem minimum je:

$$\frac{\partial^2 \varepsilon}{\partial \beta^2} = \cos(2(\beta - \theta)) + h\cos\beta > 0. \quad (1.2.31)$$

Uprostićemo analizu izborom uslova  $\theta = 0$ , odnosno zahtevom da pravac polja bude paralelan lakoj osi. U tom slučaju imamo:

$$\sin\beta(\cos\beta + h) = 0 \quad \text{i} \quad (1.2.32)$$

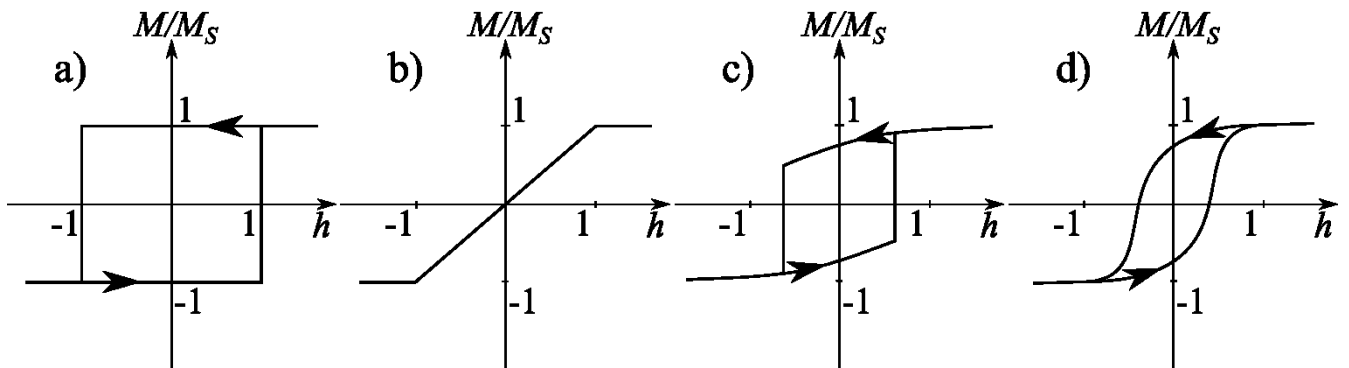
$$\cos(2\beta) + h\cos\beta > 0. \quad (1.2.33)$$

Prvo rešenje jednakosti (1.2.32) je  $\cos\beta = -h$ , gde mora biti ispunjen uslov  $|h| \leq 1$ . Zamenom u nejednakost (1.2.33) vidimo da ovaj uslov definiše položaje dva maksimuma, u  $\beta$  i u  $2\pi - \beta$  (jer je  $\cos\beta = \cos(2\pi - \beta)$ ). Sa povećanjem  $h$  ka 1 (ili -1) dva maksimuma se približavaju dok se ne spoje pri vrednosti  $|h| = 1$ .

Drugo rešenje jednakosti (1.2.32) je  $\sin\beta = 0$ , odnosno  $\beta = 0$  ili  $\pi$ . Kada  $\beta = 0$  nejednakost (1.2.33) postaje  $1 + h > 0$ , što je ispunjeno kada  $h > -1$ .

Kada je  $\beta = \pi$  nejednakost postaje  $1 - h > 0$ , odnosno  $h < 1$ .

Vidimo da za  $|h| > 1$  postoji samo jedan minimum, dok za  $|h| < 1$  postoje dva minimuma. Koji će minimum magnetizacija zauzeti zavisi od predistorije sistema. Ako se magnetizacija nalazi u jednom minimumu, zbog energetske barijere ona ostaje zarobljena u tom minimumu dokle god spoljašnje polje ne prevlada barijeru. Tada magnetizacija pređe u položaj drugog minimuma i ostaje u njemu sve dok suprotno polje ne napravi uslove za povratak u prvobitni minimum. Rezultat ovakvog ponašanja je histerezisna petlja prikazana na slici 1.2.8a.



**Slika 1.2.8** Ponašanje magnetizacije monodomenskog sistema u cikličnom polju kada su polje i osa lake magnetizacije: a) paralelni, b) normalni, c) pod proizvoljnim uglom. Pod d) je prikazan histerezis u slučaju kada u sistemu postoji velik broj nasumičnih orijentacija.

Polje potrebno da se promeni magnetizacija, takozvano koercitivno polje, je  $h = 1$ , odnosno  $H_c = 2K_1/M_s$ .

Nemogućnost momenta da zauzme položaj najmanje energije i njegov nagli prelaz u položaj drugog minimuma dovode do skladištenja dela energije spoljašnjeg polja unutar materijala i do povećanja njegove unutrašnje energije. Promena unutrašnje energije tokom jednog ciklusa spoljašnjeg polja proporcionalna je površini histereza koji opisuje magnetizacija čestice.

Drugi jednostavan slučaj za analizu je kad je polje normalno na laku osu anizotropije čestice,  $\theta = \pi/2$ . U tom slučaju uslovi za minimum su:

$$\sin\beta(-\cos\beta + h) = 0 \quad (1.2.34)$$

$$-\cos(2\beta) + h\cos\beta > 0. \quad (1.2.35)$$

Prvo rešenje izraza (1.2.34) je  $\cos\beta = h$  i ono zadovoljava uslov za minimum kada važi  $|h| < 1$ . Kako je projekcija magnetizacije na pravac polja proporcionalna  $\cos\beta$ , sledi da bi i detektovana magnetizacija bila proporcionalna spoljašnjem magnetnom polju.

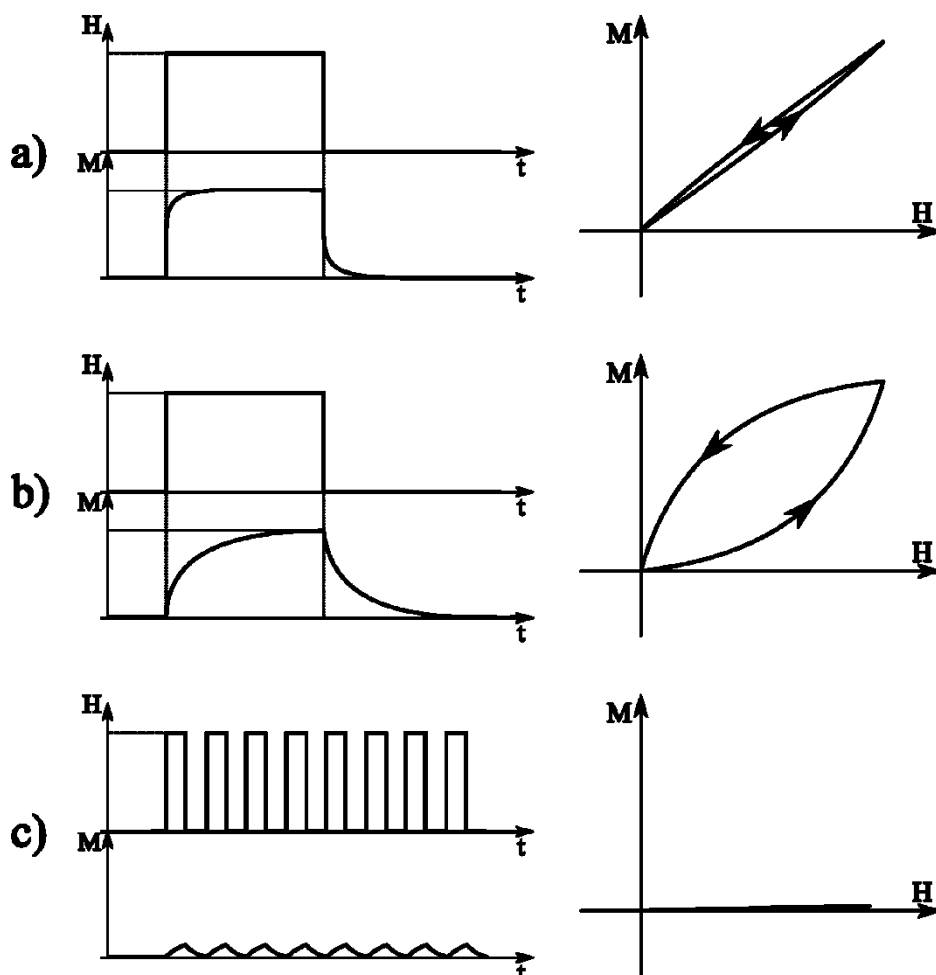
Drugo rešenje izraza (1.2.34) nam ukazuje na ponašanje magnetizacije za veća polja. Vidimo da  $\beta$  može imati vrednost 0 ili  $\pi$ . Kada je  $\beta = 0$  nejednakost (1.2.35) postaje  $h > 1$ , dok za  $\beta = \pi$  dobijamo  $h < -1$ . Drugim rečima, kada je  $|h|$  veće od 1 vektor magnetizacije je usmeren duž polja i sistem se nalazi u saturaciji (slika 1.2.8b).

Slučajevi kada je ugao između magnetnog polja i lake ose proizvoljan ne mogu se rešiti analitički. Uopšteno, do preskoka magnetizacije će doći za neko kritično polje za koje važi  $|h_c| < 1$ , dok će za polja  $|h| > |h_c|$  magnetizacija rasti sa poljem približavajući se saturaciji (slika 1.2.8c). Skup čestica nasumične orijentacije lakih osa ispoljavaće histereza koji je srednja vrednost svih mogućih histereza pojedinačnih čestica (slika 1.2.8d).

### 1.2.3 Superparamagnetizam

Daljim smanjivanjem dimenzije čestica ulazimo u oblast u kojoj je termalna energija uporediva sa energijom anizotropije. U tom slučaju magnetizacija zahvaljujući termalnoj energiji može da preskoči energetska barijeru i da pređe u drugi minimum [67], [68]. Za sistem u kome dolazi do spontane promene stanja iz pobuđenog u osnovno kažemo da relaksira. Na levoj strani slike 1.2.9 šematski je prikazano ponašanje magnetizacije sistema kada se spoljašnje polje skokovito menja od 0 do neke vrednosti H. Na desnoj strani iste slike dato je ponašanje magnetizacije pri cikličnoj promeni polja od -H do H, gde je vrednost H mala u odnosu na koercitivno polje materijala, tako da važi linearni odnos između magnetizacije i polja. Sistem koji brzo relaksira u odnosu na brzinu pobude, u stanju je da prati pobudu sa zanemarljivim kašnjenjem. U tom slučaju pri cikličnim promenama polja neće doći do nastanka histereza (slika 1.2.9a).

Kada je vreme potrebno da sistem relaksira reda veličine perioda promene pobude, sistem pokazuje najveće fazno kašnjenje, samim tim i najširi histereza (slika 1.2.9b). Konačno, kada je vreme relaksacije sistema daleko veće od perioda promene pobude, sistem je previše „trom“ i ne dolazi do značajne promene magnetizacije (slika 1.2.9c).



**Slika 1.2.9** Relaksacija magnetizacije pri skokovitoj promeni spoljašnjeg polja (levo) i izgled histerezisa pri malim cikličnim promenama polja (desno) za slučaj brze relaksacije (a), relaksacije slične frekvencije kao i pobuda (b), i spore relaksacije (c).

Brzinu relaksacije magnetizacije čestice možemo proceniti na osnovu visine energetske barijere iz izraza za energiju čestice u polju paralelnom lakoju osi (izraz (1.2.29)). Vrednost maksimuma energije iznosi:

$$\varepsilon_{max} = h^2/2 = \frac{\mu_0^2 m^2 H^2}{8K_1^2 V^2} = \frac{\mu_0^2 M_S^2 H^2}{8K_1^2}, \quad (1.2.36)$$

gde je iskorišćeno da je  $M_S = m/V$ .

U prisustvu spoljašnjeg polja dva minimuma imaju različite energije:

$$\varepsilon_{\beta=0} = -\frac{1}{2} - h, \quad (1.2.37)$$

$$\varepsilon_{\beta=\pi} = -\frac{1}{2} + h, \quad (1.2.38)$$

Visine barijere posmatrane iz jednog i drugog minimuma iznose:

$$\Delta\varepsilon_{\beta=0} = \varepsilon_{max} - \varepsilon_{\beta=0} = \frac{1}{2}(h + 1)^2, \quad (1.2.39)$$

$$\Delta\varepsilon_{\beta=\pi} = \varepsilon_{max} - \varepsilon_{\beta=\pi} = \frac{1}{2}(h - 1)^2. \quad (1.2.40)$$

Ako se vratimo na energije, za visine barijera dobijamo:

$$\Delta E_{\beta=0} = K_1 V \left( \frac{\mu_0 M_S H}{2K_1} + 1 \right)^2, \quad (1.2.41)$$

$$\Delta E_{\beta=\pi} = K_1 V \left( \frac{\mu_0 M_S H}{2K_1} - 1 \right)^2. \quad (1.2.42)$$

Frekvencija preskoka magnetizacija iz prvog minimuma u drugi jednaka je:

$$f_{0 \rightarrow \pi} = c_0 e^{-\frac{\Delta E_{\beta=0}}{kT}} = c_0 e^{-\frac{K_1 V}{kT} \left( \frac{\mu_0 M_S H}{2K_1} + 1 \right)^2}, \quad (1.2.43)$$

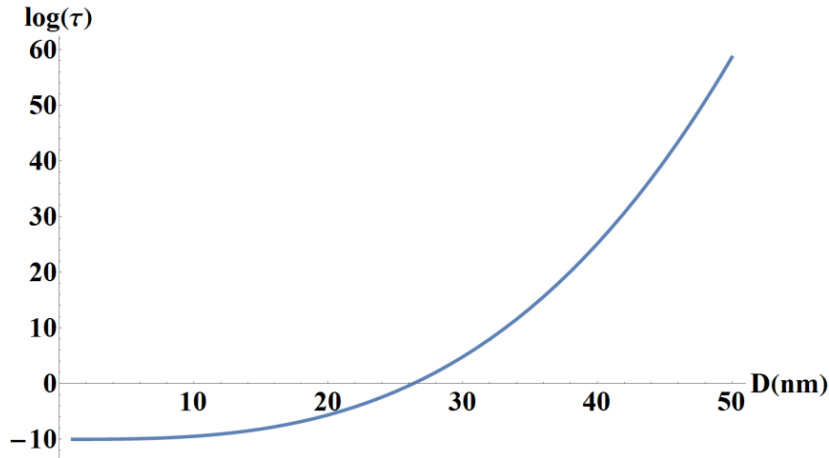
gde je  $c_0$  konstanta. Za preskoke iz drugog minimuma dobijamo slično:

$$f_{\pi \rightarrow 0} = c_\pi e^{-\frac{\Delta E_{\beta=\pi}}{kT}} = c_\pi e^{-\frac{K_1 V}{kT} \left( \frac{\mu_0 M_S H}{2K_1} - 1 \right)^2}. \quad (1.2.44)$$

U slučaju da je spoljašnje polje nula, konstante  $c_0$  i  $c_\pi$  su iste i izraz za frekvenciju preskoka dobija oblik:

$$f = f_0 e^{-\frac{K_1 V}{kT}}, \quad (1.2.45)$$

gde konstanta  $f_0$  ima smisao frekvencije pokušaja preskoka i za njenu vrednost se uzima  $f_0 = 10^9 - 10^{10} \text{ s}^{-1}$ .

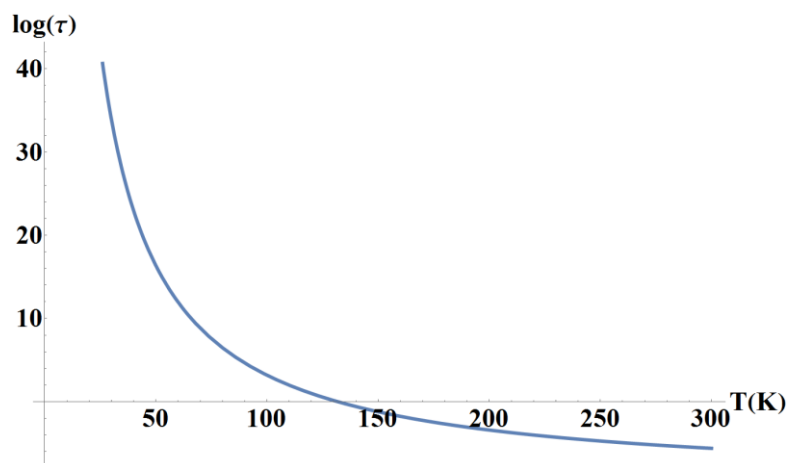


**Slika 1.2.10** Promena vremena relaksacije u zavisnosti od veličine čestice. Podaci odgovaraju sfernoj čestici koeficijenta anizotropije  $K=10 \text{ kJm}^{-3}$  na temperaturi  $T=300 \text{ K}$ .

Veličina  $\tau = 1/f$  ima smisao vremena potrebnog da sistem promeni stanje i naziva se Nelovo vreme relaksacije [69], [70]. Vreme relaksacije, kao i frekvencija relaksacija, pokazuju snažnu zavisnost od koeficijenta anizotropije  $K_1$ , zapremine čestice  $V$  i temperature  $T$ . Male promene nekog od parametara mogu da izazovu promenu vremena relaksacije od nekoliko redova veličine. Uzmimo za primer sferne čestice magnetita koji ima koeficijent anizotropije oko  $10 \text{ kJm}^{-3}$ . Na grafiku 1.2.10 prikazana je promena vremena relaksacije u zavisnosti od prečnika čestice magnetita na sobnoj temperaturi. Ako usvojimo da se koeficijent anizotropije ne menja, vidimo da se za promenu veličine čestice od 1 do 50 nm vreme relaksacije promeni za 70 redova veličine.

Sličan efekat se može postići promenom temperature sistema. Sa smanjivanjem temperature vreme relaksacije raste. Na slici 1.2.11 je data temperaturska promena vremena relaksacije za čestice magnetita prečnika 20 nm.





**Slika 1.2.11** Promena relaksacionog vremena sa temperaturom za česticu prečnika 20 nm i koeficijenta anizotropije  $K_1=10 \text{ kJm}^{-3}$ .

Svaka merna tehnika ima konačno vreme merenja u toku kojeg dolazi do usrednjavanja merene vrednosti. Za SQUID magnetometar to vreme je oko 50 s [71]. Ako se vratimo na sliku 1.2.10 jasno je da je SQUID u stanju da izmeri magnetizaciju čestica magnetita samo ako su veće od 30-nm. Manje čestice će tokom vremena merenja skakati iz jednog stanja u drugo i SQUID će izmeriti vremenski usrednjenu vrednost – nula. Posmatrano SQUID uređajem te čestice se ponašaju kao paramagnetik. Zato je ova pojava dobila ime superparamagnetizam. Prefiks super je dodat jer, za razliku od paramagnetika gde relaksiraju atomski momenti, ovde relaksira moment cele čestice koji može biti i 10000 puta veći od atomskog.

Ako se meri promena magnetizacije sa temperaturom, sa slike 1.2.11 vidimo da će čestice magnetita veličine 20 nm biti superparamagnetne za SQUID sve dok se temperatura ne spusti ispod 120 K. Ispod te temperature vreme relaksacije je duže od vremena merenja i kaže se da su čestice u blokiranom stanju. Temperatura pri kojoj dolazi do prelaza iz superparamagnetne oblasti u blokiranu naziva se temperatura blokiranja i označava se sa  $T_B$ .

Jasno je da je pojava superparamagnetizma neraskidivo vezana za metodu merenja. Iste čestice mogu za različite metode merenja da se ponašaju superparamagnetno ili blokirano. Kao primer možemo navesti Mosbauerovu spektroskopiju [72]. Vreme merenja ove metode je reda  $10^{-8}$  s i, ako se vratimo primeru sa slike 1.2.10, vidimo da će na osnovu ove metode tek čestice manje od 15 nm biti okarakterisane kao superparamagnetne.

Ako su čestice dispergovane u tečnosti, usled sudara sa okolnim molekulima tečnosti dolazi do nasumične fizičke rotacije čestica i do pojave još jednog oblika relaksacija – Braunove (Brown) relaksacije [69], [73]. Pošto dolazi do rotacije cele čestice, čak i čestice koje u prahu nisu superparamagnetne mogu se u disperziji ponašati superparamagnetno. Izraz za Braunovo vreme relaksacije je:

$$\tau_B = \frac{2\eta V_H}{kT}, \quad (1.2.46)$$

gde je  $\eta$  viskoznost medijuma, a  $V_H$  hidrodinamička zapremina čestice. Pod hidrodinamičkom zapreminom se podrazumeva zapremina čestice uvećana za sloj tečnosti koji "vuče" za sobom. Vidimo da što je veća čestica i što je viskoznija sredina, to su relaksacije sporije.

Ukoliko su u sistemu prisutne i Nelove i Braunove relaksacije, verovatnoća da magnetizacija sistema preskoči u drugi položaj usled jedne ili druge vrste relaksacija jednaka je zbiru pojedinačnih verovatnoća preskoka. U tom slučaju se ukupno vreme relaksacije računa prema:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B}, \quad (1.2.47)$$

Iz izraza (1.2.47) vidimo da će da dominira ona relaksacija koja je brža, odnosno ona čije je vreme relaksacije kraće.

Ponašanje magnetizacije superparamagnetnih čestica se opisuje Lanževenovim formalizmom[74]:

$$M(x) = M_s L(x), \quad (1.2.48)$$

gde je  $L(x) = \coth x - \frac{1}{x}$ , a  $x = \mu_0 m H / kT$ . Jedina razlika u odnosu na atomski paramagnetizam je što  $m$  ovde predstavlja moment cele čestice. Pošto je  $m$  daleko veće od atomskog momenta, superparamagnetni materijali se mogu dovesti u stanje saturacije pri daleko manjim poljima, dostupnim u praksi.

U realnim sistemima uvek postoji raspodela čestica po veličini, odnosno oni su polidisperzni. Lanževenova kriva sistema će tada biti suma krivih sa različitim vrednostima  $m$ . Ako se zna raspodela momenata  $g(m)$ , Lanževenova funkcija polidisperznog sistema može se opisati kao:

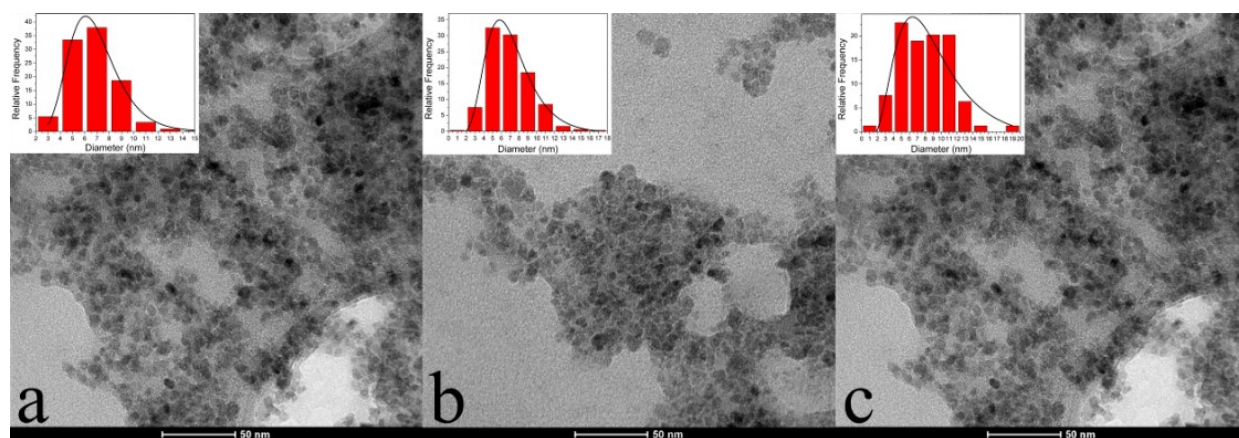
$$M(x) = M_s \int g(m) L(x) dm, \quad (1.2.49)$$

što predstavlja usrednjen izraz  $L(x)$  [75]. U praksi se za raspodelu  $g(m)$  najčešće uzimaju Gausova, log-normalna ili gama-raspodela.

Kao konkretan primer superparamagnetnog ponašanja prikazaćemo rezultate našeg rada [76]. Detalji sinteze i karakterizacije mogu se naći u Prilogu 1. Ukratko, napravljena je serija uzoraka  $\text{Fe}_{3-x}\text{Gd}_x\text{O}_4$ , gde  $x$  ima vrednost od 0 do 0.2, od kojih su napravljeni ferrofluidi oblaganjem čestica limunskom kiselinom i dispergovanjem u vodi. Analiza TEM slike (slika 1.2.12) pokazala je da su čestice srednje veličine od 8 do 10 nm, sa raspodelom veličina koja se može opisati log-normalnom raspodelom:

$$g(d_0, \sigma, D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma\frac{D}{d_0}} \exp \left[ -\frac{\ln \left[ \frac{D}{d_0} \right]^2}{2\sigma^2} \right], \quad (1.2.50)$$

gde je  $D$  prečnik čestice, a  $d_0$  i  $\sigma$  su parametri distribucije iz kojih se mogu izračunati očekivana vrednost veličine čestica i standardna devijacija.

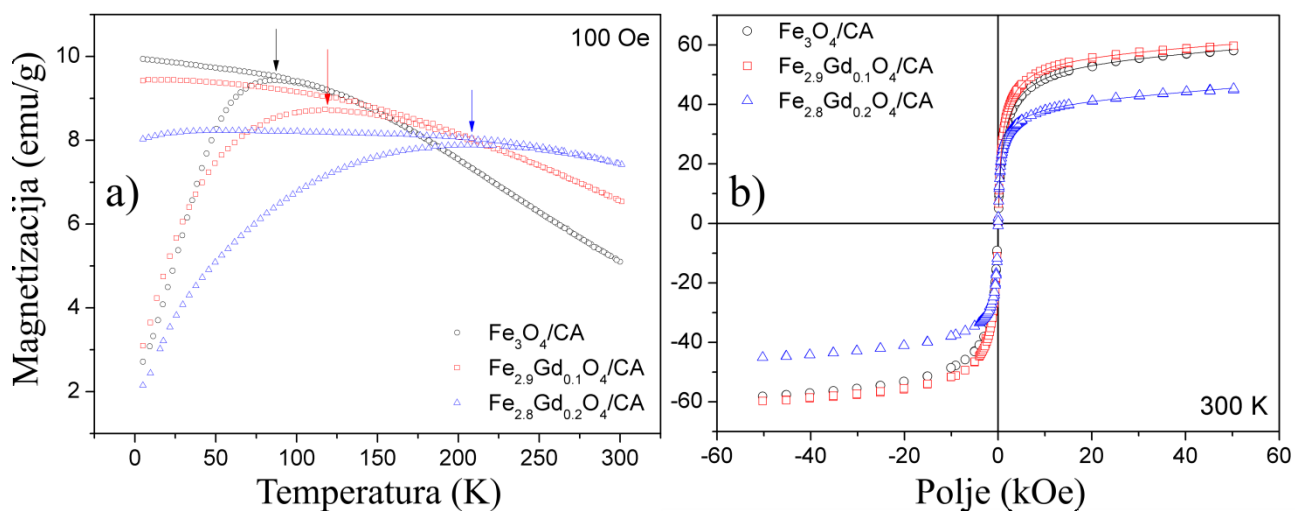


**Slika 1.2.12** TEM slike i distribucije po veličini (levi gornji ugao) uzorka a)  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CA}$ , b)  $\text{Fe}_{2.9}\text{Gd}_{0.10}\text{O}_4/\text{CA}$  i c)  $\text{Fe}_{2.8}\text{Gd}_{0.20}\text{O}_4/\text{CA}$ .

Merenje zavisnosti magnetizacije od temperature za sva tri uzorka pokazalo je tipično superparamagnetno ponašanje (slika 1.2.13a). Magnetizacija je merena u takozvanom ZFC-FC

režimu (zero-field cooled-field cooled): uzorak se prvo bez prisustva polja ohladi do 5 K, potom se uključi magnetno polje i meri se ponašanje magnetizacije sa povećanjem temperature do 300 K; nakon toga se meri magnetizacija pri hlađenju u prisustvu polja. Strelice na slici pokazuju položaje maksimuma, koji odgovaraju srednjoj temperaturi blokiranja čestica. Maksimumi nastaju usled temperaturno izazvanog prelaza čestica iz blokiranog režima u superparamagnetni. Čestice ohlađene van prisustva polja su blokirane sa nasumičnom orijentacijom magnetnih momenata čestica. Povećanjem temperature termalna energija postaje dovoljno velika da moment najsitnije čestice može da skoči u orijentaciju koja je više duž vektora spoljašnjeg polja i dolazi do porasta magnetizacije sistema. Ovaj proces se dešava sve dok termalna energija ne postane dovoljna da magnetni momenti mogu slobodno da skaču između energetske minimuma, čime sistem ulazi u superparamagnetni režim. U ovoj oblasti usled oscilovanja magnetnih momenta tokom vremena merenja izmerena magnetizacija počinje da opada.

Izmereni histerezisi su potvrdili superparamagnetni karakter čestica (slika 1.2.13b) – koercitivno polje i remanentna magnetizacija su bili zanemarljivi, dok su krive pokazivale ponašanje slično Lanževenovim krivama.



**Slika 1.2.13** a) Temperaturna zavisnost magnetizacije. Strelice pokazuju položaje maksimuma; b) Magneti histerezisi snimljeni na sobnoj temperaturi. Pune linije predstavljaju rezultat Lanževenovog fita.

Pokazalo se da su histerezisi dobro opisani Lanževenovom funkcijom (1.2.48) otežinjenom log-normalnom raspodelom datom u izrazu (1.2.50):

$$M(B) = M_S \int g(d_0, \sigma, D) L\left(\frac{M_S \rho V B}{k_B T}\right) dD + \chi_i B, \quad (1.2.51)$$

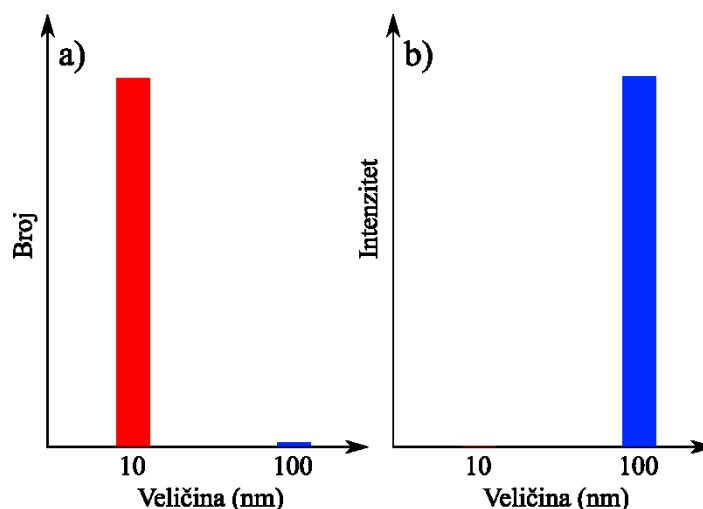
gde  $\chi_i B$  predstavlja dodatni linearni član koji potiče od medijuma u kom se nalaze čestice. Pretpostavlja se da su čestice sferne, da su savršeno kristalinične, bez ikakvog neuređenog sloja na površini čestice, i da je njihova magnetizacija  $m = M_S V = M_S D^3 \pi/6$ , gde je  $M_S$  saturaciona magnetizacija. Fitovanjem ove funkcije na podatke dobijene merenjem, mogu se dobiti vrednosti saturacione magnetizacije, prosečne veličine čestica i standardne devijacije. Rezultati dobijeni analizom TEM slika i fitovanjem otežinjene Lanževenove funkcije dati su uporedo u tabeli 1.2.1.

Slaganje rezultata je veoma dobro. Iz magnetnih merenja se dobijaju nešto veće srednje vrednosti veličine jer su one u suštini zapreminski otežinjene (volume weighted), u odnosu na rezultate TEM analize koji su brojno otežinjeni (number weighted) [74].

**Tabela 1.2.1** Vrednosti saturacione magnetizacije  $M_S$  i parametri log-normalne distribucije dobijene analizom TEM slika i otežinjenim Lanževenovim fitom:  $d_0$  i  $\sigma$  su parametri raspodele,  $d_m$  je brojno otežinjena srednja vrednost veličine čestica,  $d_{avg}$  je zapreminski otežinjena srednja vrednost veličine čestica, a SD je standardna devijacija pripadajućih srednjih vrednosti.

Uzorak	Analiza TEM slika				Lanževenov fit			
	$d_0$	$\sigma$	$d_m$ (nm)	SD (nm)	$M_S$ (emu/g)	$d_0$	$\sigma$	$d_{avg}$ (nm)
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /CA	6.6	0.3	6.7	1.9	55	7.1	0.4	8.1
Fe <sub>2.9</sub> Gd <sub>0.1</sub> O <sub>4</sub> /CA	6.7	0.4	6.9	2.4	57	7.9	0.4	8.7
Fe <sub>2.8</sub> Gd <sub>0.2</sub> O <sub>4</sub> /CA	8.2	0.5	8	3.2	40	10.2	0.4	11

Ovde bi trebalo napomenuti da je poređenje veličina nanočestica dobijenih različitim metodama netrivialan problem. Raspodela veličina čestica i srednja vrednost koja sledi iz nje su usko povezani sa prirodom veličine koju metoda merenja meri. Najočigledniji primer je poređenje rezultata analize TEM slika i DLS (Dynamic Light Scattering) merenja. DLS određuje veličinu čestica u disperziji merenjem brzine promene intenziteta rasejane svetlosti. Intenzitet rasejane svetlosti je proporcionalan šestom stepenu veličine čestice [74]. Zamislimo sistem u kome na 100 čestica veličine 10 nm imamo jednu veličine 100 nm. Analizom TEM slika došli bismo do raspodele kao na slici 1.2.14a – dominirao bi maksimum na 10 nm i izračunata srednja vrednost bi bila oko 11 nm. S druge strane, DLS analiza bi dala raspodelu kao na slici 1.2.14b. Intenzitet svetlosti koji se raseje sa sto čestica od 10 nm bio bi proporcionalan  $100 \cdot 10^6 = 10^8$ , dok bi intenzitet koji raseje jedna čestica od 100 nm bio proporcionalan  $100^6 = 10^{12}$ , dakle 10000 puta veći. Srednja vrednost veličine nanočestica izračunata na osnovu DLS merenja bila bi oko 50 nm (intenzitetom otežinjena srednja vrednost – intensity weighted). Jasno je da se raspodele veličina i srednje vrednosti veličine čestica dobijene različitim metodama ne mogu uvek direktno porediti. Matematički se može preći sa jedne vrste otežinjenosti na drugu, ali se pri tom mora uvesti pretpostavka da su sve čestice iste geometrije, što nije uvek slučaj kod realnih sistema.



**Slika 1.2.14** Šematski prikaz rezultata merenja sistema koji na 100 čestica veličine 10 nm sadrži jednu veličine 100 nm dobijenih a) TEM analizom; b) DLS merenjem.

### 1.3 Relevantni mehanizmi: teorijski opis dinamičkih histerezisa

U poglavlju 1.2 je pokazano da magnetne čestice u promenljivom spoljašnjem polju konvertuju deo energije polja u toplotu. Količina konvertovane toplote zavisi od površine histerezisa koji magnetizacija čestica opisuje usled promene spoljašnjeg polja. U poglavlju 1.2, u okviru Stoner-Volfartove teorije i u slučaju postojanja relaksacija, magnetni histerezis prirodno isplivava kao posledica osnovnih pretpostavki. Ovo poglavlje posvećeno je nešto dubljoj analizi teorija koje predviđaju pojavu magnetnog histerezisa.

#### 1.3.1 Vajsova teorija srednjeg polja

Da bi objasnio ponašanje feromagnetika, Vajs je pretpostavio da feromagnetici poseduju spontanu magnetizaciju [65]. Nenamagnetisano stanje feromagnetika je objasnio postojanjem domena unutar materijala čiji su magnetni momenti tako usmereni da se makroskopski gledano poništavaju. Svaki magnetni moment unutar feromagnetika pored spoljašnjeg polja trpi i dejstvo polja koje stvaraju usmereni magnetni momenti koji ga okružuju. Ovo srednje, efektivno polje unutar materijala se može predstaviti kao  $\vec{H}_{ef} = \vec{H} + N\vec{M}$ , gde je  $H$  spoljašnje polje,  $M$  magnetizacija, a  $N$  konstanta materijala (za feromagnetik  $N \gg 1$ ). Posmatraćemo pojednostavljeni slučaj izotropnog sistema magnetnih momenata  $m$  u spoljašnjem polju  $H$ , u oblasti temperatura u kojoj se ponašaju kao paramagnetik. Kada se u Lanževenovu formulu (1.2.48) uvede efektivno polje dobija se:

$$M = M_S L\left(\frac{\mu_0 m(H+NM)}{kT}\right) = M_S \left( \coth \frac{\mu_0 m(H+NM)}{kT} - \frac{kT}{\mu_0 m(H+NM)} \right), \quad (1.3.1)$$

gde je  $M_S$  saturaciona magnetizacija materijala.

Možemo primetiti da se ovde javlja pozitivna povratna spreaga –  $M$  se nalazi sa obe strane jednakosti. U nastavku ćemo pokazati da kao posledica ove sprege dolazi do pojave histerezisnog ponašanja. Definisaćemo  $\eta = L^{-1}\left(\frac{M}{M_0}\right)$ , tako da Lanževenova jednačina postaje:

$$\eta = \frac{\mu_0 m}{kT} (H + NM) = \frac{\mu_0 m}{kT} (H + NM_0 L(\eta)). \quad (1.3.2)$$

Razvićemo  $L(\eta)$  u red u okolini  $\eta = 0$  i zadržaćemo samo prva dva člana reda:  $L(\eta) = \frac{\eta}{3} - \frac{\eta^3}{45}$ . Nakon sređivanja dobijamo:

$$\eta = \frac{\mu_0 m}{kT} \frac{NM_0}{3} \left( \frac{3H}{NM_0} + \eta - \frac{\eta^3}{15} \right), \quad (1.3.3)$$

odnosno

$$\frac{\eta^3}{15} + \left( \frac{3kT}{\mu_0 m NM_0} - 1 \right) \eta - \frac{3H}{NM_0} = 0. \quad (1.3.4)$$

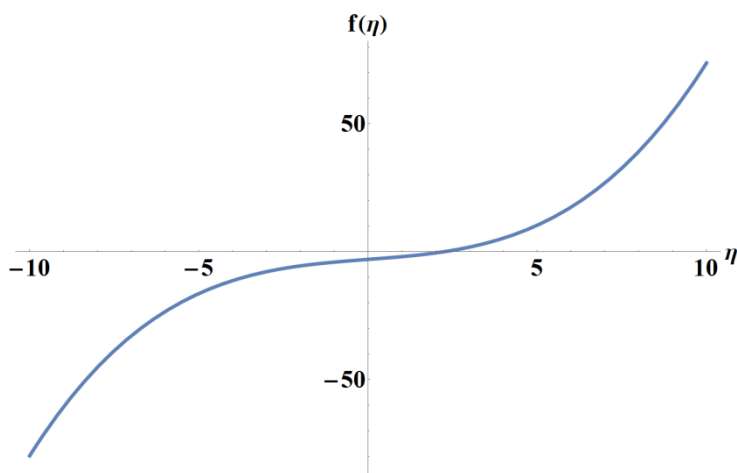
Radi lakše analize dobijene jednačine uvešćemo smene  $\alpha = \frac{3kT}{\mu_0 m NM_0} - 1$ ,  $\beta = \frac{3H}{NM_0}$ :

$$\frac{\eta^3}{15} + \alpha\eta - \beta = 0. \quad (1.3.5)$$

Razmotrićemo dva moguća slučaja:

$$(a) \alpha \geq 0, \text{ tj. } T \geq \frac{\mu_0 m NM_0}{3k} = T_c$$

U ovom slučaju, bez obzira na vrednost  $\beta$ , polinom ima samo jedan koren (Slika 1.3.1). Drugim rečima, iznad kritične temperature  $T_c$ , kolika god da je vrednost spoljašnjeg polja  $H$ , magnetizacija uvek ima jedinstvenu vrednost. Ovo odgovara ponašanju feromagnetika iznad Kirijeve temperature.



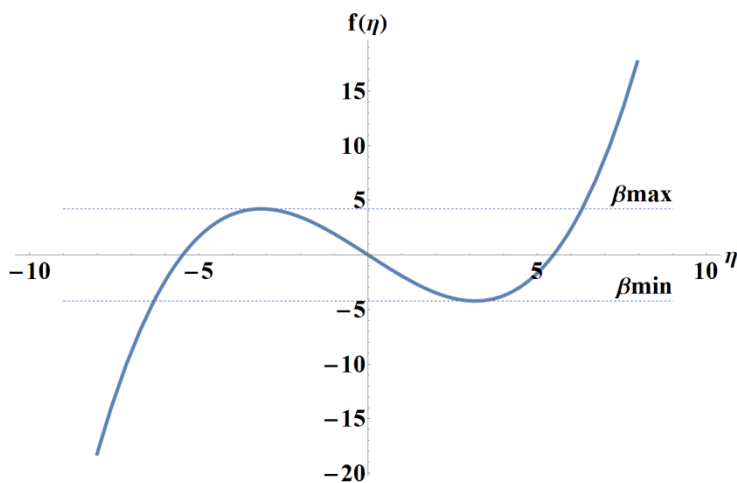
Slika 1.3.1 Ponašanje izraza (1.3.5) kada  $\alpha \geq 0$ .

(b)  $\alpha < 0$ , tj.  $T < \frac{\mu_0 m N M_0}{3k} = T_c$

Zapisaćemo originalnu jednačinu (1.3.5) na malo drugačiji način:

$$f(\eta) = \frac{\eta^3}{15} + \alpha\eta = \beta. \quad (1.3.6)$$

U dobijenoj jednačini parametar  $\beta$  samo pomera krivu  $f(\eta) = \frac{\eta^3}{15} + \alpha\eta$  gore-dole, duž vertikalne ose (Slika 1.3.2). Dok je  $\beta$  unutar opsega ( $\beta_{min}$ ,  $\beta_{max}$ ), postoje tri korena polinoma. Za  $\beta$  van datog opsega, postoji samo jedan. Granice opsega se nalaze izračunavanjem ekstrema funkcije  $f(\eta)$ ,  $\beta_{max} = -\beta_{min} = \frac{2}{3}\sqrt{5\alpha^3}$ .



Slika 1.3.2 Ponašanje izraza (1.3.5) kada  $\alpha < 0$ .

Možemo zaključiti da kada se sistem nalazi ispod kritične temperature  $T_c$ , u polju za koje važi  $|H| \leq H_C$ , gde je  $H_C$  neko kritično polje, magnetizacija može da ima više vrednosti. Koja će biti vrednost magnetizacije u nekom stanju zavišće od načina dolaska u to stanje – sistem „pamti“ i dolazi do pojave histerezisa. Kada spoljašnje polje ima vrednost  $H > H_C$ , sistem je u saturaciji i magnetizacija ima jedinstvenu vrednost.

### 1.3.2 Teorija linearnog odziva

Ova teorija se zasniva na teorijskim razmatranjima Rozencvajga iz 2002. godine u kojima on opisuje toplote gubitke u magnetnom nanočestičnom sistemu pod uticajem AC polja male amplitude [55]. Kada se odnos magnetizacije materijala i spoljašnjeg polja može predstaviti relacijom  $\vec{M} = \chi \vec{H}$ , gde je susceptibilnost  $\chi$  konstanta, kažemo da je materijal u oblasti linearnog odziva. U slučaju promenljivog polja, pomenuti odnos će važiti između amplitude polja i magnetizacije. Kada se polje menja po sinusoidalnom zakonu,  $H = H_0 \cos \omega t$ , magnetizacija ga prati sa faznim kašnjenjem,  $M = M_0 \cos(\omega t + \phi)$ . Matematički se svojstvo linearnosti u ovom slučaju najlakše predstavlja prelaskom na Ojlerov zapis:  $M = \text{Re}[\hat{\chi} H_0 e^{i\omega t}]$ , gde  $\hat{\chi}$  ima kompleksnu vrednost, pa sledi:

$$\hat{M} = H_0(\chi' \cos \omega t + i\chi'' \sin \omega t). \quad (1.3.7)$$

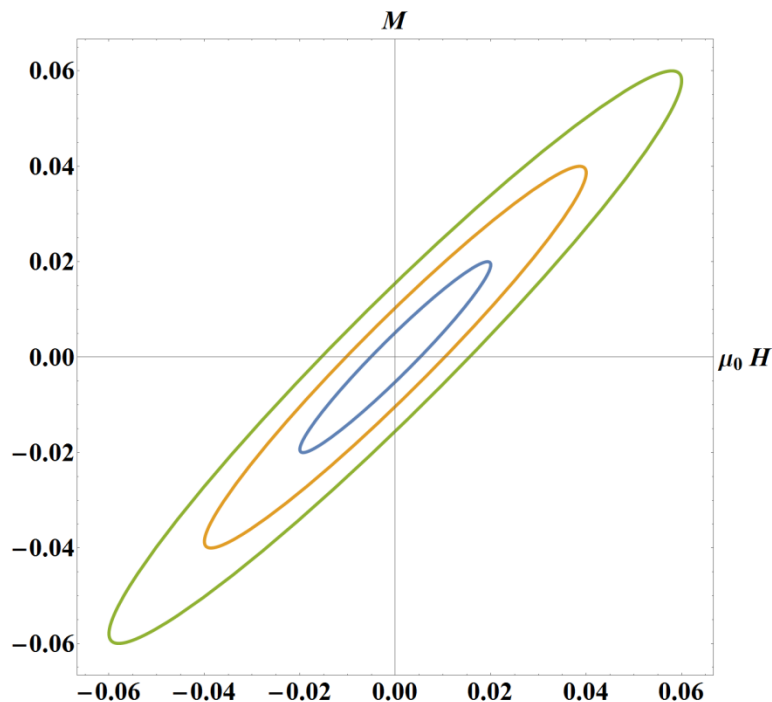
Iz Prvog zakona termodinamike i definicije magnetnog rada sledi da se promena unutrašnje energije magnetnog sistema može predstaviti kao  $dU = \vec{H} \cdot d\vec{B}$ , ili u slučaju kolinearnosti magnetnog polja i magnetne indukcije,  $dU = H dB$  [65], [77]. Promena unutrašnje energije tokom jednog ciklusa se dobija integracijom:

$$\Delta U = \oint H dB = \oint d(HB) - \oint B dH. \quad (1.3.8)$$

Prvi član desne strane izraza (1.3.8) je nula, a drugi se može transformisati koristeći izraz za magnetnu indukciju  $B = \mu_0(H + M)$ . Na taj način sledi:

$$\Delta U = -\oint B dH = -\mu_0 \oint H dH - \mu_0 \oint M dH = -\mu_0 \oint M dH, \quad (1.3.9)$$

jer je  $\oint H dH = 0$ . Pošto parametarske jednačine  $H(t)$  i  $M(t)$  za slučaj harmonijskog oscilovanja polja opisuju elipsu (Slika 1.3.3), promena unutrašnje energije, odnosno gubici, biće jednaki njenoj površini.



**Slika 1.3.3** Histerezisi u obliku elipse nastali kao posledica faznog kašnjenja magnetizacije za poljem. Prikazana su tri slučaja sa različitom amplitudom magnetnog polja.

Smenom izraza za magnetizaciju u formulu za promenu unutrašnje energije (1.3.9) dobijamo:

$$\Delta U = -\mu_0 \oint H_0 (\chi' \cos \omega t + \chi'' \sin \omega t) d(H_0 \cos \omega t) = \mu_0 H_0^2 \chi'' \pi, \quad (1.3.10)$$

odakle vidimo da toplotni gubici zavise samo od imaginarnog dela susceptibilnosti. Toplotna snaga se dobija množenjem gubitaka u toku jedne oscilacije frekvencijom oscilovanja  $f$ :

$$P = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2. \quad (1.3.11)$$

Imaginarni deo susceptibilnosti može se izračunati na osnovu dinamičke jednačine magnetizacije formulisane po uzoru na jednačinu promene polarizacije u dielektriku [55]:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \frac{1}{\tau} (M_0 - M), \quad (1.3.12)$$

gde parametar  $\tau$  određuje vreme povratka magnetizacije  $M$  na ravnotežnu vrednost  $M_0$ . Zamenom izraza za kompleksnu magnetizaciju u jednačinu promene magnetizacije možemo dobiti izraz za kompleksnu susceptibilnost  $\hat{\chi}$ .

$$M = \hat{\chi} H_0 e^{i\omega t}, \quad (1.3.13)$$

$$\frac{\partial(\hat{\chi} H_0 e^{i\omega t})}{\partial t} = \frac{1}{\tau} (\chi_0 H_0 e^{i\omega t} - \hat{\chi} H_0 e^{i\omega t}), \quad (1.3.14)$$

$$i\omega \hat{\chi} H_0 e^{i\omega t} = \frac{1}{\tau} (\chi_0 H_0 e^{i\omega t} - \hat{\chi} H_0 e^{i\omega t}), \quad (1.3.15)$$

$$i\omega \hat{\chi} = \frac{1}{\tau} (\chi_0 - \hat{\chi}), \quad (1.3.16)$$

$$\hat{\chi} = \frac{\chi_0}{1 + i\omega\tau}. \quad (1.3.17)$$

Racionalizacijom izraza (1.3.17) dobijamo vrednost realnog i imaginarnog dela susceptibilnosti:

$$\chi' = \chi_0 \frac{1}{1 + (\omega\tau)^2}, \quad (1.3.18)$$

$$\chi'' = \chi_0 \frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2}. \quad (1.3.19)$$

Imaginarni deo susceptibilnosti ima maksimalnu vrednost kada je ispunjeno  $\omega\tau = 1$ . Odavde sledi osnovni zaključak Teorije linearnog odziva (TLO): za sistem sa vremenskom konstantnom  $\tau$  postoji jedna optimalna frekvencija za koju su gubici u sistemu maksimalni [46], [78]. Nažalost ova teorija važi uz brojna ograničenja koja je čine neprimenljivom na realne sisteme. Neke od ovih ograničenja ćemo pomenuti udaljem tekstu. Uprkos ograničenjima, zbog svoje jednostavnosti, velik deo istraživača je TLO oberučke prihvatio i tok istraživanja se usmerio ka definisanju i sintezi takvih materijala čija vremenska konstanta  $\tau$  dovodi do maksimalnih gubitaka u rasponu frekvencija koje se koriste u magnetnoj hipertemiji (100 – 1000 kHz).

Vremenska konstanta  $\tau$  je određena relaksacionim mehanizmima prisutnim u sistemu. Za slučaj suspenzije nanočestica postoje dva mehanizma – Nelove relaksacije, definisane vremenskom konstantom  $\tau_N$ , i Braunove relaksacije, definisane konstantom  $\tau_B$ . Recipročna vrednost datih vremenskih konstanti ima smisao frekvencije ili verovatnoće skokovite promene magnetizacije. U slučaju postojanja oba mehanizma istovremeno, ukupna verovatnoća promene magnetizacije usled Nelove i Braunove relaksacije biće jednaka zbiru pojedinačnih verovatnoća, tj.



$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B}. \quad (1.3.20)$$

Odavde vidimo da će dominirati onaj mehanizam koji ima manju vrednost vremenske konstante, odnosno mehanizam koji je brži. Oba relaksaciona mehanizma značajno zavise od zapremine čestica,  $\tau_N \propto e^V$  i  $\tau_B \propto V$ . Kako eksponencijalna funkcija daleko brže raste od linearne, sledi da će Nelove relaksacije dominirati kod malih čestica, dok će kod velikih dominirati Braunove.

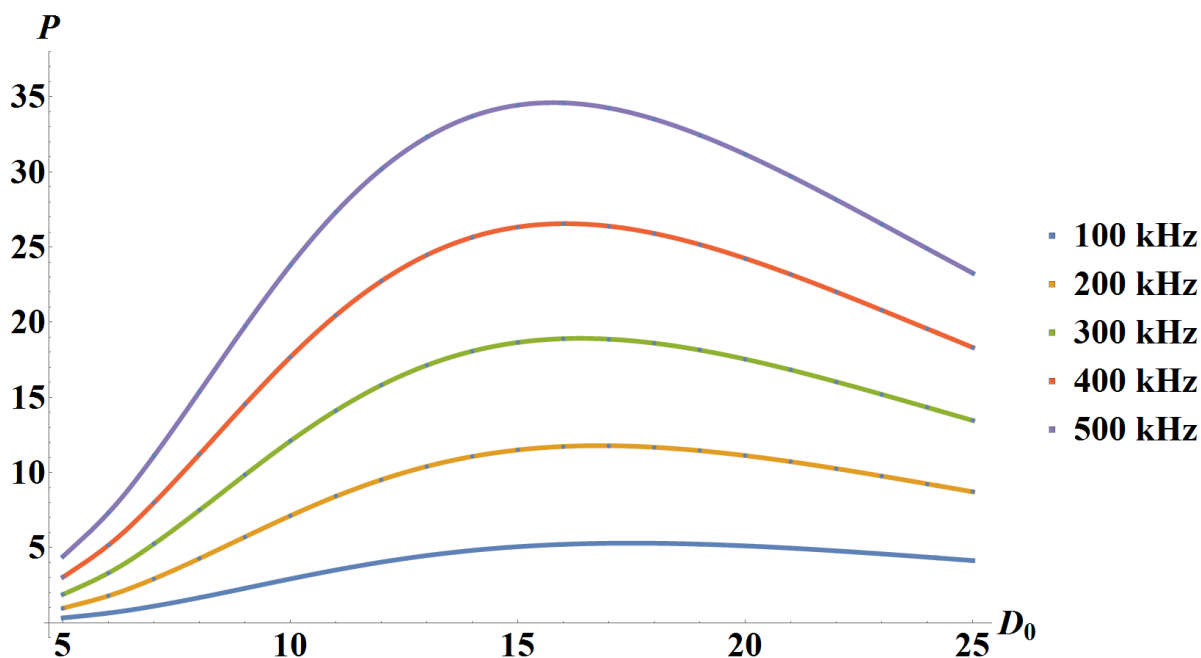
Realni nanočestični sistemi su uvek polidisperzni, sa širom ili užom raspodelom veličina čestica, zavisno od korišćenog postupka sinteze. Pokazalo se da u velikom broju slučajeva log-normalna raspodela dobro opisuje realnu raspodelu čestica [79], [80]. Lognormalna raspodela je definisana formulom:

$$g(d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma D}} e^{-\frac{\ln^2(D/D_0)}{2\sigma^2}}, \quad (1.3.21)$$

gde je  $D$  prečnik čestice,  $D_0$  medijana, a  $\sigma$  standardna devijacija  $\ln D$ . Iz  $D_0$  i  $\sigma$  se mogu izračunati srednja vrednost veličine čestica i pripadajuća standardna devijacija. Ukupni toplotni gubici u polidisperznom sistemu podvrgnutom spoljašnjem polju frekvencije  $f$  dobijaju se usrednjavanjem izraza za gubitke monodisperznog sistema po lognormalnoj raspodeli:

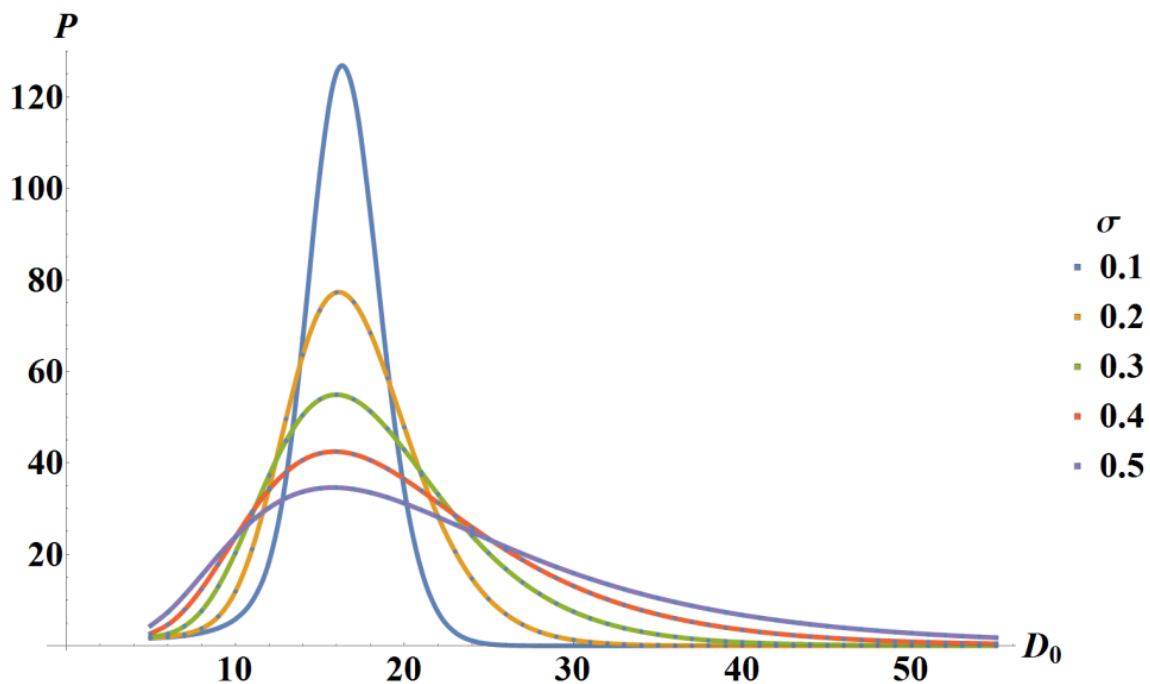
$$P[H_0, f, D_0, \sigma] = \frac{\mu_0 \pi \chi_0 f H_0^2}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_0^\infty \frac{2\pi f \tau[D]}{1+(2\pi f \tau[D])^2} \frac{e^{-\frac{\ln^2(D/D_0)}{2\sigma^2}}}{D} dD. \quad (1.3.22)$$

Dobijeni izraz nije moguće rešiti analitički, već samo numeričkom integracijom. U polidisperznom sistemu jedna diskretna frekvencija je optimalna samo za jedan mali deo čestica odgovarajuće veličine.



**Slika 1.3.4** Ponašanje toplotnih gubitaka polidisperznog sistema čestica u zavisnosti od parametra raspodele  $D_0$  za razne frekvencije primenjenog polja.

Za jednu određenu frekvenciju izraz (1.3.22) ima maksimum za jednu tačno određenu vrednost parametra  $D_0$ , odnosno srednje veličine čestica (Slika 1.3.4). Što je veći parametar  $\sigma$ , tj. širina raspodele, taj maksimum je niži i širi, a gubici sve manje zavise od parametra  $D_0$  (Slika 1.3.5).



**Slika 1.3.5** Ponašanje toplotnih gubitaka polidisperznog sistema čestica u zavisnosti od  $D_0$  parametra za razne  $\sigma$  parametre raspodele čestica.

Odavde vidimo da bi optimalna metoda sinteze trebala da omogući dobijanje nanočestica sa što manjom širinom raspodele veličine.

Iako jednostavna, TLO daje tačna predviđanja samo u oblasti određenoj pretpostavkama koje su uvedene tokom razvoja teorije. Prva pretpostavka je da između magnetizacije i spoljašnjeg polja važi linearna relacija. Iz Lanževenove jednačine možemo videti da ovo važi kada:

$$\mu_0 M_S V H_0 < k_B T, \quad (1.3.23)$$

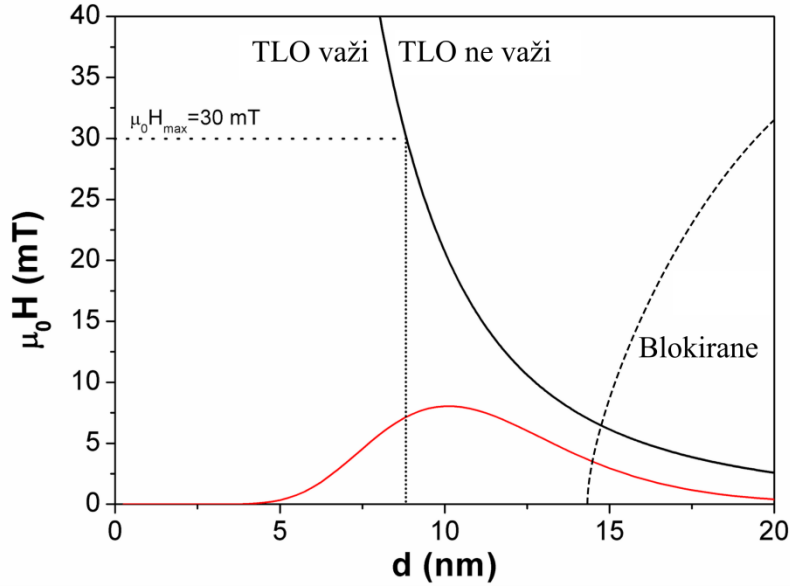
gde su  $M_S$  i  $V$  saturaciona magnetizacija i zapremina čestice, respektivno. Druga pretpostavka je da vreme relaksacije  $\tau$  ne zavisi od spoljašnjeg polja. Ovo u suštini znači da spoljašnje polje bitno ne remeti energetski pejzaž čestice. Uslov kada je ovo ispunjeno je:

$$\mu_0 H_0 < 2K/M_S, \quad (1.3.24)$$

gde je  $K$  koeficijent anizotropije. Prva pretpostavka nameće vezu između veličine čestica i amplitude spoljašnjeg polja – što veća amplituda polja to manja veličina čestica za koju važi TLO. Druga pretpostavka generalno kaže da TLO pre svega važi za čestice velike anizotropije.

Pokazalo se da su uslovi važenja TLO dosta strogi – u slučaju nanočestičnog magnetita kada je primenjeno polje  $\mu_0 H_0 = 30$  mT, TLO dobro opisuje ponašanje samo čestica manjih od 9 nm. Ovo znači da će kod svakog realnog sistema sa nekom raspodelom čestica po veličini postojati deo čestica za koji TLO ne važi. Na slici 1.3.6 su prikazane oblasti važenja TLO zajedno sa log-normalnom funkcijom raspodele veličina.

Pored pomenutih uslova, dodatni uslov koji se često zanemaruje je da TLO važi za čestice u superparamagnetnom stanju. U polidisperznom sistemu podvrgnutom spoljašnjem polju frekvencije  $f$  uvek će postojati jedan deo čestica koji zbog svoje veličine relaksira sporije od frekvencije spoljašnjeg polja. U odnosu na to polje te čestice će biti blokirane i njihovi toplotni gubici se ne mogu računati pomoću TLO (slika 1.3.6).



**Slika 1.3.6** Oblast polja i veličina za koje važi TLO. Crvena kriva predstavlja funkciju raspodele čestica po veličini, crna granicu važenja TLO usled uslova (1.3.23); isprekidana kriva pokazuje granicu između superparamagnetnog regiona i blokiranog.

### 1.3.3 Dinamički histerezisi

Osnovni nedostatak TLO je što je zanemaren uticaj spoljašnjeg polja na relaksaciju čestica. U slučaju čestica uniaksijalne anizotropije čija je laka osa magnetizacije paralelna spoljašnjem polju, ukupna energija čestice je zbir energije anizotropije i Zemanove energije i može se predstaviti kao:

$$E[\theta] = KV \sin^2 \theta - \mu_0 M_S V H \cos \theta, \quad (1.3.25)$$

gde je  $\theta$  ugao između vektora magnetizacije i spoljašnjeg polja (slika 1.2.6). U literaturi je uobičajeno da se energija predstavi u bezdimenzionom obliku:

$$\frac{E[\theta]}{kT} = \sigma \sin^2 \theta - \xi \cos \theta, \quad (1.3.26)$$

gde je  $k$  Bolcmanova konstanta,  $kT$  termalna energija sistema,  $\sigma = KV/kT$  i  $\xi = \mu_0 M_S V H/kT$ . Ekstremumi energije se nalaze diferenciranjem izraza (1.3.24) po uglu  $\theta$  i nalaženjem nula dobijene jednačine:

$$\frac{1}{kT} \frac{dE}{d\theta} = 2\sigma \sin \theta \cos \theta + \xi \sin \theta = \sin \theta (2\sigma \cos \theta + \xi). \quad (1.3.27)$$

Očigledno rešenje,  $\sin \theta = 0$ , određuje dva minimuma sistema u  $\theta = 0, \pi$ , dok  $\cos \theta = -\xi/2\sigma$  određuje položaje maksimuma, tj. barijera između minimuma. Kako  $\cos \theta$  može da ima vrednosti samo između -1 i 1, sledi da maksimumi postoje samo dok  $|\xi/2\sigma| \leq 1$ . Vrednost spoljašnjeg polja kada važi  $\xi/2\sigma = 1$  je  $|H_K| = 2K/\mu_0 M_S$ , i ovo kritično polje se naziva polje anizotropije. Kada je spoljašnje polje manje od polja anizotropije postoje dva minimuma i magnetizacija čestice može okupirati jedan ili drugi. Kada spoljašnje polje postane veće od  $H_K$  maksimumi između minimuma nestaju. U tom slučaju magnetizacija se može nalaziti samo u preostalom minimumu i sistem je u saturaciji.

Obeležićemo veličine koje se tiču minimuma u  $\theta = 0$  indeksom A, a minimuma u  $\theta = \pi$  indeksom B. Ukupna magnetizacija sistema čestica zavisice od odnosa broja čestica sa magnetizacijom u jednom i drugom minimumu:

$$\frac{M}{M_S} = P_A - P_B, \quad (1.3.28)$$

gde je  $P_{A,B} = \frac{N_{A,B}}{N_A + N_B}$  i važi održanje ukupnog broja magnetnih momenata,  $P_A + P_B = 1$ . Ovde se pretpostavlja da su momenti uvek paralelni sa spoljašnjim magnetnim poljem. Nešto kasnije ćemo razmotriti realniji slučaj kada usled termičke energije momenti mogu da zauzmu proizvoljne uglove unutar energetske jame. U tom slučaju će ukupni moment biti srednja vrednost po svim mogućim uglovima.

Magnetni momenti mogu da preskaču iz položaja A u B i nazad frekvencijom  $\nu_0$  modulisanom Bolcmanovom verovatnoćom preskoka barijere između minimuma,  $\nu = \nu_0 e^{-U[\xi]/kT}$ . U prisustvu spoljašnjeg polja visina barijere posmatrana iz jednog i drugog minimuma neće biti ista. Brzine promene broja momenata u jednom i drugom minimumu zadovoljavaju:

$$\frac{dP_A}{dt} = -\nu_A P_A + \nu_B P_B, \quad (1.3.29)$$

$$\frac{dP_B}{dt} = \nu_A P_A - \nu_B P_B. \quad (1.3.30)$$

Ovde je  $\nu_A = \nu_0 e^{-U_A/kT}$ , a  $\nu_B = \nu_0 e^{-U_B/kT}$ .

Visine barijera se mogu izračunati iz razlike maksimalne i minimalne energije čestice :

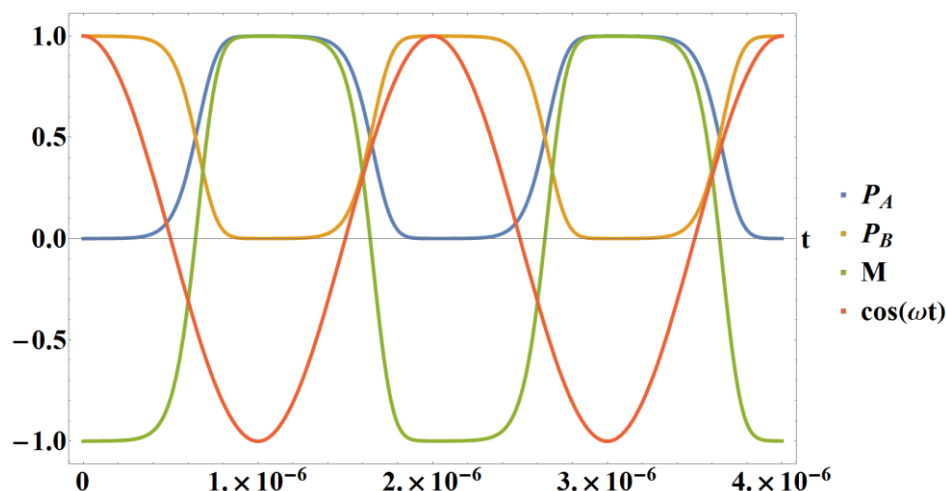
$$\frac{U_A}{kT} = \frac{E[\theta_{max}]}{kT} - \frac{E[0]}{kT} = (\sigma \sin^2 \theta_{max} - \xi \cos \theta_{max}) - (\sigma \sin^2 0 - \xi \cos 0). \quad (1.3.31)$$

$$\frac{U_A}{kT} = \sigma + \frac{\xi^2}{4\sigma} - \xi. \quad (1.3.32)$$

Kada se uzme u obzir  $|\xi/2\sigma| \leq 1$ , dobija se:

$$\frac{U_A}{kT} = \begin{cases} -2\xi & \text{za } \xi \leq -2\sigma \\ \sigma + \frac{\xi^2}{4\sigma} - \xi & \text{kada } |\xi| < 2\sigma \\ 0 & \text{kada } \xi \geq 2\sigma \end{cases} \quad (1.3.33)$$

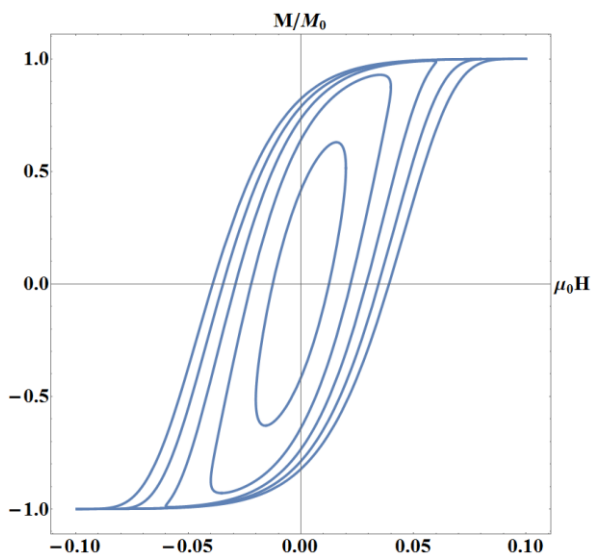
Visina barijere iz B se zbog simetrije lako dobija zamenom  $\xi \rightarrow -\xi$ .



**Slika 1.3.7** Promena parametara  $P_A$ ,  $P_B$ , kao i magnetizacije  $M$  sa vremenom usled polja koje se menja kao  $\cos(\omega t)$ .

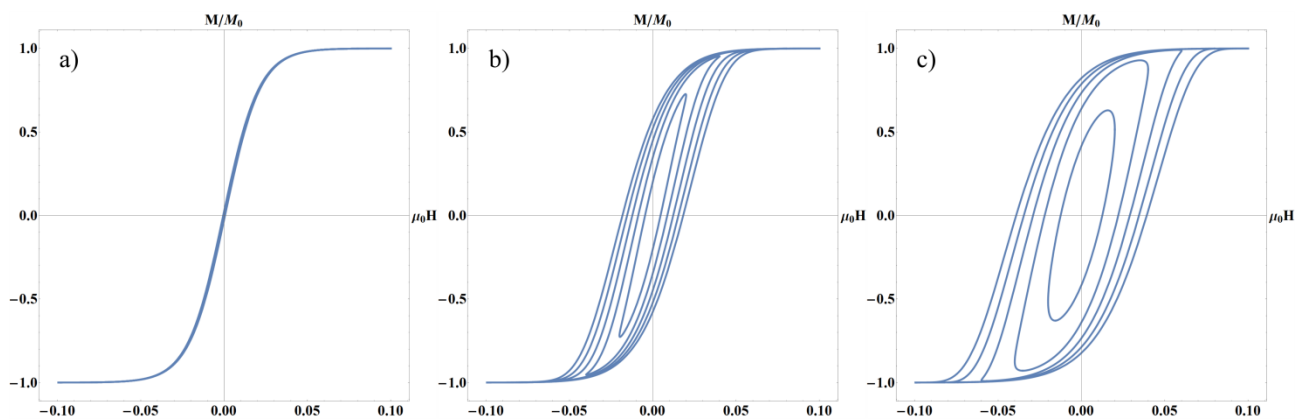
Numeričkim rešavanjem sistema diferencijalnih jednačina (1.3.27) i (1.3.28) dobijaju se vrednosti  $P_A(t)$  i  $P_B(t)$ , a samim tim i zakon promene magnetizacije  $M(t)$  (Slika 1.3.7).

Sa grafika vidimo da, za razliku od predviđanja TLO,  $M(t)$  nije sinusna funkcija. Kada nam je poznat izraz za  $M(t)$  i kada znamo kako se menja spoljašnje polje  $H$ , jednostavno je konstruisati histerezisnu petlju sistema,  $M(H)$  (Slika 1.3.8).



**Slika 1.3.8** Dinamički histerezisi za razne vrednosti amplitude spoljašnjeg polja.

Vidimo da sa povećanjem amplitude spoljašnjeg polja histerezis gubi eliptični oblik i ulazi u saturaciju kako se  $H_0$  približava  $H_K$ . Širina histerezisa zavisiće od frekvencije spoljašnjeg polja, tj. od njenog odnosa prema brzini preskoka momenata između minimuma. Za jako niske frekvencije, ili za čestice zanemarljive anizotropije, dobiće se ravnotežna magnetizaciona kriva – Lanževenova kriva. Za visoke frekvencije, ili za čestice velike anizotropije, doćiće do širenja histerezisa jer sve veći broj momenata nema vremena da preskoči iz nepovoljnijeg minimuma sve dok spoljašnje polje taj minimum ne uništi. Na donjim graficima je prikazana promena oblika histerezisa sa promenom vrednosti koeficijenta anizotropije (Slika 1.3.9).



**Slika 1.3.9** Dinamički histerezis pri 500 kHz za razne vrednosti amplitude polja kada je koeficijent anizotropije jednak a)  $10 \text{ kJm}^{-3}$ , b)  $40 \text{ kJm}^{-3}$ , i c)  $50 \text{ kJm}^{-3}$ .

Razmotrimo sada realniji slučaj kada momenti mogu da obrazuju sa poljem proizvoljne uglove unutar energetske jame. U tom slučaju će ukupna magnetizacija biti jednaka:

$$\frac{M}{M_S} = C_A P_A + C_B P_B, \quad (1.3.34)$$

gde faktori  $C_A$  i  $C_B$  predstavljaju srednje vrednosti projekcije jediničnog vektora momenta na pravac spoljašnjeg polja. Verovatnoća da vektor zauzima ugao  $\alpha$  određena je Bolcmanovom formulom  $p(\alpha) = \exp(-U(\alpha)/kT)$ . Srednja vrednost projekcije je tada:

$$C = \int \sin(\alpha)\cos(\alpha) \exp(-U(\alpha)/kT) d\alpha. \quad (1.3.35)$$

Uprostićemo račun razvijanjem izraza za energiju čestice (1.3.24) u Tejlorov red oko  $\alpha = 0$  i oko  $\alpha = \pi$  i zadržavanjem samo prva dva člana reda:

$$\frac{U_A(\alpha)}{kT} \cong -\xi + \left(\frac{\xi}{2} + \sigma\right) \alpha^2, \quad (1.3.36)$$

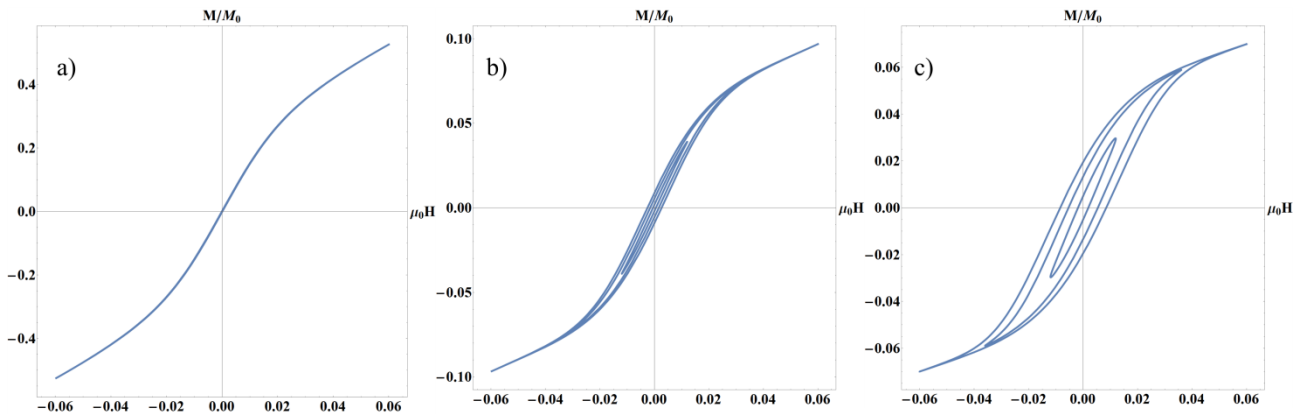
$$\frac{U_B(\alpha)}{kT} \cong \xi + \left(-\frac{\xi}{2} + \sigma\right) (\alpha - \pi)^2. \quad (1.3.37)$$

Smenom u izraz (1.3.33) za  $C_A$  i  $C_B$  dobijamo:

$$C_A = \int_0^{\pi/2} \sin(\alpha)\cos(\alpha) \exp\left(\xi - \left(\frac{\xi}{2} + \sigma\right) \alpha^2\right) d\alpha, \quad (1.3.38)$$

$$C_B = \int_{\pi/2}^{\pi} \sin(\alpha)\cos(\alpha) \exp\left(-\xi + \left(\frac{\xi}{2} - \sigma\right) (\alpha - \pi)^2\right) d\alpha. \quad (1.3.39)$$

Izračunavanjem parametara  $C_A$  i  $C_B$  i njihovom smenom u izraz (1.3.32) mogu da se konstruišu histerezisi sistema (Slika 1.4.10).



**Slika 1.3.10** Dinamički histerezisi kada magnetizacija čestice ima slobodu da osciluje unutar energetske jame. Prikazani su histerezisi pri raznim amplitudama spoljašnjeg polja frekvencije 100 kHz, za koeficijent anizotropije od a) 10  $\text{kJm}^{-3}$ , b) 40  $\text{kJm}^{-3}$ , i c) 50  $\text{kJm}^{-3}$ .

Sa slike 1.3.10 vidimo da u ovom slučaju ne dolazi do saturacije jer čak i kada se moment nađe u jednom od minimuma dalje povećanje polja samo umanjuje njegove oscilacije unutar jame i sve više ga usmerava duž pravca polja.

## 2. Merenje specifičnih toplotnih gubitaka

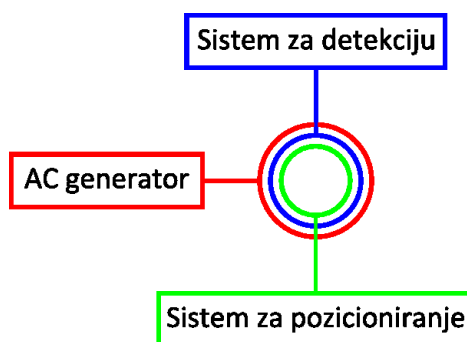
### 2.1 Magnetometar: dizajn i konstrukcija aparature, obrada snimljenog signala

U poglavlju 1.3 pokazano je da je mehanizam odgovoran za toplotne gubitke nanočestica u AC magnetnom polju odgovoran i za pojavu dinamičkih histerezisa. Količina toplote koju čestice oslobode tokom jednog perioda oscilacije polja proporcionalna je površini histerezisa koji opiše magnetizacija čestica [55], [81]. Merenjem magnetizacije  $M(t)$  nanočestica kada se one nađu u spoljašnjem AC magnetnom polju  $H(t)$  možemo rekonstruisati histerezisnu petlju  $M(H)$  i, izračunavanjem površine histerezisa  $\oint MdH$  možemo odrediti njihove toplotne gubitke. Kako u opštem slučaju magnetizacija nije prosta sinusoidalna funkcija, nije dovoljno, kao kod standardnih merenja susceptibilnosti, odrediti samo amplitudu i fazu magnetizacije, već se mora izmeriti celokupna evolucija magnetizacije tokom jednog perioda oscilacije polja.

Uobičajeni način merenja ponašanja magnetizacije u promenljivom magnetom polju zasniva se na Faradejevom zakonu indukcije [81]. Uzorak se pozicionira unutar detekcionog kalema, a spoljašnje magnetno polje izaziva promenu magnetizacije uzorka, odnosno magnetnog polja oko uzorka. Usled ovoga se unutar detekcionog kalema javlja elektromotorna sila koja je proporcionalna brzini promene magnetnog fluksa kroz detekcioni kalem:  $\varepsilon = -d\phi/dt$ . Na osnovu izmerene promene elektromotorne sile tokom jednog perioda oscilacije spoljašnjeg magnetnog polja  $\varepsilon(t)$ , može se izračunati promena magnetizacije  $M(t)$ , a odatle i površina histerezisa koji magnetizacija opisuje.

#### 2.1.1 Dizajn magnetometra

Magnetometar koji smo napravili se sastoji iz tri celine (slika 2.1.1): (i) AC generator obuhvata ceo sistem za pravljenje AC magnetnog polja amplitude do 30 mT i frekvencije do 300 kHz.



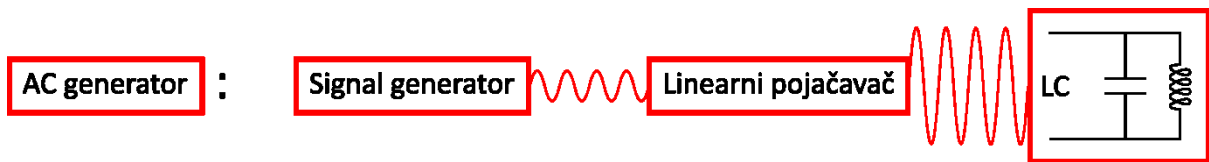
Slika 2.1.1 Šematski prikaz osnovnih delova magnetometra.

(ii) Sistem za detekciju je odgovoran za registrovanje, snimanje i obradu signala. (iii) Sistem za pozicioniranje služi da detekcioni kalem postavi u homogeni deo magnetnog polja, a uzorak na optimalno mesto unutar detekcionog kalema.

Neki delovi magnetometra su komercijalni uređaji, poput signal generatora i osciloskopa, dok je velik deo napravljen namenski za ovaj uređaj. Za tehničko rešenje i konstrukciju tih delova zaslužan je Viktor Ćosić iz firme Custom Electronics (<http://cesamps.com>). U nastavku teze detaljno ću se baviti samo onim delovima dizajna i konstrukcije uređaja u kojima je moj doprinos bio dominantan.

#### *AC generator*

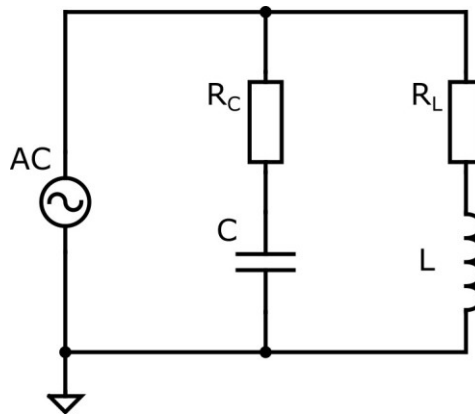
Na slici 2.1.2 prikazani su osnovni delovi sistema za generisanje polja. Izvor signala je komercijalni signal generator (Siglent SDG2122X). Slab AC signal iz generatora se pojačava linearnim pojačavačem snage. Sam pojačavač i njegovo linearno napajanje napravljeni su specifično za ovaj uređaj kako bi se izbeglo uvođenje bilo kakvog šuma u AC signal.



**Slika 2.1.2** Šematski prikaz delova generatora AC magnetnog polja.

Na izlazu pojačavača amplituda signala je pojačana do 400 V, dok je maksimalna struja oko 20A. Da bi se u glavnom klemu za proizvodnju polja postigle amplitude polja reda 10 mT pri frekvencijama preko 100 kHz, kroz kalem mora da protiče struja jačine nekoliko stotina ampera. Zbog ovoga je uveden još jedan stepen strujnoj pojačanja u vidu paralelnog LC kola, koji čine glavni kalem za proizvodnju polja i sistem kondenzatora.

Analizom ponašanja uprošćenog paralelnog LC kola (slika 2.1.3) pokazaćemo kako dolazi do rezonantnog pojačanja signala.



**Slika 2.1.3** Električna šema paralelnog LC kola.

Otpori  $R_C$  i  $R_L$  uključuju otpore provodnika kao i unutrašnji otpor kondenzatora i kalema. Kompleksne impedanse  $C$  i  $L$  grane kola su:

$$\hat{z}_C = R_C - \frac{i}{\omega C} \quad \hat{z}_L = R_L + i \omega L. \quad (2.1.1)$$

Ukupna impedansa za paralelnu vezu je:

$$\hat{z} = \left( \frac{1}{\hat{z}_C} + \frac{1}{\hat{z}_L} \right)^{-1} = \frac{\left( R_C - \frac{i}{\omega C} \right) (R_L + i \omega L)}{(R_C + R_L) + i \left( \omega L - \frac{1}{\omega C} \right)}. \quad (2.1.2)$$

Kada se izraz (2.1.2) racionalizacijom svede na oblik  $z = Re + i Xe$  dobija se:

$$Re = \frac{\left( R_L R_C + \frac{L}{C} \right) (R_L + R_C) + \left( \omega L R_C - \frac{R_L}{\omega C} \right) \left( \omega L - \frac{1}{\omega C} \right)}{(R_L + R_C)^2 + \left( \omega L - \frac{1}{\omega C} \right)^2}, \quad (2.1.3)$$

$$Xe = \frac{\left( \omega L R_C - \frac{R_L}{\omega C} \right) (R_L + R_C) - \left( R_L R_C + \frac{L}{C} \right) \left( \omega L - \frac{1}{\omega C} \right)}{(R_L + R_C)^2 + \left( \omega L - \frac{1}{\omega C} \right)^2}. \quad (2.1.4)$$

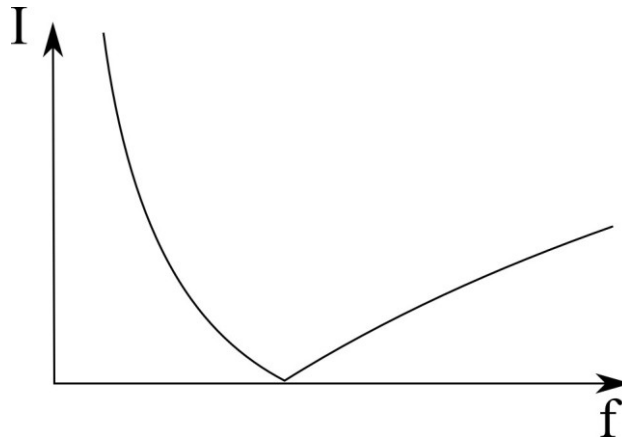
Kada je imaginarni deo  $Xe$  jednak nuli postiže se rezonancija. Odatle sledi da je rezonantna frekvencija jednaka:



$$f = \frac{1}{2\pi} \frac{\sqrt{-L+CR_L^2}}{\sqrt{-CL^2+C^2LR_C^2}}. \quad (2.1.5)$$

Ovaj izraz se za idealan slučaj kada je  $R_L = R_C = 0$  svodi na poznato rešenje za rezonantnu frekvenciju LC kola,  $f = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$ .

Struja koju kolo crpi iz izvora jednaka je  $\frac{U_0}{z}$  i njeno ponašanje sa frekvencijom se može videti na slici 2.1.4.



**Slika 2.1.4** Grafik frekventne zavisnosti jačine struje koju LC kolo crpi iz izvora.

Pri rezonantnoj vrednosti frekvencije kolo crpi minimalnu količinu struje iz izvora. Ovo nam omogućava da obezbeđivanjem relativno male struje iz linearnog pojačavača održavamo oscilacije daleko veće struje u LC kolu.

#### Glavni kalem

Prilikom osmišljavanja glavnog kalema u sistemu za generisanje magnetnog polja bili smo vođeni određenim geometrijskim i električnim zahtevima. Plan je bio da se koriste uzorci spremljeni u kivete od 1.5 ml. Spoljašnji prečnik kivete je 12 mm i kada se u nju sipa 1 ml uzorka, on obrazuje cilindar visok 8 mm. Unutrašnji prečnik kalema mora biti toliki da oko uzorka stane i detekcioni kalem. Takođe, neophodno je da uzorak i detekcioni kalem budu u homogenom magnetnom polju.

S druge strane, težili smo što većoj vrednosti amplitude magnetnog polja. Amplituda generisanog magnetnog polja je direktno proporcionalna jačini struje kroz kalem. Kako je kalem deo paralelnog LC kola, struja je jednaka odnosu izlaznog napona pojačavača i impedanse  $L$  grane kola (slika 2.1.3). Ako zanemarimo unutrašnju kapacitivnost kalema, impedansa se može prikazati kao:

$$z_L = \sqrt{R_{AC}^2 + (L\omega)^2}, \quad (2.1.6)$$

gde je  $R_{AC}$  otpornost kalema,  $L$  induktivnost, i  $\omega$  ugaona frekvencija struje.

Induktivnost kalema zavisi od geometrijskih parametara kalema i može se proceniti po Vilerovoj formuli [82], [83]:

$$L = \frac{D^2 N^2}{45D + 100l}, \quad (2.1.7)$$

gde je  $D$  prečnik kalema,  $N$  broj namotaja, i  $l$  dužina kalema.

Pri frekvencijama reda 100 kHz, otpornost materijala raste usled pojave površinskog (*skin*) efekta i *proximity* efekta. Oba efekta dovode do smanjenja efektivne površine provodnika kroz koju protiče struja i do povećanja otpornosti. Za pun provodnik povećanje otpornosti može da se proceni na osnovu aproksimativnih jednačina datih u radu [84]:

$$\frac{R_{AC}}{R_{DC}} = \frac{r^2}{(2r\delta' - \delta'^2)(1+Y)}, \quad (2.1.8)$$

$$\delta' = \delta \left( 1 - \exp\left(-\frac{r}{\delta}\right) \right), \quad (2.1.9)$$

$$\delta = \sqrt{\frac{\rho}{\pi f \mu}}, \quad (2.1.10)$$

$$Y = \frac{0.189774}{(1+0.272481[z^{1.82938} - z^{-0.99457}]^2)^{1.0941}}, \quad (2.1.11)$$

$$z = 0.62006 \frac{r}{\delta}. \quad (2.1.12)$$

U gornjim jednačinama  $r$  je poluprečnik provodnika,  $\delta$  je dubina prodiranja površinskih struja,  $\rho$  je provodljivost,  $f$  je frekvencija,  $\mu$  je magnetna permabilnost materijala od kog je sačinjen provodnik.

Koristeći kombinaciju matematičkog paketa Matematika (Mathematica) i numeričkog softvera FEMM [85] ispitani smo osobine velikog broja različitih konfiguracija kalema kako bi pronašli najpovoljniju. U Matematici je računata struja koja za dati primenjeni napon teče kroz kalem pri različitim parametrima kalema (broj namotaja, razmak između namotaja, prečnik kalema, debljina žice). Dobijena jačina struje, parametri pri kojima je izračunata i geometrija problema su prosleđeni FEMM-u pomoću MathFEMM paketa za komunikaciju Matematike i FEMM-a. Nakon numeričkog rešavanja zadatog problema kao rezultat se dobija prostorni raspored (mapa) vrednosti polja u celom prostoru unutar i oko kalema. Kako bi se odredila amplituda i homogenost polja, izdvojene su vrednosti polja u tri značajne tačke – u centru kalema, i u tačkama izmeštenim za 2 cm duž ose kalema i za 0.6 cm normalno na osu kalema. Tačke su izabrane imajući u vidu da će uzorak i detekcioni kalem biti postavljeni unutar oblasti određene ovim tačkama. Stepem homogenosti magnetnog polja je određivan iz odnosa amplitude polja van centra kalema i amplitude polja u centru kalema.

Kako bi se automatizovao opisani postupak za različite vrednosti ulaznih parametara, proračun je smešten unutar petlje koja je diskretno menjala vrednosti svih parametara u određenom opsegu (Prilog 2). Unutrašnji poluprečnik kalema je ograničen spoljašnjim prečnikom detekcionog kalema, kao i debljinom keramičkog nosača glavnog kalema. Tokom simulacija donja granica mu je bila postavljena na 2.1 cm. Rezultat je dobijen u obliku tabele, gde su vrstu činili ulazni parametri i vrednosti dobijenog polja u tri značajne tačke unutar kalema. Iz tabele su izbačeni svi rezultati kod kojih varijacija polja između raznih tačaka iznosi više od 10% (Tabela 2.1.1). Rezultati su poređani od konfiguracije sa najjačim poljem ka slabijim. Od dobijenih rezultata je izabran onaj sa najvišom amplitudom magnetnog polja u centru i najmanjom varijacijom polja van centra.

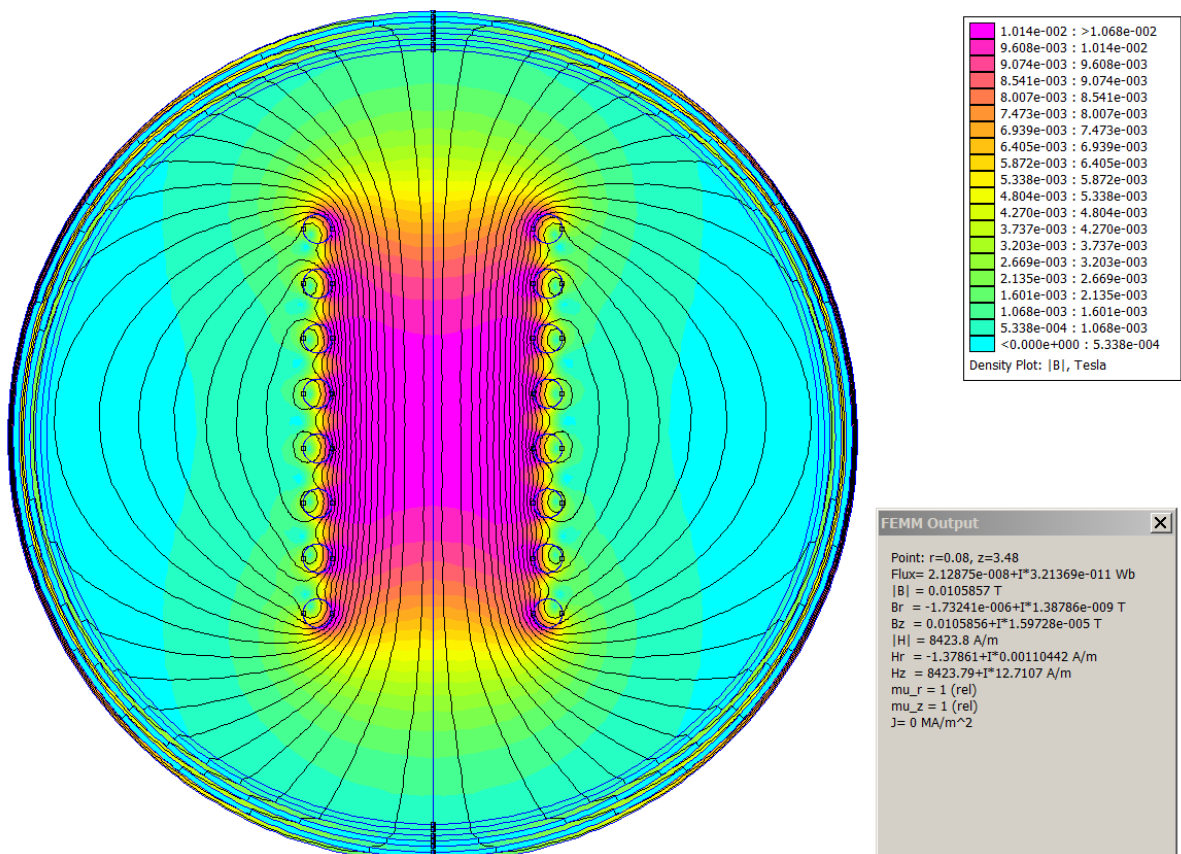
**Tabela 2.1.1** Rezultati simulacija sa najvećom amplitudom magnetnog polja. Osenčeni su rezultati sa najmanjom varijacijom polja.

R kaleda (cm)	Broj namotaja	Razmak (cm)	Polje u centru (T)	Polje na osi (T)	Polje smaknuto (T)	Frekvencija (Hz)	Jačina struje (A)	Varijacija po Z (%)	Varijacija po R (%)
2.1	7	0.65	0.0264	0.0243	0.0265	250000	278.1	7.9	-0.3
2.1	7	0.70	0.0264	0.0245	0.0264	250000	287.0	7.0	-0.3
2.1	7	0.60	0.0264	0.0240	0.0265	250000	269.1	8.8	-0.4
2.2	7	0.70	0.0240	0.0222	0.0241	250000	264.0	7.3	-0.3
2.2	7	0.65	0.0240	0.0220	0.0241	250000	255.8	8.3	-0.3
2.2	7	0.60	0.0240	0.0217	0.0241	250000	247.6	9.5	-0.4
2.1	8	0.60	0.0234	0.0220	0.0235	250000	231.2	6.1	-0.2
2.1	8	0.55	0.0234	0.0219	0.0235	250000	223.2	6.6	-0.3
2.1	8	0.50	0.0234	0.0215	0.0235	250000	215.2	8.0	-0.3
2.1	8	0.65	0.0234	0.0221	0.0234	250000	239.2	5.4	-0.2
2.1	8	0.70	0.0234	0.0223	0.0234	250000	247.3	4.7	-0.1
2.1	8	0.45	0.0234	0.0212	0.0234	250000	207.2	9.3	-0.4
2.3	7	0.70	0.0219	0.0203	0.0220	250000	243.8	7.3	-0.3
2.3	7	0.65	0.0219	0.0201	0.0220	250000	236.3	8.3	-0.3

Izabrani parametri su: broj namotaja = 8, unutrašnji poluprečnik kaleda = 2.1 cm, razmak između namotaja = 0.6 cm, debljina provodnika = 0.5 cm. Bitan parametar pri odabiru konfiguracije kaleda bila je i potrebna jačina struje za izračunato polje. Težili smo da ona bude što manja. Ispod nje je fotografija gotovog kaleda (slika 2.1.5). Na slici 2.1.6 prikazana je simulacija polja koje stvara izabrana konfiguracija kaleda. Izmerena induktivnost dobijenog kaleda na 100 kHz je 1.8  $\mu$ H.

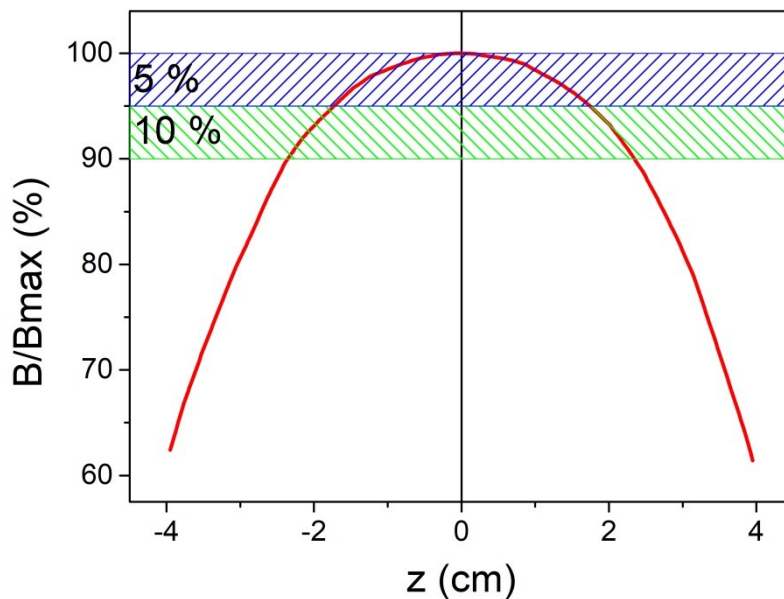


**Slika 2.1.5** Fotografija konstruisanog kaleda.



Slika 2.1.6 Simulacija polja koje stvara izabrani kalem.

Numerički izračunata promena polja duž ose kalema može se videti na slici 2.1.7. U sredini kalema postoji oblast od 3 cm u kojoj polje ne opada više od 5%, dok unutar oblasti veće od 4 cm ne opada više od 10%, što znači da se očekuje dobra homogenost u radnoj oblasti kalema.



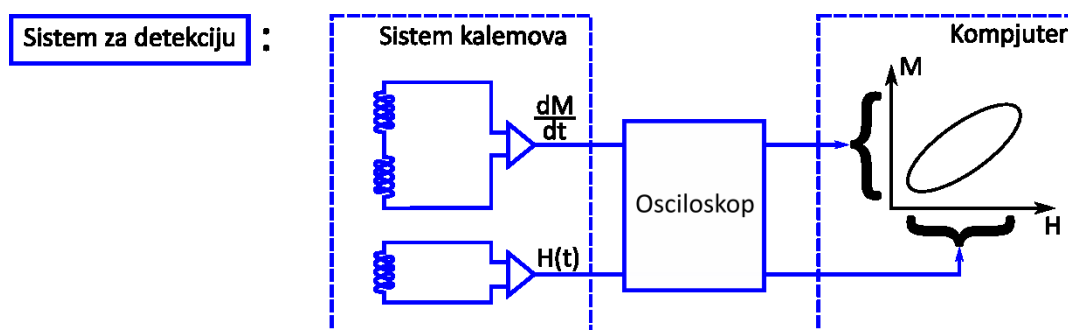
Slika 2.1.7 Promena polja duž z-ose glavnog kalema. Osenčene su oblasti unutar kojih polje varira manje od 5%, odnosno manje od 10%.

### Sistem kondenzatora

Drugi bitan deo rezonantnog LC kola je sistem kondenzatora. Promenom vrednosti kondenzatora dobijaju se različite rezonantne frekvencije. Da bi se olakšalo biranje različitih frekvencija napravljen je sistem od 6 različitih kondenzatora koji mogu da se po izboru međusobno vežu paralelno i tako daju nove vrednosti kapaciteta. Vrednosti kapaciteta kondenzatora su 170  $\mu\text{F}$ , 200  $\mu\text{F}$ , 400  $\mu\text{F}$ , 800  $\mu\text{F}$ , 1500  $\mu\text{F}$  i 3000  $\mu\text{F}$ . Pomoću mikrokontrolera i 6 sklopki napravljen je birač frekvencija koji uključivanjem različitih kombinacija sklopki vezuje u LC kolo različite kombinacije kondenzatora. Od svih mogućih kombinacija izabrano je 41 koje daju različite frekvencije u opsegu od 50 do 300 kHz (Prilog 3).

### Sistem za detekciju

Sistem za detekciju obuhvata detekcione kalemove u kojima se indukuje elektromotorna sila, osciloskop za merenje i snimanje signala (Siglent SDS2000X) i računar sa softverom za obradu signala i izračunavanje toplotnih gubitaka (slika 2.1.8).



Slika 2.1.8 Šematski prikaz glavnih delova sistema za detekciju.

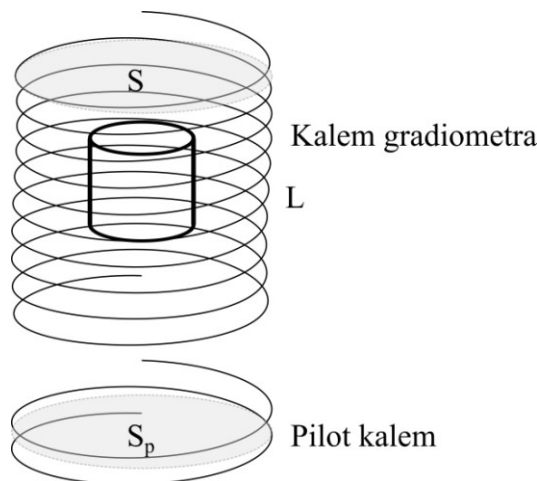
### Detekcioni kalemovi

Po uzoru na postojeće magnetometre, detekcioni kalem je napravljen kao gradiometar prve vrste [86]–[88]. Sastoji se od dva suprotno motana kalema vezana u red. Ovakvom konfiguracijom se postiže skoro potpuno poništavanje napona indukovanih spoljašnjim AC poljem. Pored gradiometra, u neposrednoj blizini je namotan još jedan kalem, pilot, koji služi za merenje polja unutar kalema.



Slika 2.1.9 Fotografija detekcionog kalema.

Na slici 2.1.9 je prikazan sistem detekcionih kalema. Jasno se vide dva kalema, svaki sa po 17+2 namotaja. Po 17 namotaja iz svakog kalema ulaze u sastav gradiometra, 2 namotaja iz donjeg kalema služe za merenje polja (pilot kalem), dok su dva namotaja iz gornjeg kalema „slepo“ vezana i namotani su radi simetrije. Spoljašnji poluprečnik detekcionih kalemova je 14.5 mm, dok im je dužina po 10 mm. Tokom merenja uzorak se postavlja u središte gornjeg kalema gradiometra (slika 2.1.10).



**Slika 2.1.10** Šema detekcionog kalema. Uzorak je predstavljen cilindrom.

Tokom primene spoljašnjeg AC polja sa detekcionog kalema se dobija naponski signal proporcionalan izvodu magnetizacije uzorka,  $dM/dt$ , a sa pilot kalema naponski signal proporcionalan brzini promene polja,  $dH/dt$ :

$$\varepsilon_p = -\frac{d\phi}{dt} = -\mu_0 N_p S_p \frac{dH}{dt}, \quad (2.1.13)$$

gde su  $S_p$  i  $N_p$  površina i broj namotaja pilot kalema. Integracijom signala sa pilot kalema dobija se vremenska zavisnost polja unutar kalema:

$$H(t) = -\frac{1}{\mu_0 N_p S_p} \int_0^t dt' \varepsilon_p(t'). \quad (2.1.14)$$

Kada bi uzorak potpuno popunjavao jedan kalem gradiometra sve linije sila bi prolazile kroz kalem i indukovana elektromotorna sila bi se jednostavno računala iz zakona indukcije,  $\varepsilon = -N \frac{d\phi}{dt}$ , gde je  $\phi$  fluks magnetnog polja kroz jedan namotaj kalema, a  $N$  broj namotaja u kalemu. Polje unutar uzorka je  $B = \mu_0(M + H)$ , a fluks  $\phi = BS = \mu_0 S(M + H)$ . Pošto se detekcioni kalem sastoji od dva istovetna kalema namotana suprotno, smatramo da se elektromotorne sile koje potiču od spoljašnjeg polja  $H$  poništavaju pa možemo posmatrati samo fluks usled magnetizacije uzorka,  $\phi = \mu_0 SM$ . Konačno se za elektromotornu silu u slučaju da uzorak potpuno popunjava kalem dobija:

$$\varepsilon = -\mu_0 SN \frac{dM}{dt} = -\frac{\mu_0 SN}{V} \frac{d\mu}{dt} = -\frac{\mu_0 N}{L} \frac{d\mu}{dt}, \quad (2.1.15)$$

gde je  $\mu$  magnetni moment, a  $L$  i  $V$  dužina i zapremina cilindričnog uzorka.

Kod realnih sistema uzorak ne popunjava ceo detekcioni kalem. Neke od magnetnih linija sile koje potiču od uzorka se zatvaraju u prostoru između uzorka i detekcionog kalema i samim tim ne učestvuju u stvaranju elektromotorne sile u kalemu. Izraz za indukovani napon se u tom slučaju može napisati kao:

$$\varepsilon = -\frac{1}{\alpha} \frac{\mu_0 N}{L} \frac{d\mu}{dt}, \quad (2.1.16)$$

gde je  $\alpha$  kalibraciona konstanta koja zavisi od geometrijskih parametara uzorka i kalema.

Jedan od načina nalaženja faktora  $\alpha$  je zamenom uzorka kalibracionim kalemom istih dimenzija. Propuštanjem struje kroz kalibracioni kalem nastaje magnetni dipol poznatog momenta. Kalem se može povezati redno sa glavnim kalemom koji proizvodi magnetno polje. Tako se obezbeđuje da je magnetno polje kalibracionog kalema u fazi sa spoljašnjim magnetnim poljem. U slučaju da to nije moguće, kalibracioni kalem se može kratko spojiti, čime se obezbeđuje proticanje indukovane struje kroz njega. U oba slučaja potrebno je izmeriti jačinu struje koja teče kroz kalem. Vrednost magnetnog momenta kalema površine  $S_{cal}$  sa brojem namotaja  $N_{cal}$  kroz koji teče struja jačine  $I$  je  $m = N_{cal} I S_{cal}$ . Elektromotorna sila koja nastaje u detekcionom kalemu usled promene  $m$  je:

$$\varepsilon = -\frac{1}{\alpha} \frac{\mu_0 N}{L} N_{cal} S_{cal} \frac{dI}{dt}, \quad (2.1.17)$$

Na osnovu izraza (2.1.17) vidimo da se kalibracioni faktor  $\alpha$  može odrediti merenjem napona  $\varepsilon$  na detekcionom kalemu nastalom usled proticanja struje jačine  $I$  kroz kalibracioni kalem.

S druge strane, kalibracioni faktor se teorijski može odrediti ukoliko je poznata međusobna induktivnost između kalibracionog i detekcionog kalema. Međusobna induktivnost dva kola se definiše kao fluks  $\phi_{12}$  kroz kolo 1 koji je izazvan jediničnom strujom kroz kolo 2 [81], [89]:

$$M_{12} = \iint \vec{B}_2 \cdot d\vec{S}_1 = \oint \vec{A}_2 \cdot d\vec{l}_1, \quad (2.1.18)$$

gde je  $\vec{A}_2$  vektorski potencijal magnetnog polja nastalog usled struje u kolu 2 koji je definisan formulom  $\vec{B}_2 = \nabla \times \vec{A}_2$ . Vektorski potencijal zadovoljava Poasonovu jednačinu i može se izračunati kao  $\vec{A}_2 = \frac{\mu_0 I_2}{4\pi} \oint \frac{d\vec{l}_2}{r}$ . Odavde sledi da za međusobnu indukciju važi:

$$M_{12} = \frac{\mu_0}{4\pi} \oint \oint \frac{d\vec{l}_2 \cdot d\vec{l}_1}{r} = M_{21}. \quad (2.1.19)$$

Ukoliko kroz kolo 2 teče struja  $I_2$ , fluks kroz kolo 1 će biti:

$$\phi_{12} = M_{12} I_2, \quad (2.1.20)$$

a indukovana elektromotorna sila u kolu 1 je:

$$\varepsilon_1 = -M_{12} \frac{dI_2}{dt}. \quad (2.1.21)$$

Poređenjem izraza (2.1.17) i (2.1.21) vidimo da važi:

$$M_{12} = -\frac{1}{\alpha} \frac{\mu_0 N}{L} N_{cal} S_{cal}, \quad (2.1.22)$$

odakle se, ako je poznato  $M_{12}$ , može izračunati kalibracioni faktor  $\alpha$ .

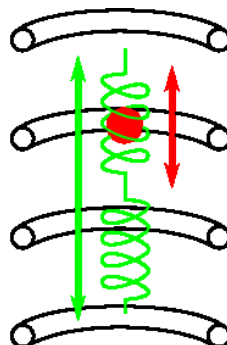
Faktor  $M_{12}$  zavisi samo od geometrijskih parametara oba kalema.

### ***Sistem za pozicioniranje***

Sistem za pozicioniranje se sastoji od dva nezavisna step-motora sa pripadajućim drajverima i kontrolerom. Uloga jednog motora je da postavi detekcioni kalem u oblast homogenog magnetnog

polja unutar glavnog kalema (slika 2.1.10, zelena strelica). U ovom položaju signal na krajevima praznog detekcionog kalema je minimalan. Drugi motor pokreće nosač uzorka unutar detekcionog kalema radi pozicioniranja uzorka u središte gornjeg kalema detekcionog sistema (slika 2.1.11, crvena strelica). U ovom položaju signal sa detekcionog kalema je maksimalan.

**Sistem za pozicioniranje :**

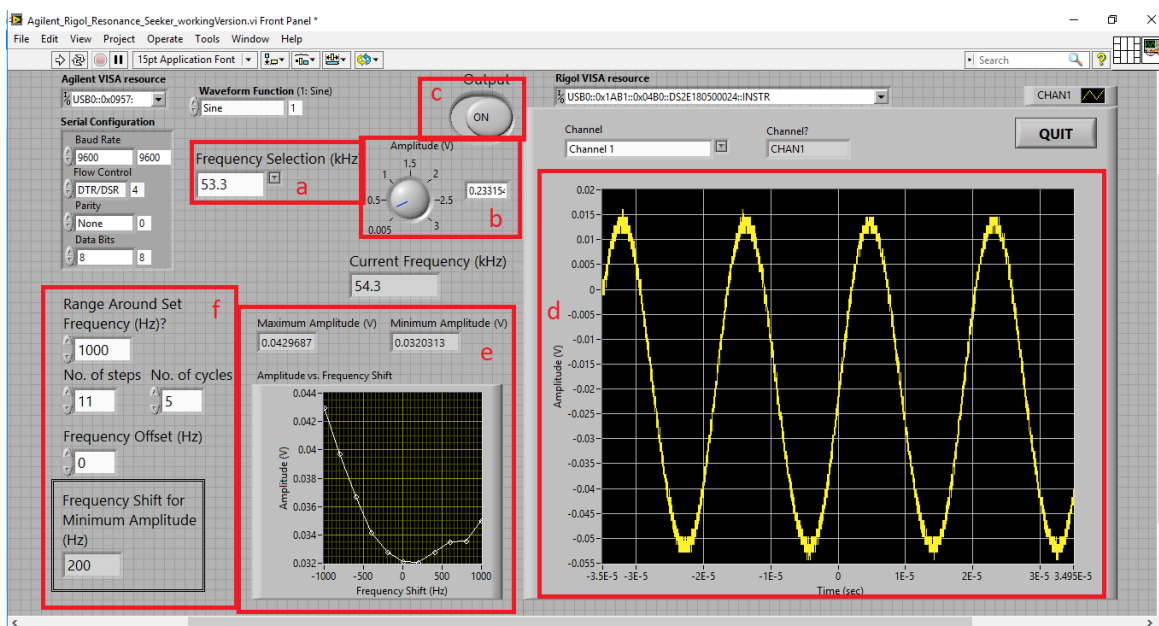


**Slika 2.1.11** Šematski prikaz pozicioniranja uzorka i detekcionog kalema unutar glavnog kalema.

Kontrola motora se vrši preko komandne table spojene sa mikrokontrolerom (Arduino Nano). Mikrokontroler poseduje opciju snimanja položaja motora u EEPROM memoriju, tako da se merenje može nastaviti pod istim geometrijskim uslovima kao i merenje pre gašenja uređaja.

## 2.1.2 Obrada signala i izračunavanje toplotnih gubitaka

Za kontrolu aparature i akviziciju i snimanje signala korišćen je računar sa LabVIEW softverom. Preko USB veze sa računarom su povezani signal generator, koji na ulaz pojačavača snage šalje sinusoidalni signal željene frekvencije i amplitude, kao i osciloskop koji meri napone na detekcionom i pilot kalemu i može da ih snimi u memoriju računara. U programu LabView je napravljen grafički interfejs pomoću koga mogu da se kontrolišu i signal generator i osciloskop. Nakon povezivanja softvera sa uređajima, korisnik iz liste rezonantnih frekvencija bira željenu frekvenciju (slika 2.1.12a), a zatim određuje amplitudu signala (slika 2.1.12b). Pritiskom na dugme ON (slika 2.1.11c) uključuje se izlaz signal generatora. Na desnom delu ekrana vidi se naponski signal koji osciloskop meri na krajevima detekcionog kalema (slika 2.1.11d).



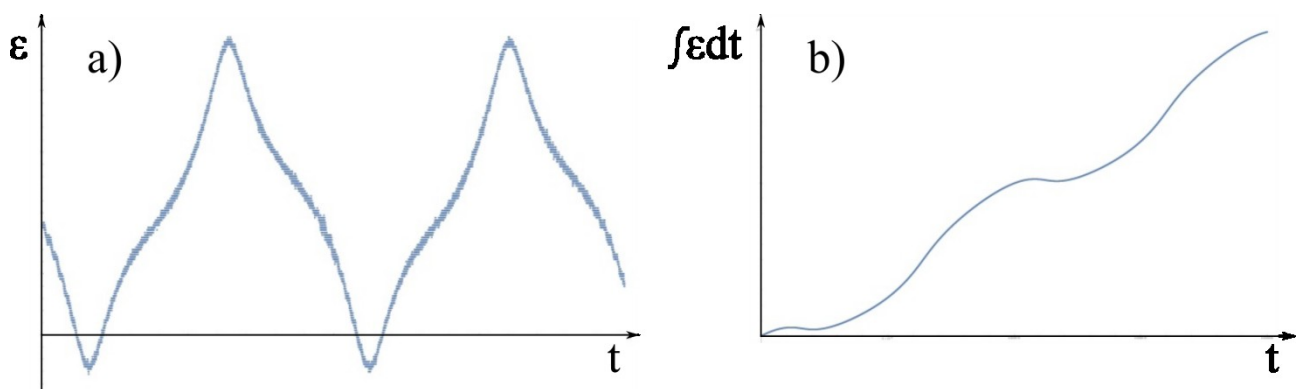
**Slika 2.1.12** Prikaz interfejsa u programu LabView za kontrolu magnetometra.

U softveru je dodata i mogućnost praćenja jačine struje koja ulazi u LC kolo (slika 2.1.11e). Za ove potrebe treba povezati strujnu sondu na poseban kanal osciloskopa. Jačina struje na ulazu u LC kolo



daje informaciju da li frekvencija ulaznog signala odgovara rezonantnoj frekvenciji LC kola. Struja je najmanja kada se frekvencije podudaraju. Nakon dužeg rada uređaja dolazi do zagrevanja kondenzatora LC kola, što dovodi do promene njihovog kapaciteta i do promene rezonantne frekvencije. Usled ovoga raste struja koju vuče LC kolo iz pojačavača što može biti opasno za njegove elektronske komponente. Praćenje jačine struje na ulazu LC kola daje nam informaciju da li je došlo do promene rezonantne frekvencije i omogućava nam da korigujemo frekvenciju ulaznog signala kako bismo opet postigli najmanju ulaznu struju (slika 2.1.11f).

Osciloskop zapisuje podatke o naponskom signalu na krajevima detekcionog i pilot kalema u obliku .csv tabele u memoriju kompjutera. Primer jednog snimljenog signala sa detekcionog kalema može se videti na slici 2.1.13a. Kako je napon proporcionalan izvodu magnetizacije, naredni korak je integracija dobijenog signala po vremenu. Međutim, sa slike vidimo da snimljeni signal mora biti prilagođen pre integracije, jer će prisutno smaknuće signala po y-osi proizvesti linearno pomeranje integrisanog signala – drugim rečima, dobijeni signal će biti jednak zbiru traženog periodičnog signala,  $M(t)$ , i prave sa nagibom jednakim smaknuću izmerenog signala (slika 2.1.13b).



**Slika 2.1.13** a) „Sirov“ signal snimljen pri frekvenciji polja od 103 kHz; b) integraljen „sirov“ signal

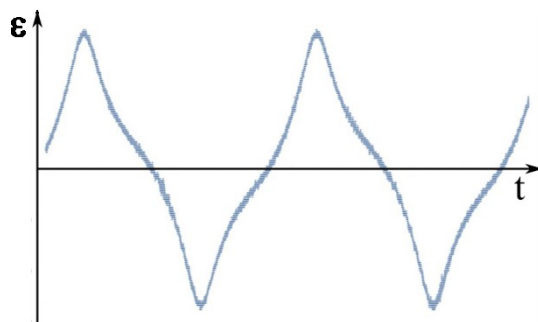
U rekonstruisanim histerezisima se linearni pomeraj signala ispoljava kao nezatvoreni histerezis. Ovaj problem smo otklonili korišćenjem „šetajućeg usrednjavanja“ (*moving average*). Šetajuće usrednjavanje je procedura kojom se svaka tačka  $a_i$  signala menja srednjom vrednošću  $b_m$  tačaka koje se nalaze u izabranoj okolini (prozoru) oko posmatrane tačke – ovo je ekvivalentno *low pass* filtriranju:

$$b_m = \frac{1}{2N} \sum_{i=m-N}^{m+N} a_i, \quad (2.1.23)$$

gde je  $2N$  opseg izabranog prozora za usrednjavanje. *Cut off* frekvencija ovakvog filtera zavisi od veličine izabranog prozora. U našem slučaju smo za veličinu prozora izabrali jedan period oscilacije spoljašnjeg polja. U idealnom slučaju srednja vrednost periodičnog signala tokom jednog perioda bi trebalo da je nula. Svaka druga vrednost je greška i otklanjamo je njenim oduzimanjem od originalnog signala (slika 2.1.14):

$$s_m = a_m - b_m. \quad (2.1.24)$$

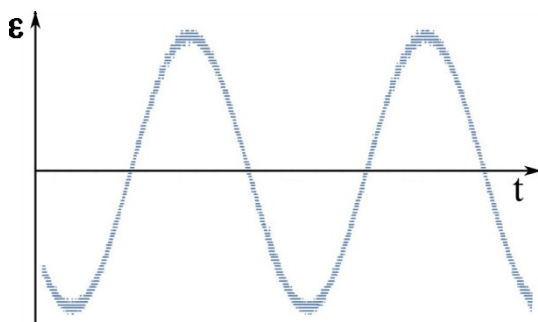
Na ovaj način smo u stvari obavili proceduru otklanjanja sporih oscilacija iz signala (*high pass filtering*).



Slika 2.1.14 Signal sa detekcionog kalema posle primene šetajućeg usrednjavanja

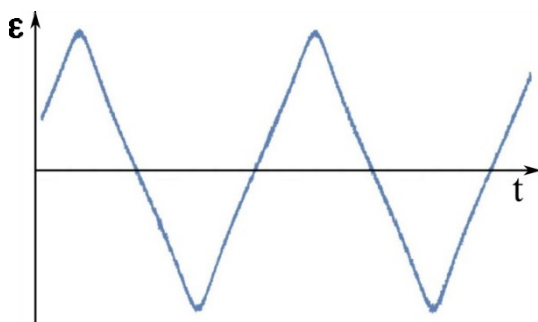
### Nulovanje rezultata

Detekcioni kalem ima konfiguraciju gradiometra prve vrste – dva suprotno namotana kalemata vezana u red. U idealnom slučaju kada se detekcioni kalem nalazi u spoljašnjem AC polju naponi indukovani u njegova dva kalemata se potpuno poništavaju i na krajevima detekcionog kalema daju nulu. U realnosti dva kalemata koja čine detekcioni sistem nisu identična i u spoljašnjem AC polju na krajevima detekcionog kalema se očitava mali nenulti napon (slika 2.1.15).



Slika 2.1.15 Signal izmeren na praznom detekcionom kalemu kada se primeni AC polje.

Zbog ovog razloga je procedura merenja podeljena u dva koraka – merenje praznog kalema u polju i merenje kalema sa uzorkom u polju. Rezultat merenja praznog kalema oduzima se od rezultata merenja kada je u kalemu prisutan uzorak kako bi se otklonio uticaj nesavršenosti kalema (slika 2.1.16).



Slika 2.1.16 Signal koji potiče od uzorka, nakon filtriranja i oduzimanja signala praznog kalema.

Posle opisane obrade „sirovog“ signala može da se izvrši njegovo integraljenje kako bi se dobile zavisnosti  $M(t)$  i  $B(t)$ . Integracija je vršena numerički, korišćenjem trapezoidnog pravila za integraciju izraza 2.1.15:

$$M(t) = -\frac{L}{\mu_0 N} \int_0^t \varepsilon_{det}(t') dt' = -\frac{L}{\mu_0 N} \sum_{i=0}^{i\Delta t=t} \Delta t \frac{\varepsilon_{det}(t_i) + \varepsilon_{det}(t_i + \Delta t)}{2}, \quad (2.1.25)$$

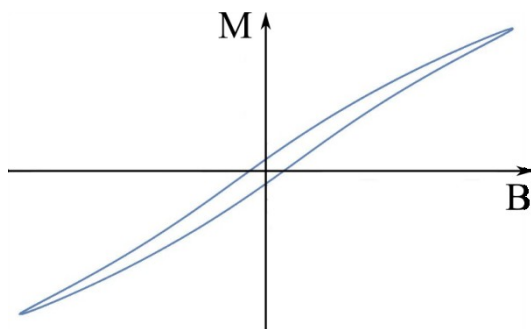
gde je  $\Delta t$  interval između merenja (u našem slučaju  $\Delta t=10^{-9}$  s),  $N$  broj namotaja detekcionog kalema,  $L$  dužina uzorka, a  $\varepsilon_{det}$  vrednost signala sa detekcionog kalema. Na sličan način se izračunava zavisnost  $B(t)$ , korišćenjem izraza 2.1.14:

$$B(t) = \mu_0 H(t) = -\frac{1}{n\pi r^2} \int_0^t \varepsilon_{pilot}(t') dt' = -\frac{1}{n\pi r^2} \sum_{i=0}^{i\Delta t=t} \Delta t \frac{\varepsilon_{pilot}(t_i) + \varepsilon_{pilot}(t_i + \Delta t)}{2}, \quad (2.1.26)$$

gde je  $r$  poluprečnik pilot kalema,  $n$  broj namotaja, a  $\varepsilon_{pilot}$  vrednost signala sa pilot kalema.

Korišćenje trapezoidnog pravila za integraciju je opravdano velikim brojem tačaka snimljenih po periodu. U slučaju najveće korišćene frekvencije od 288 kHz, broj snimljenih tačaka po periodu je 3472, dok je za niže frekvencije taj broj proporcionalno veći. Korišćenje linearne funkcije za aproksimaciju vrednosti između merenih tačaka uvodi neznatnu grešku u račun, ali višestruko ubrzava proces izračunavanja.

Pošto su  $M(t)$  i  $B(t)$  vremenski usklađeni, histerezis se lako rekonstruiše eliminacijom vremena u cilju dobijanja zavisnosti  $M(B)$  (slika 2.1.17).



**Slika 2.1.17** Rekonstruisani histerezis ponašanja magnetizacije uzorka u primenjenom AC polju.

Konačno, rad spoljašnjeg AC polja tokom jednog perioda oscilacije polja jednak je površini unutar histerezisa,  $A = \oint M dB$ . Množenjem ove vrednosti sa frekvencijom spoljašnjeg polja dobijamo vrednost toplotnih gubitaka unutar uzorka,  $P = fA$ . Toplotni gubici su ekvivalentni snazi, pa se izražavaju u vatima (W).

U našem slučaju se izračunavanje površine svodi na:

$$A = \sum_i \frac{1}{2} (M_i + M_{i+1}) (B_{i+1} - B_i), \quad (2.1.27)$$

gde je  $M_i$  izmerena vrednost magnetizacije pri polju  $B_i$ .

### **Automatizovana softverska obrada signala**

Prvobitno je softver za obradu signala bio napisan u matematičkom paketu Matematika (Mathematica). Matematika je interaktivna i veoma pogodna za isprobavanje različitih pristupa. Rezultati svakog međukoraka mogu lako da se provere korišćenjem raznih dostupnih grafičkih i analitičkih alata. Konačan zapis u Matematici je postupan i pregledan i kao takav je idealan za demonstraciju računanja toplotnih gubitaka. Negativne strane su relativna sporost izračunavanja – Matematici treba nekoliko minuta po merenju, kao i činjenica da korisnik mora da poseduje ovaj softverski paket. Kako je planirano da magnetometar bude kompletan i nezavisan uređaj, bilo je potrebno napisati protokol za izračunavanje gubitaka u programskom jeziku koji će posle lako moći da se ugradi u kontrolnu jedinicu magnetometra. Iz ovih razloga je konačan postupak izračunavanja toplotnih gubitaka napisan i u jeziku C#. Za ovu svrhu je korišćen Visual Studio zbog jednostavnosti pravljenja grafičkog okruženja (GUI). Time je vreme izračunavanja skraćeno na nekoliko sekundi po merenju i dobijena je nezavisna aplikacija. Detalji o napisanim programima dati su u Prilogu 4.

## 2.2 Kalorimetrija – osnove merenja

Magnetne čestice se u promenljivom magnetnom polju ponašaju kao izvori toplote što uzrokuje promenu temperature sistema. Merenjem vremenske zavisnosti temperature sistema mogu se odrediti toplotni gubici magnetnih nanočestica. U adijabatskim uslovima za promenu temperature sistema važi relacija

$$C \frac{dT}{dt} = P, \quad (2.2.1)$$

gde je  $C$  toplotni koeficijent uzorka, a  $P$  toplotna snaga (gubici) koju magnetne čestice izrače [90]–[92]. Temperatura sistema se u ovom slučaju linearno menja sa vremenom,

$$T = \int \frac{P}{C} dt = T_0 + \frac{P}{C} t. \quad (2.2.2)$$

Nagib temperaturske krive  $\Delta T/\Delta t$  samim tim neposredno određuje toplotne gubitke  $P$  materijala. U realnom eksperimentu, pored toga što toplotni gubici zavise od temperature,  $P \equiv P(T)$ , dolazi i do razmene toplote između uzorka i okoline i temperaturska kriva odstupa od linearnosti [93], [94]. Što je veća razlika između temperature uzorka i okoline to više energije uzorak predaje okolini te temperaturska kriva nakon nekog vremena teži saturaciji – koliko energije magnetne čestice apsorbuju u magnetnom polju i otpuste u vidu toplote, toliko energije uzorak preda okolini.

U opštem slučaju ponašanje sistema može se opisati jednačinom:

$$C \frac{dT}{dt} = P(T) - W(T), \quad (2.2.3)$$

gde su  $P(T)$  toplotni gubici magnetnih čestica, a  $W(T)$  energija razmenjena sa okolinom [94], [95]. Oba člana na desnoj strani jednačine su zavisna od temperature sistema. Temperaturska zavisnost toplotnih gubitaka je određena vrstom mehanizma odgovornog za pojavu gubitaka, dok  $W(T)$  zavisi od načina razmene energije – kondukcijom, konvekcijom i zračenjem. Najčešće su sva tri oblika razmene toplote, u većoj ili manjoj meri, prisutna istovremeno. Pored toga, ukoliko se uzorak nalazi blizu faznog prelaza, tačke topljenja ili isparavanja, sva proizvedena toplota se troši na savlađivanje latentne toplote sistema što izaziva dodatnu nelinearnost u temperaturskoj krivoj.

Ako se vratimo formuli (2.4.3), potrebno je odrediti član  $P(T)$ . Poznajući  $P$ , specifični toplotni gubici (*specific loss power* – SLP, ili *specific absorption rate* - SAR) dobijaju se deljenjem  $P$  sa masom nanočestica  $SLP = P(T)/m_{\text{čestica}}$ . Kako je faktor  $W(T)$  u jednačini (2.4.3) generalno nepoznat, razrađene su brojne aproksimativne metode određivanja SLP-a [94], [96]–[98]. Na početku će biti opisane metode koje ne uvode popravku na razmenu toplote sa okolinom, a zatim i složenije metode koje pokušavaju da uračunaju efekte razmene toplote. Uopšteno, prva grupa metoda analizira samo temperatursku krivu grejanja, dok druga grupa u analizu uključuju i krivu hlađenja nakon isključivanja magnetnog polja u eksperimentu.

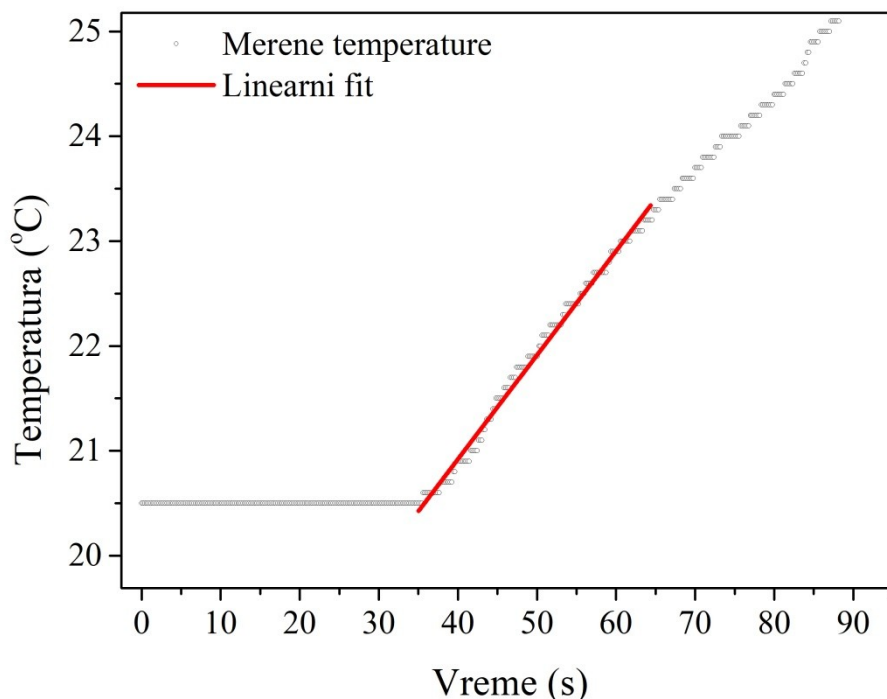
### 2.2.1 Metode računanja specifičnih toplotnih gubitaka na osnovu izmerenih temperaturskih krivih

#### *Metod početnog nagiba*

Najjednostavniji i najrašireniji metod svodi se na određivanje tangente temperaturske krive na samom početku delovanja spoljašnjeg magnetnog polja [97], [98]. Pretpostavlja se da je razmena toplote sa okolinom u tim trenucima zanemarljiva, jer je razlika između temperature uzorka i okoline neznatna. Tada važi:

$$SLP = \frac{c}{m} \left( \frac{dT}{dt} \right)_0, \quad (2.2.4)$$

gde je  $\left( \frac{dT}{dt} \right)_0$  nagib tangente u početnom trenutku. Prvi problem koji se ovde javlja je određivanje početnog trenutka. Usled inercije samog sistema, trenutak kada temperatura uzorka počinje da se menja uvek kasni za trenutkom uspostavljanja spoljašnjeg AC polja. Takođe, ostaje pitanje kako odrediti tangentu u jednoj izmerenoj tački. Velik deo autora tangentu zamenjuje linearnim fitom temperaturske krive u kratkom vremenskom intervalu na početku merenja (slika 2.2.1) [94], [97].



**Slika 2.2.1** Određivanje početnog nagiba temperaturske krive.

Najčešće se uzima u obzir prvih 20 do 30 sekundi. Ovaj metod daje potcenjenu vrednost SLP-a jer se uvek dobije manji nagib  $\frac{\Delta T}{\Delta t}$  nego u slučaju tangente. Drugi način, nešto ređe korišćen, je da se kriva grejanja fituje polinomom višeg reda i da se SLP odredi pomoću izvoda dobijene funkcije po vremenu u početnom trenutku. Glavni nedostatak ovog pristupa je da je izvod polinoma jako osetljiv na ponašanje polinoma u okolini početnog trenutka pa može doći do javljanja velikih grešaka.

### ***Boks-Lukas metod***

Kod razređenih ferrofluida, gde promena temperature uzorka ne prelazi desetak stepeni, ili kod kratkih merenja, može se smatrati da su mehanizmi koji dovode do oslobađanja toplote temperaturski nezavisni i da razmena toplote sa okolinom linearno zavisi od  $\Delta T = T - T_0$ , gde je  $T_0$  temperatura okoline [97], [99]. Tada diferencijalna jednačina koja opisuje promenu temperature uzorka (2.2.3) može da se zapiše kao:

$$C \frac{dT}{dt} = P - L(T - T_0), \quad (2.2.5)$$

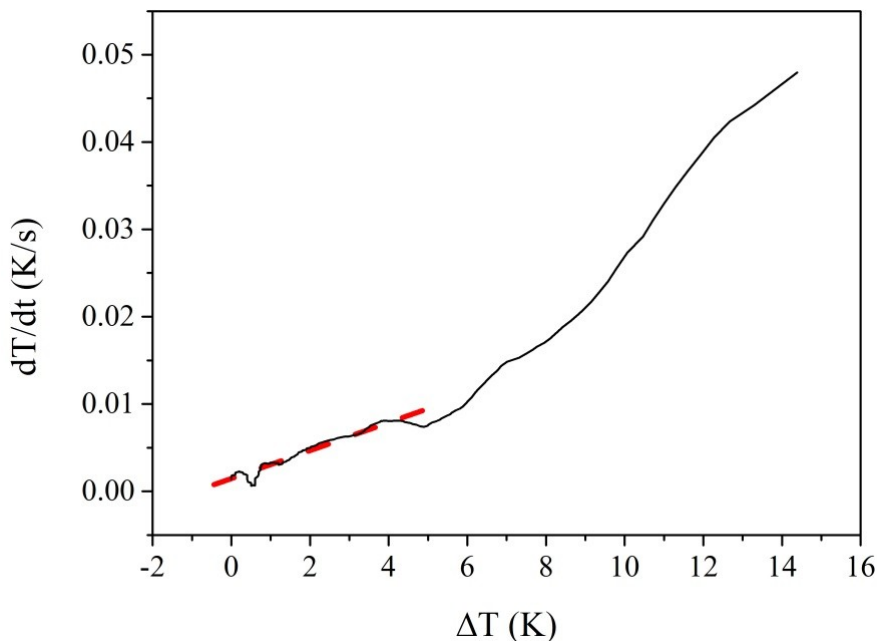
gde je  $L$  konstanta proporcionalnosti. Kao rešenje dobija se jednačina u literaturi poznata kao Boks-Lukas jednačina:

$$T = T_0 + \frac{P}{L} \left(1 - e^{-\frac{L}{C}t}\right). \quad (2.2.6)$$

Fitovanjem ove funkcije na merenu temperatursku krivu dobijaju se parametri  $P$ ,  $L$  i  $C$ . Pomoću parametra  $P$  se potom može izračunati SLP. Oblast važenja Boks-Lukas metode određuje se iz temperaturske krive hlađenja. Tokom hlađenja čestice više nisu izvori toplote pa je promena temperature opisana jednačinom:

$$C \frac{dT}{dt} = -L\Delta T. \quad (2.2.7)$$

Ukoliko se grafički prikaže zavisnost  $\frac{dT}{dt}$  od  $\Delta T$ , raspon temperatura u kojem važi pretpostavka o linearnoj zavisnosti toplote predane okolini od temperature, ujedno je i oblast u kojoj je ovaj metod validan (slika 2.2.2).



**Slika 2.2.2** Oblast linearne zavisnosti brzine promene temperature.

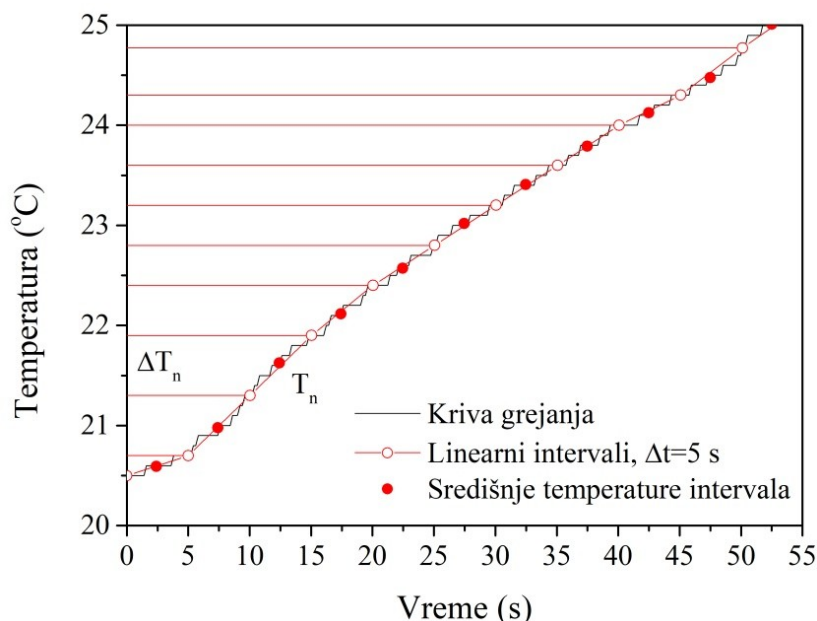
Na osnovu konkretnog primera prikazanog na slici 2.2.2 vidi se osnovni nedostatak metode – oblast važenja nije uvek očigledna. Numeričko diferenciranje rezultata merenja usled prisutnog šuma daje krivu sa skokovitim promenama. Često se podaci moraju korigovati pre primene diferenciranja. Takođe, oblast važenja je generalno do 4-5 stepeni iznad sobne temperature. Ostatak temperaturske krive na višim temperaturama se ne koristi. Konačno, kod većine merenja na komercijalnom uređaju DM100, usled velikog broja merenja po sekundi, pre samog diferenciranja podatke treba prorediti kako bi se otklonile uzastopne tačke kod kojih je izmerena ista temperatura.

### **Metod korigovanog nagiba**

Slično prethodnom metodu, osnovna pretpostavka ovog metoda je da je razmena toplote sa okolinom linearna funkcija povećanja temperature,  $\Delta T = T - T_0$  [97]. Jednačina (2.4.3) tada poprima oblik:

$$C \frac{dT}{dt} = P(T) - L\Delta T, \quad (2.2.8)$$

Diferenciranjem izmerene krive hlađenja dobija se zavisnost  $\frac{dT}{dt}$  od  $\Delta T$ , odakle se određuje oblast važenja metode, kao i parametar  $L/C$  iz nagiba krive  $\frac{dT}{dt}$ .



**Slika 2.2.3** Određivanje specifičnih toplotnih gubitaka metodom korigovanog nagiba.

Ako aproksimiramo krivu grejanja kao niz od  $N$  linearnih segmenata  $\Delta T_n$  centriranih oko temperatura  $T_n$  (slika 2.2.3), za svaki segment se pomoću jednačine (2.2.8) može izračunati korigovana toplotna snaga:

$$P(T_n) = C \left( \frac{\Delta T}{\Delta t} \right)_n + L \Delta T_n. \quad (2.2.9)$$

Konačno, SLP se dobija usrednjavanjem po svim segmentima,

$$SLP = \frac{1}{N} \sum_n \frac{c \left( \frac{\Delta T}{\Delta t} \right)_n + L \Delta T_n}{m}. \quad (2.2.10)$$

Na ovaj metod se mogu izneti iste zamerke kao i za prethodni – oblast važenja nije uvek lako vidljiva i podaci se moraju prilagoditi pre primene metoda.

### Metod određivanja adijabatske krive grejanja

U najopštijem slučaju promena temperature sa vremenom opisana je jednačinom (2.2.3), gde se smatra da su i specifični toplotni gubici čestica i toplota razmenjena sa okolinom proizvoljne funkcije temperature. Cilj metoda koji ovde razmatramo je rekonstrukcija adijabatske krive grejanja korigovanjem izmerene temperaturske krive  $T(t)$  [100], [101]. Slično metodu korigovanog nagiba, i ovde je potrebno izmeriti i krivu grejanja i krivu hlađenja. Obe krive se fituju polinomom najnižeg reda koji pouzdano opisuje dobijene rezultate. U nekim slučajevima krive se mogu opisati eksponencijalnom funkcijom oblika:

$$T(t) = a e^{-\frac{t}{b}} + c. \quad (2.2.11)$$

Iz dobijenih funkcija grejanja i hlađenja,  $T_H(t)$  i  $T_C(t)$ , diferenciranjem se dobijaju brzine grejanja i hlađenja,

$$V_H(t) = \frac{dT_H}{dt} \quad (2.2.12)$$

$$V_C(t) = \frac{dT_C}{dt}, \text{ respektivno.} \quad (2.2.13)$$

Eliminacijom vremena iz parova funkcija  $T_H(t)$  i  $V_H(t)$ , i  $T_C(t)$  i  $V_C(t)$  dobijaju se brzine grejanja i hlađenja u funkciji temperature,  $V_H(T)$  i  $V_C(T)$ . Adijabatska brzina grejanja  $V_A$  se lako nalazi uviđanjem da važi relacija:

$$V_A(T) = V_H(T) + |V_C(T)|. \quad (2.2.14)$$

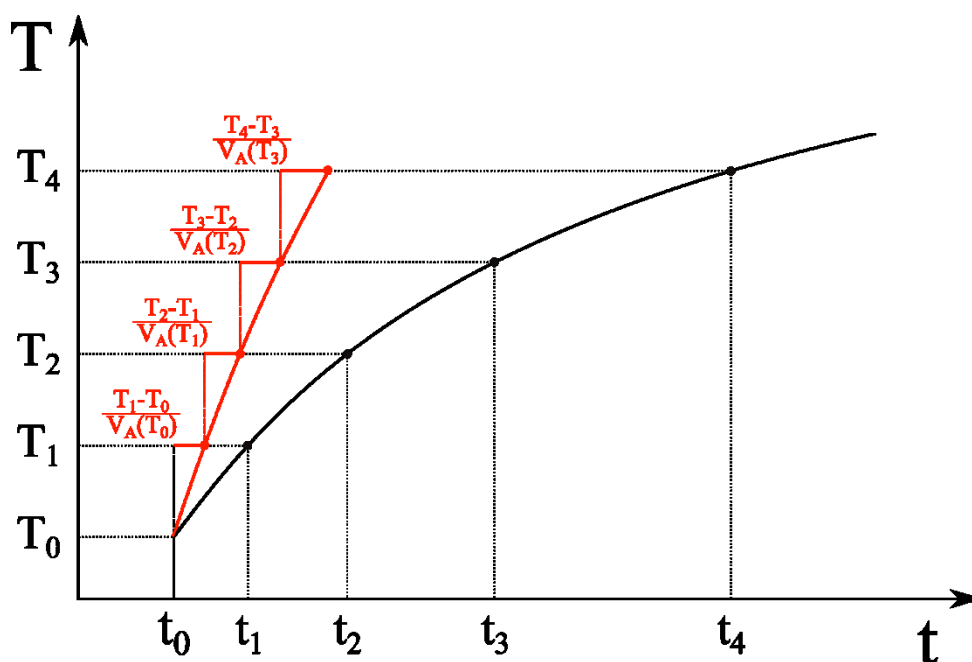
Vreme potrebno da adijabatski sistem promeni temperaturu od  $T_n$  do neke bliske temperature  $T_{n+1}$  jednako je:

$$\Delta t_{n,n+1} = \frac{T_{n+1} - T_n}{V_A(T_n)}. \quad (2.2.15)$$

Ukupno vreme od početnog trenutka do neke proizvoljne temperature  $T_k$  dobija se sumiranjem,

$$t_k(T_k) = \sum_0^k \Delta t_{n,n+1}. \quad (2.2.16)$$

Na ovaj način se dobija tabela vrednosti vremena potrebnih za dostizanje odgovarajućih temperatura. Sada se prostom inverzijom može konstruisati tabela koja opisuje adijabatsku temperatursku krivu grejanja,  $T_H^*(t) = T_k(t_k)$ . Šematski prikaz opisane procedure je prikazan na grafiku 2.2.4.



**Slika 2.2.4** Šematski prikaz rekonstrukcije adijabatske krive grejanja. Crna kriva predstavlja funkciju koja je rezultat fita na izmerene rezultate. Crvena kriva predstavlja korigovanu krivu grejanja.

Za svaki raspon temperatura  $T_{n+1} - T_n$ , vreme potrebno za porast temperature je izračunato koristeći adijabatsku brzinu grejanja  $V_A(T_n)$ . Novodobijene tačke opisuju adijabatsku krivu grejanja. Velika prednost ovako dobijene krive je što se SLP može izračunati i za više temperature. Na taj način moguće je analizirati zavisnost specifičnih toplotnih gubitaka od temperature, odnosno temperaturska zavisnost mehanizama odgovornih za pojavu toplotnih gubitaka.



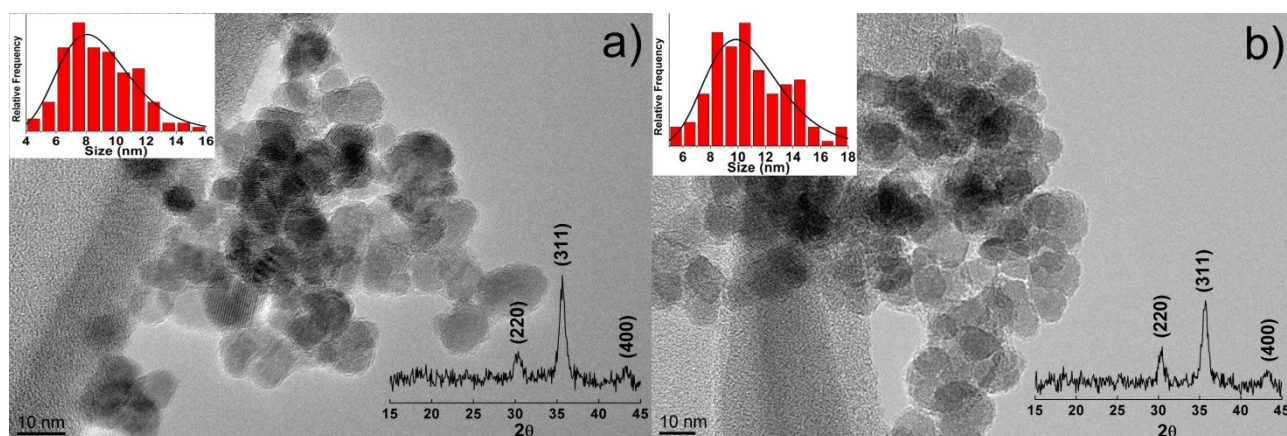
Osnovni nedostatak ove metode je što je ona u suštini numerička. U najvećem broju slučajeva krive grejanja i hlađenja moraju se fitovati polinom petog ili višeg stepena. Jednačine koje opisuju  $T_H(t)$ ,  $V_H(t)$ ,  $T_C(t)$  i  $V_C(t)$  su stoga polinomi četvrtog ili višeg reda te rešavanje sistema jednačina  $T_H(t)$  i  $V_H(t)$ , i  $T_C(t)$  i  $V_C(t)$  zahteva numerički pristup. Čak i u slučaju kada se krive grejanja i hlađenja mogu opisati eksponencijalnim funkcijama, i kada se dobijeni sistem može rešiti analitički, adijabatska kriva grejanja se na kraju rekonstruiše u diskretnim tačkama  $T_k(t_k)$ . Broj tačaka koji opisuje konačnu krivu zavisiće od izabranog broja intervala na koji je podeljena originalna temperaturna kriva. Zbog konačne preciznosti temperaturnih sonde broj intervala ne može biti proizvoljno velik – najmanji temperaturni interval  $T_{n+1} - T_n$  odgovara temperaturnoj rezoluciji sonde. U slučaju komercijalnog uređaja DM100 ova rezolucija iznosi 0.2 K.

## 2.2.2 Eksperimentalni primer – Magnetit obložen PEG surfaktantom

Kao demonstraciju metoda predstavljenih u glavi 1. i 2. ovog rada izložiću rezultate ispitivanja magnetnih osobina i termičkog potencijala ferrofluida na bazi nanočestica magnetita stabilisanih pomoću PEG200 i PEG6000 (PEG – Polyethilen glycol, broj predstavlja broj monomera u polimernom lancu). Detaljan prikaz korišćenih eksperimentalnih metoda i diskusije rezultata može se naći u našem radu [102] i referencama datim unutar njega.

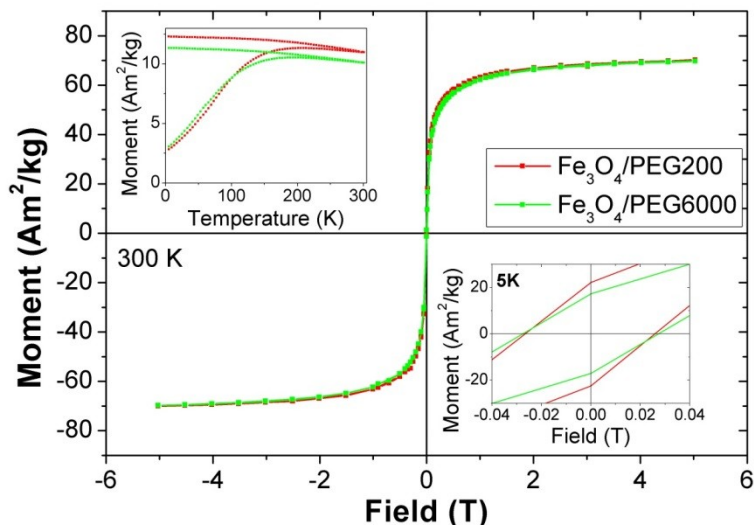
Nanočestice magnetita su pripremljene Masartovom metodom mokre koprecipitacije [103]. Nanočestice nastaju nukleacijom iz rastvora soli gvožđa(II) i gvožđa (III) pri dodavanju baze (25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). PEG200 ili PEG6000 su dodati u rastvor soli pre dodavanja baze, tako da su novonastale čestice brzo nakon stvaranja bivalne obložene surfaktantom, što je spečavalo njihovu aglomeraciju i dalji rast. Nakon sinteze uzorci su centrifugirani i isprani nekoliko puta dejonizovanom vodom i na kraju su dipergovani u vodi. Dobijeni ferrofluidi su nazvani  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}200$  i  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}6000$ .

Analiza TEM slike (2.2.5) je pokazala da se raspodela čestica po veličini može opisati log-normalnom raspodelom (izraz 1.2.50). Fitovanjem funkcije na rezultate brojanja i merenja čestica dobijeno je da je očekivana vrednost veličine čestica u uzorku  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}200$  9(2) nm, dok je u  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}6000$  11(3) nm.



**Slika 2.2.5** TEM slike uzoraka a)  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}200$  i b)  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}6000$ . Slike u levom gornjem uglu predstavljaju rezultat pobrojavanja čestica i fitovanja log-normalne raspodele. Slike u donjem desnom uglu predstavljaju rezultat merenja rendgenske difrakcije.

Magnetna merenja na SQUID magnetometru u DC režimu (slika 2.2.6) pokazala su da oba uzorka na sobnoj temperaturi pokazuju superparamagnetno ponašanje – zanemarljivo koercitivno polje i tendenciju ka saturaciji pri većim poljima.



**Slika 2.2.6** Magnetni histerezis izmeren na 300 K. U levom gornjem uglu je prikazana temperaturna zavisnost magnetizacije pri polju od 0.01 T. U donjem desnom uglu je prikazan uveličan detalj histerezisa izmerenog na 5 K.

Oba uzorka u izmerenoj zavisnosti magnetizacije od temperature pokazuju maksimum oko 200 K, što odgovara srednjoj temperaturi blokiranja pomenutoj u uvodnoj glavi. Širina maksimuma ukazuje na prisustvo distribucije čestica po veličini. Iz ponašanja koercitivnog polja sa temperaturom procenjeno je da konstanta anizotropije  $K$  iznosi  $14.5 \text{ kJ/m}^3$  za uzorak  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG200}$  i  $11.4 \text{ kJ/m}^3$  za uzorak  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG6000}$ .

Toplotna efikasnost ferrofluida je merena pri frekvenciji polja od 580.5 kHz za nekoliko različitih amplituda polja. Iz izmerenih temperaturnih krivih izračunati su toplotni gubici pomoću metode početnog nagiba (poglavlje 2.2.1). Rezultati merenja su prikazani na slici 2.2.7. Napomenimo da teorija linearnog odgovora prikazana u poglavlju 1.3.2 predviđa kvadratnu zavisnost toplotnih gubitaka od amplitude polja (izraz 1.3.22).

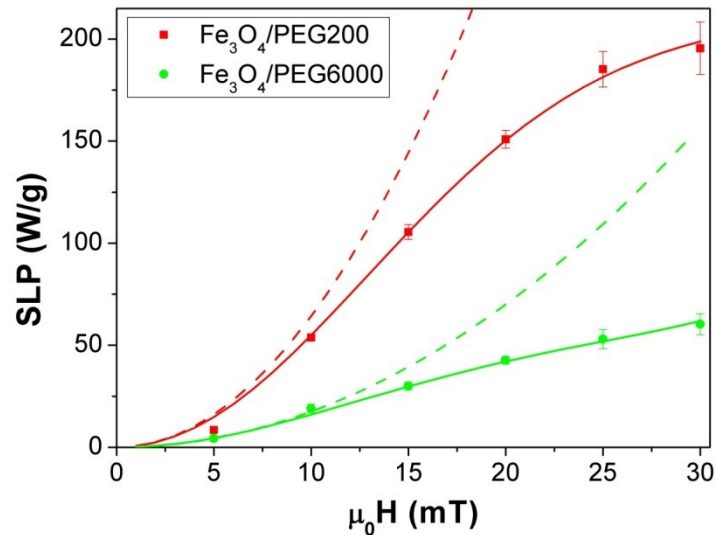
Saturacija vrednosti toplotnih gubitaka sa poljem objašnjena je uvođenjem zavisnosti relaksacionih vremena (izrazi 1.245 i 1.246) od polja po ugledu na rad [104]. Novi izraz za Nelovo relaksaciono vreme je:

$$\frac{1}{\tau_N(H)} = \frac{1}{\tau_0} (1 - h^2) \left\{ (1 + h) \exp \left[ (1 + h^2) \left( \frac{-KV}{k_B T} \right) \right] + (1 - h) \exp \left[ (1 - h^2) \left( \frac{-KV}{k_B T} \right) \right] \right\}, \quad (2.2.17)$$

dok je za Braunovo:

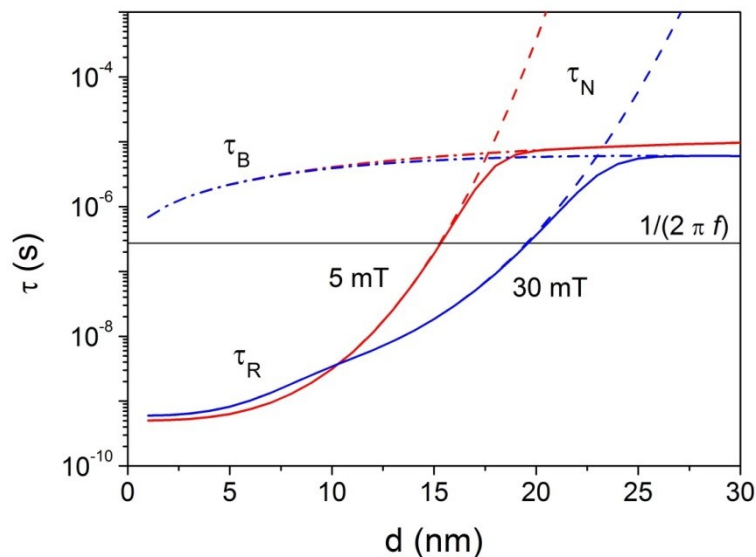
$$\frac{1}{\tau_B(H)} = \tau_B^{-1} \left[ 1 + 0.07 \left( \frac{\mu_0 M_S V H}{k_B T} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (2.2.18)$$

gde je  $h = H/H_K = HM_S/2K$ .



**Slika 2.2.7** Toplotni gubici uzoraka  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG200}$  i  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG6000}$  na frekvenciji od 580.5 kHz pri različitim amplitudama primenjenog AC polja. Tačke predstavljaju izmerene vrednosti, sa pripadajućim eksperimentalnim greškama. Pune linije su rezultati fita izraza (1.3.22) sa relaksacionim vremenima zavisnim od polja. Isprekidane krive predstavljaju rezultate fita kada je isključena zavisnost relaksacionih vremena od polja.

Na slici 2.2.8 je prikazano ponašanje relaksacionih vremena  $\tau_N$  i  $\tau_B$  sa promenom veličine čestica za dve vrednosti polja korišćene u eksperimentu, kao i ponašanje ukupnog relaksacionog vremena  $\tau_R$  u slučaju da oba relaksaciona mehanizma postoje istovremeno. Vidimo da sa povećanjem polja dolazi do skraćivanja relaksacionog vremena, tj. do ubrzavanja relaksacija. Intuitivno ovo možemo shvatiti kao posledicu smanjivanja visine energetske barijere usled povećanja spoljašnjeg polja (slika 1.2.7).



**Slika 2.2.8** Zavisnost relaksacionih vremena uzorka  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG200}$  od veličine čestica. Prikazani su slučajevi kada je polje jednako 5 mT, što odgovara najmanjem polju korišćenom u eksperimentu, i kada je polje jednako 30 mT, što odgovara najvećem polju u eksperimentu. Horizontalna linija odgovara relaksacionom vremenu koje bi se poklapalo sa periodom primenjenog spoljašnjeg polja.

Kako ovo utiče na toplotne gubitke? Teorija linearnog odgovora predviđa veoma strogu vezu između relaksacionog vremena sistema i njegove toplotne efikasnosti pri nekoj frekvenciji spoljašnjeg AC polja. Optimalno, vrednost relaksacionog vremena bi trebalo da se poklapa sa periodom promene spoljašnjeg polja. U suprotnom dobiće se znatno manje vrednosti toplotnih gubitaka. U našem slučaju, usled povećanja amplitude polja dolazi do pomeranja relaksacionog vremena sistema ka nižim vrednostima, do njegovog sve većeg nepoklapanja sa periodom spoljašnjeg polja, i do opadanja toplotne efikasnosti (slika 2.2.7).

## 2.3 Problem kalibracije i poređenja rezultata hipertermije

Kako bi se ilustrovala potreba za kalibracijom magnetne hipertermije u ovom poglavlju predstavljen je deo rezultata RADIOMAG COST akcije u kojoj sam zajedno sa drugim članovima moje matične laboratorije učestvovao [63]. Akcija "Multifunctional Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia and Indirect Radiation Therapy (RADIOMAG)" u okviru COST programa je oformljena sa ciljem da spoji istraživače raznih profila koji se bave različitim aspektima magnetne hipertermije i radioterapije i da rezultate njihovog istraživanja uobličiti tako da budu dostupni i razumljivi medicinskim radnicima. Konačni cilj je bio da se skupi dovoljno saznanja kako bi se pristupilo kliničkim ispitivanjima efekata kombinovane magnetne hipertermije i radioterapije. Tokom osnivanja akcije kao jedan od ciljeva naveden je i "Standardization and coordination of magnetic hyperthermia experiments". Zahtev za standardizacijom hipertermije je prirodna posledica postojanja svesti o osnovnim nedostacima metode koji poređenje rezultata među različitim grupama čine nemogućim. Srž problema su nepostojanje standardnog ferofluida za kalibraciju uređaja i nedostatak usklađenih pravila obrade podataka. Uvođenjem ILP (Intrinsic Loss Parameter) faktora [105], kroz normalizaciju, pokušano je da se ukine uticaj različitih korišćenih frekvencija i polja na rezultate. Ideja je zasnovana na zapažnju da u TLO teorija predviđa da specifični toplotni gubici zavise od proizvoda  $f \cdot H^2$ . Deljenjem eksperimentalno dobijenih gubitaka sa  $f \cdot H^2$  dobio bi se faktor koji ne zavisi od parametara primenjenog polja, već samo od osobina materijala. Nažalost, ILP faktor ima smisla računati samo ako za dato merenje i uzorak važi TLO teorija. Pokazalo se da u velikoj većini slučajeva ovaj uslov nije ispunjen.

### 2.3.1 Rezultati RADIOMAG testiranja

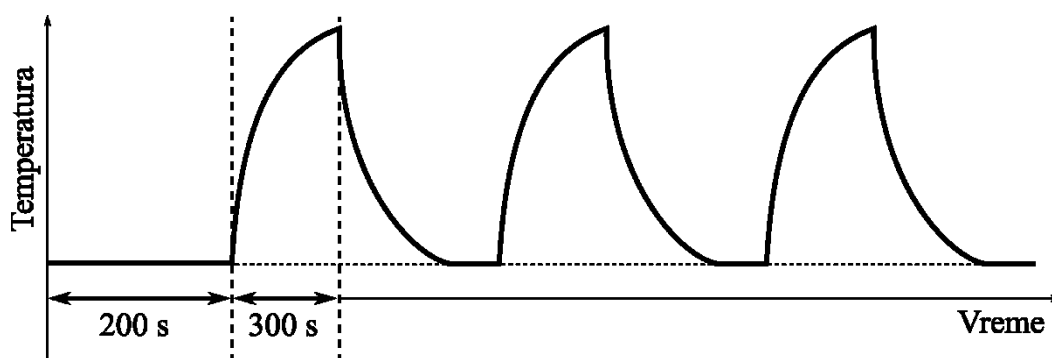
Akcija RADIOMAG je organizovala međulaboratorijsko testiranje specifičnih toplotnih gubitaka kako bi se kroz ostvarivanje dole navedenih ciljeva doprinelo uvođenju standardizacije magnetne hipertermije:

1. upoređivanje preciznosti SAR merenja između različitih uređaja;
2. otkrivanje mogućih grešaka u temperaturskim merenjima;
3. usklađivanje procedure temperaturskih merenja;
4. razvoj metoda za međusobnu kalibraciju uređaja za hipertermiju.

Testiranje je organizovano tako da najpre nekoliko laboratorija nezavisno sintetiše stabilne suspenzije nanočestica (ferofluide) koje će biti korišćene tokom testiranja. Jedini zahtevi su bili da čestice budu na bazi oksida gvožđa i da su obložene polimernim slojem radi stabilizacije u vodi. Stabilni ferofluidi su nakon toga poslani laboratorijama koje su radile testiranje po uputstvima koja su dobili od tima za analizu rezultata. Konačno, tim za analizu je obavio statističku obradu rezultata dobijenih od mernih laboratorija.

Pre samog testiranja sprovedena je anketa među laboratorijama kako bi se odredili eksperimentalni uslovi - jačina i frekvencija polja i količina uzorka. Različite laboratorije poseduju razne uređaje za hipertermiju, od kojih se neki komercijalni, a neki samostalno konstruisani. Na osnovu dostupnih polja i frekvencija napravljen je presek po laboratorijama i izabrana je kombinacija dostupna većini. Za frekvenciju polja je odabrano 300 kHz, a za intenzitet 15 kA/m. Treba naglasiti da uređaji u nekim laboratorijama nisu mogli da proizvedu traženo polje pa su se konačni primenjeni parametri polja u nekim laboratorijama znatno razlikovali od odabranih – jačina polja se kretala od 3.8 do 18.8 kA/m, a frekvencija od 111 do 928 kHz.

Tim za analizu je razvio proceduru merenja koju je poslao svim mernim laboratorijama. Testiranje je vršeno u tri faze i procedura je dopunjena nakon svake faze. Tok merenja je opisan slikom 2.3.1:



Slika 2.3.1 Protokol merenja.

Pre početka merenja temperatura uzorka mora da se izjednači sa temperaturom okoline. Tek nakon toga sledi period primene AC polja, pa period hlađenja na početnu temperaturu. Proces je ponovljen još dva puta tako da su na kraju dobijena tri merenja za obradu.

U prvom krugu testiranja svaki od učesnika je računao SAR koristeći svoju uobičajenu metodu. S druge strane, tim za analizu je računao SAR koristeći dve metode:

1. Fit polinoma na snimljenu krivu grejanja:

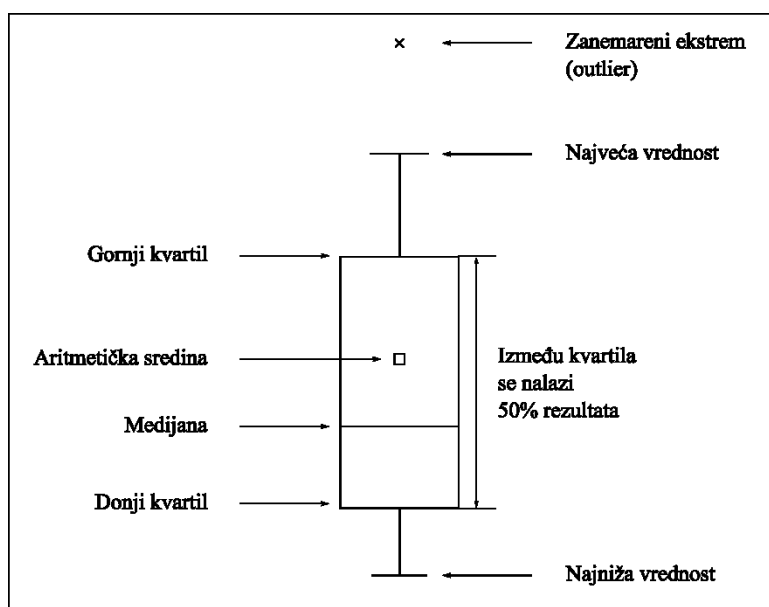
$$T(t) = T_0 + \left(\frac{dT}{dt}\right)_{t=0} \cdot t + a \cdot t^2, \quad (2.3.1)$$

odakle sledi

$$SAR = \frac{c_{p,s}}{m_{NPS}} \left(\frac{dT}{dt}\right)_{t=0}. \quad (2.3.2)$$

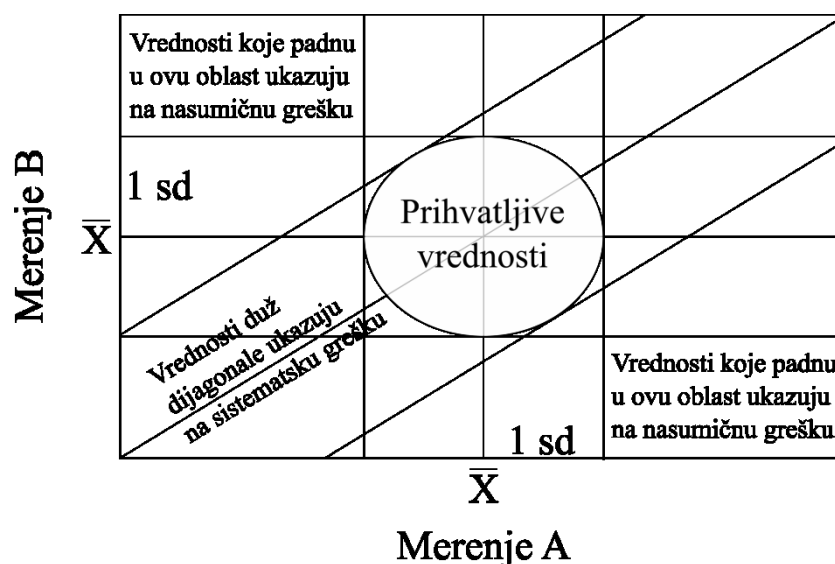
2. Metod popavljenog nagiba u kom se početni nagib koriguje na gubitke toplote ka okolini.

Rezultati svih laboratorija su predstavljani pomoću Boks dijagrama (slika 2.3.2). Boks dijagram pomoću medijane i kvartila predstavlja očekivanu vrednost i statističko širenje rezultata. Ovaj način predstavljanja je pogodan jer je za razliku od aritmetičke srednje vrednosti i standardne devijacije neosetljiv na pojedinačne ekstremne vrednosti rezultata.



Slika 2.3.2 Opis Boks dijagrama.

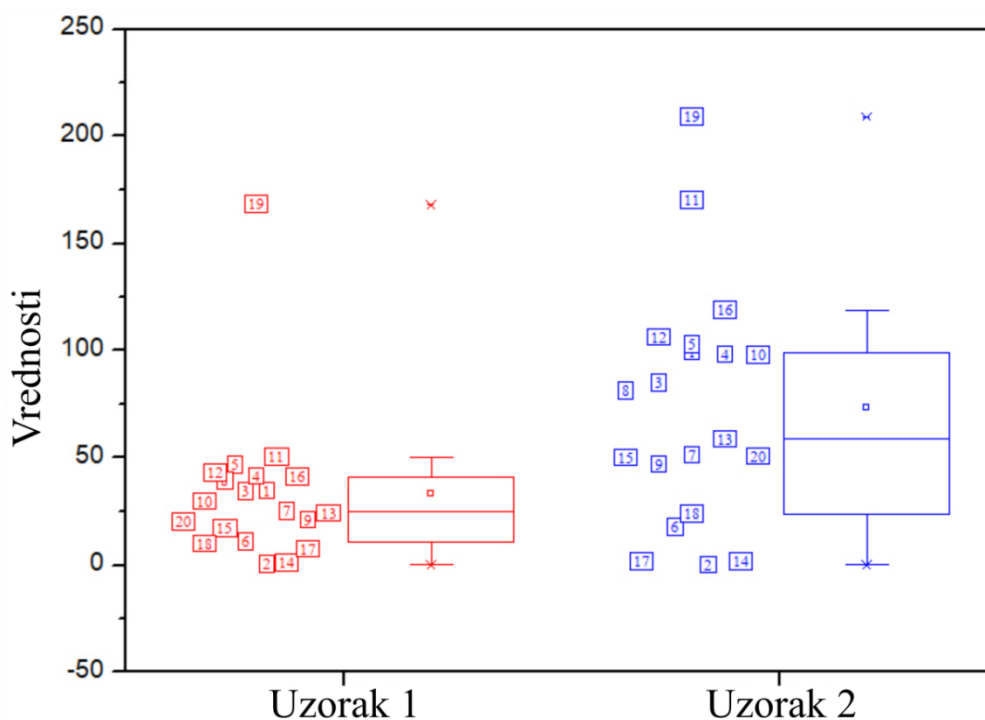
Odnos podataka dobijenih u različitim laboratorijama je predstavljen Judenovim dijagramima (slika 2.3.3).



Slika 2.3.3 Objašnjenje Judenovog dijagrama.

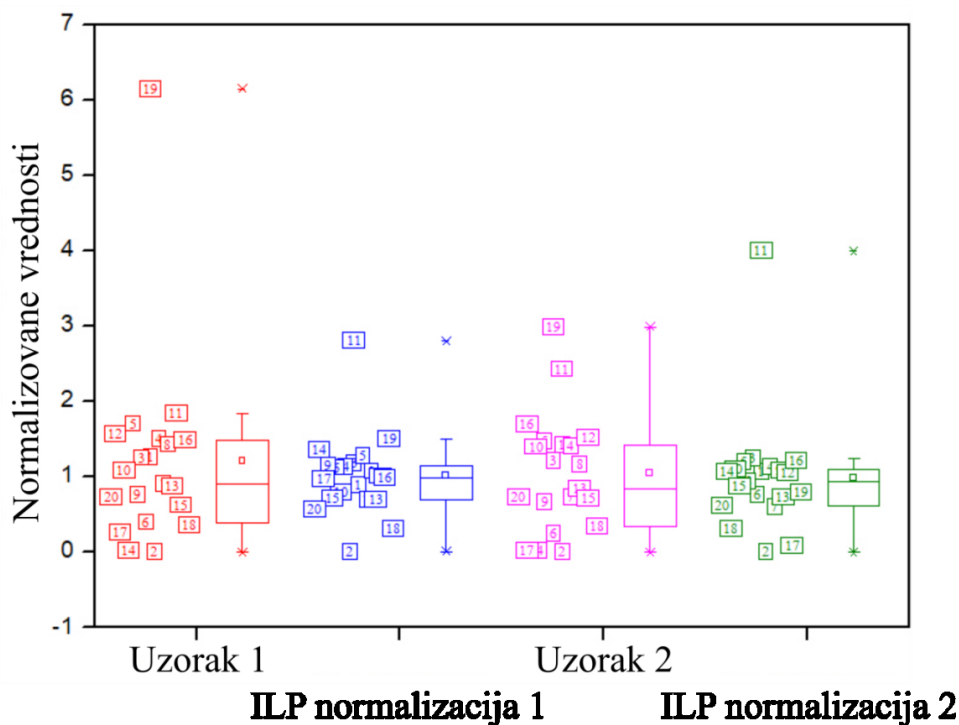
Na Judenovom dijagramu x- i y-osa označavaju rezultate izmerene na dva uzorka ili na jednom uzorku, ali primenom dve različite metode merenja ili analize. Medijana po jednoj i po drugoj osi definišu tačku koja se naziva Menhetn medijana. Rezultati unutar jedne standardne devijacije (1 sd) oko Menhetn medijane se smatraju pouzdanim. Rasipanje duž prave definisane koordinatnim početkom i Menhetn medijanom je pokazatelj sistematske greške, dok je rasipanje normalno na tu pravu pokazatelj nasumične greške.

U prvom krugu merenja učestvovalo je 20 laboratorija i merena su dva uzorka. Rezultati su prikazani na sledećem Boks-dijagramu (slika 2.3.4):



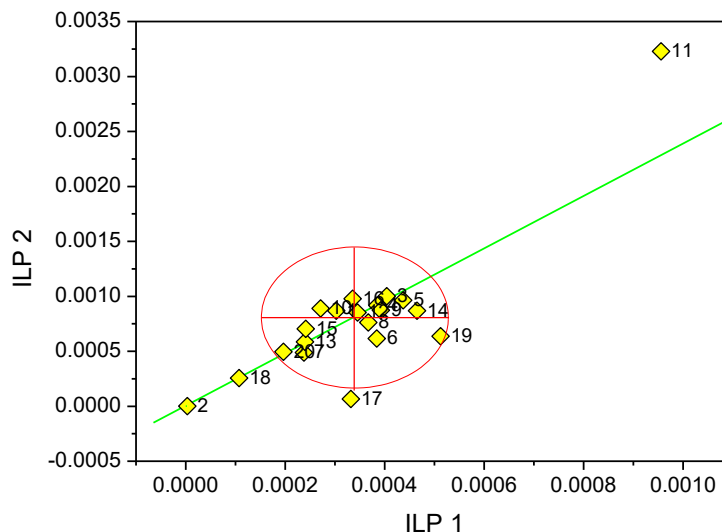
Slika 2.3.4 Boks-dijagram rezultata merenja specifičnih toplotnih gubitaka u prvom krugu testiranja.

Rezultat naše laboratorije je označen brojem 1. Iako na prvi pogled izgleda da je stepen raspršenja rezultata među laboratorijama ogroman, mora se uzeti u obzir da su merenja vršena u poljima različitih frekvencija i intenziteta. Kako ne postoji opšta teorija koja opisuje efikasnost grejanja nanočestica, stroga normalizacija rezultata ne može biti učinjena. Trenutno, jedini prihvaćen metod je ILP normalizacija koja važi samo u određenim uslovima. Na sledećem Boks-dijagramu su prikazane SAR i ILP vrednosti podeljene sa svojim medijanama radi lakšeg poređenja (slika 2.3.5).



Slika 2.3.5 Boks dijagram normalizovanih vrednosti specifičnih toplotnih gubitaka.

ILP rezultati pokazuju manje raspršenje od SAR vrednosti, ali je ono i dalje znatno. Na istom uzorku (ILP 1) različite laboratorije dobijaju vrednosti ILP-a u rasponu od 0.008 do 2.8 medijana. Čak i nakon uklanjanja ekstremnih vrednosti (laboratorije 2, 19 i 11), ILP se kreće od 0.58 do 1.51 medijana.



**Slika 2.3.6** Judenov dijagram ILP vrednosti za uzorak 1 i uzorak 2.

Judenov dijagram ukazuje da se rezultati većine laboratorija nalaze u intervalu od jedne standardne devijacije oko medijane (slika 2.3.6, crvena elipsa). Kod određenih laboratorija (11, 17 i 19) je izražena nasumična greška, dok ostale pokazuju različite stepene sistematske greške.

Nakon još dva kruga merenja SAR-a došlo se do dodatnih zaključaka:

1. Način izračunavanja SAR-a ima velik uticaj na meru raspršenja rezultata. Rezultati koje je tim za analizu dobio računajući SAR samo na jedan određen način se manje razlikuju međusobno nego rezultati dobijeni korišćenjem različitih metoda. Konačni protokol za merenje SAR-a mora sadržati i preporučenu metodu računanja.
2. ILP normalizacija, pored svih svojih ograničenja, daje manje raspršene rezultate (slika 2.3.5). U nedostatku bolje, ILP normalizacija može pomoći poređenju rezultata različitih laboratorija.
3. Pokazalo se da je nepostojanje univerzalne procedure za kalibraciju ozbiljan nedostatak uređaja za hipertermiju.

## 2.3.2 Razvoj procedure za kalibraciju

### *Provodnici kao standardi*

Potreba za kalibracijom uređaja za hipertermiju se verovatno javila kada je i metoda nastala. Međutim, ostala je u zapećku i veoma mali broj radova joj je posvećen [94], [106], [107]. Svi ti radovi kao referentni materijal koriste bakarnu žicu. U promenljivom magnetnom polju u žici se javljaju vrtložne struje koje je zagrevaju. U visokofrekventnom limitu, kada je dubina prodiranja površinskih struja daleko manja od prečnika žice, oslobođena toplota u cilindričnom uzorku se može opisati izrazom [108]:

$$P = H_0^2 \pi R L / (\sigma \delta), \quad (2.3.3)$$



gde su  $R$  i  $L$  poluprečnik i dužina uzorka,  $\sigma$  provodljivost,  $H_0$  amplituda magnetnog polja i  $\delta = (\pi f \mu \sigma)^{-1/2}$  dubina prodiranja površinskih struja na frekvenciji  $f$ . U adijabatskom slučaju brzina promene temperature se nalazi korišćenjem izraza:

$$mc \frac{dT}{dt} = P, \quad (2.3.4)$$

gde  $m$  predstavlja masu, a  $c$  specifični toplotni kapacitet uzorka. Za oblast frekvencija do 1 MHz najmanja debljina uzorka za koju važi formula (1) je 1-2 mm. Kako je oslobođena toplota srazmerna  $H_0^2 f^{1/2}$  sa porastom jačine i frekvencije primenjenog polja brzina grejanja raste u skladu sa izrazima (1) i (2) i dostiže vrednosti koje onemogućavaju dosledno merenje temperature. Najčešće korišćene optičke temperaturne sonde kao gornju granicu brzine promene temperature koje mogu da izmere navode 3 ili 5 K/s [97]. Na primer, u slučaju uzorka iz rada od Andreu i saradnika [107] pri frekvenciji od 108 kHz inicijalna brzina promene temperature dostiže 3 K/s već pri polju od 12 kA/m. Pored brzine optičke temperaturne sonde, na granicu primenljivosti bakarnog standarda utiču i osobine samog standarda. Iz izraza (2.3.3) i (2.3.4) proizilazi da na brzinu grejanja uticaj imaju dimezije uzorka,  $R$  i  $L$ , provodljivost  $\sigma$ , i proizvod mase i specifičnog toplotnog kapaciteta  $c$ . Dimenzije uzorka se ne mogu proizvoljno smanjivati jer su ograničene sa donje strane tehničkim zahtevima merenja temperature i uslovom da debljina mora biti znatno veća od dubine prodiranja površinskih struja. Temperaturna sonda se mora lepiti neposredno na žicu kako bi se što više umanjilo kašnjenje usled ograničene brzine prostiranja toplote. Sa smanjenjem dimenzija uzorka, pored otežanog kačenja sonde na uzorak, toplotni kapacitet sonde počinje da dominira i znatno se komplikuje obrada rezultata. Povećanjem debljine uzorka može se postići sporija promena temperature uzorka (jer  $dT/dt \propto 1/R$ ), ali se menja induktivnost glavnog kalema što dovodi do promene frekvencije polja koje uređaj pravi. Sa druge strane, provodljivost uzorka ima složeniji uticaj na količinu oslobođene toplote – ona istovremeno utiče i na dubinu prodiranja površinske struje. Ako bi postavili uslov  $R/\delta=N$ , gde  $N \gg 1$ , brzina promene temperature bi bila obrnuto srazmerna provodljivosti:

$$\frac{dT}{dt} \propto \frac{1}{\sigma}. \quad (2.3.5)$$

U tabeli 2.3.1 date su vrednosti osnovnih parametara i adijabatske brzine grejanja za tipične metale kada je  $H_0=12$  kA/m i  $f=108$  kHz:

**Tabela 2.3.1** Osnovne osobine tipičnih provodnika gde je  $\delta$  dubina prodiranja površinskih struja,  $\rho$  gustina,  $c$  specifični toplotni kapacitet,  $\sigma$  provodljivost, i  $dT/dt$  brzina promene temperature u AC polju. Vrednosti parametara su uzete sa Wikipedia sajta za svaki prikazani provodnik.

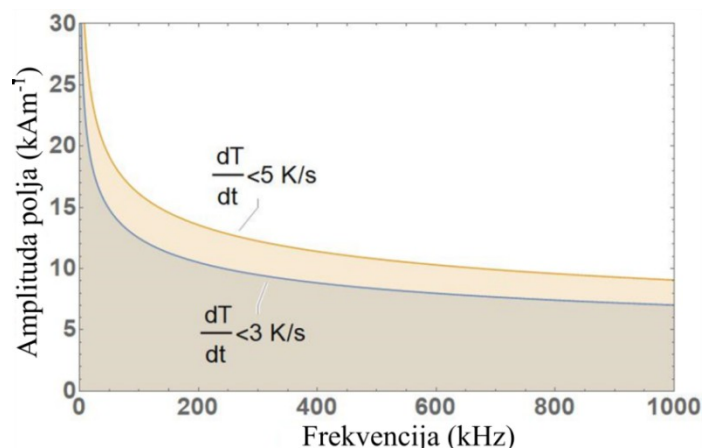
Metal	$\delta$ (mm)	$\rho$ (kg m <sup>-3</sup> )	$c$ (J kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	$\sigma$ (10 <sup>6</sup> S m <sup>-1</sup> )	$dT/dt$ (K s <sup>-1</sup> )
Bakar	0.20	8900	376	58	3.1
Aluminijum	0.25	2700	921	36.9	4.1
Srebro	0.19	10500	238	62	4.1
Zlato	0.23	19400	126	44.2	4.2
Platina	0.50	21400	126	9.3	3.8
Živa	1.46	13500	126	1.1	6.1

Da bi se osiguralo važenje izraza (1) i da bi bila iskorišćena najmanja dozvoljena debljina uzorka, pri računanju brzine grejanja uzeto je da važi  $R/\delta=6$  [107], dok je za dužinu uzorka uzeto  $L=19$  mm. Vidimo da bakar u datim uslovima najmanje greje i shodno tome ima najširu oblast primenljivosti.

Može se zaključiti da je jedini parametar kojim se može proširiti oblast primenljivosti standarda brzina temperaturske sonde.

Ako se ograniči maksimalna adijabatska temperatura grejanja bakarni standard se može koristiti za kombinacije jačine i frekvencije polja čiji proizvod  $H_0^2 f^{1/2}$  ne prelazi određenu vrednost definisanu geometrijom uzorka i vrstom temperaturske sonde:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{1}{mc} \frac{H_0^2 \pi R L}{\sigma \delta} = \alpha H_0^2 f^{1/2} = \text{const.} \quad (2.3.6)$$



**Slika 2.3.7** Oblasti mogućeg korišćenja bakarnog standarda za dve različite brzine merenja temperaturske sonde.

Na slici 2.3.7 su obeležene oblasti jačine i frekvencije polja gde inicijalna brzina grejanja ne prelazi 3 i 5 K/s za slučaj bakarnog standarda iz rada [107] koji ima dimenzije  $R=1.3$  mm i  $L=19$  mm.

U magnetnoj hipertermiji uobičajeno se koriste frekvencije do 800 kHz i jačine polja preko 20 kA/m. Zbog toga se uočava da se bakarni standard može koristiti samo za jedan deo uobičajenih kombinacija polja i frekvencija.

### **Rastvori kao standardi**

Oblast jačih polja i viših frekvencija zahteva novu vrstu kalibracionog standarda. U nastavku ćemo razmotriti podobnost rastvora natrijum hlorida (NaCl) za ovu primenu. Velika prednost NaCl je što je lako dostupan i što je pravljenje vodenog rastvora jednostavno. Na sobnoj temperaturi najveća masena koncentracija rastvora koja se može dostići je oko 26 %. Za istraživanje je korišćen rastvor od 20 wt.% kako bi se izbegla kristalizacija soli usled varijacija u temperaturi. Rastvor od 20 wt.% na 25 °C ima provodljivost od 22.6 S/m [109], što je šest redova veličine manje od provodljivosti bakra. Za ovu vrednost provodljivosti i pri frekvencijama do 1 MHz dubina površinskih struja je oko 10 cm. U niskofrekventnom limitu, kada je debljina uzorka znatno manja od dubine površinskih struja, količina oslobođene toplote u cilindru poluprečnika  $R$  i dužine  $L$  računa se pomoću izraza [110]:

$$P = \frac{\pi^3 L R^4}{4} \sigma \mu^2 H_0^2 f^2 = \alpha \mu^2 H_0^2 f^2. \quad (2.3.7)$$

gde se  $\alpha = \frac{P}{\mu^2 H_0^2 f^2} = \frac{\pi^3 L R^4 \sigma}{4}$  može smatrati normalizovanom vrednošću toplotnih gubitaka. U slučaju konstantne geometrije i temperature,  $\alpha$  je konstantno za bilo koju vrednost jačine i frekvencije polja.

Provodljivost rastvora je temperaturni zavisna i u okolini referentne temperature,  $T_{ref}=25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se ponaša kao [111]:

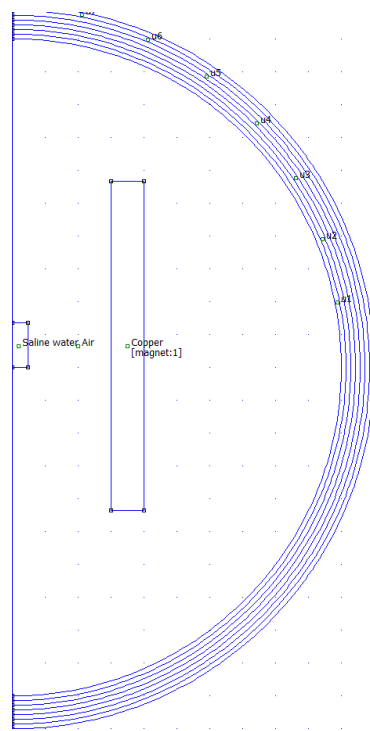
$$\sigma(T) = \sigma_{25}(1 + (T - 25) \times 0.02). \quad (2.3.8)$$

#### Numerička provera relacije (2.3.7)

Važenje izraza (2.3.7) smo proverili korišćenjem programskog paketa FEMM [85], kao i pomoću programa Comsol Multiphysics® [112]. U oba slučaja problem je definisan kao aksijalno simetričan, dok je geometrija preslikavala realan slučaj – unutar kalema koji proizvodi AC polje smešten je cilindar od vode poluprečnika  $R=0.485\text{ cm}$  i dužine  $L=1.35\text{ cm}$ , čija je provodljivost podešena na provodljivost rastvora soli.

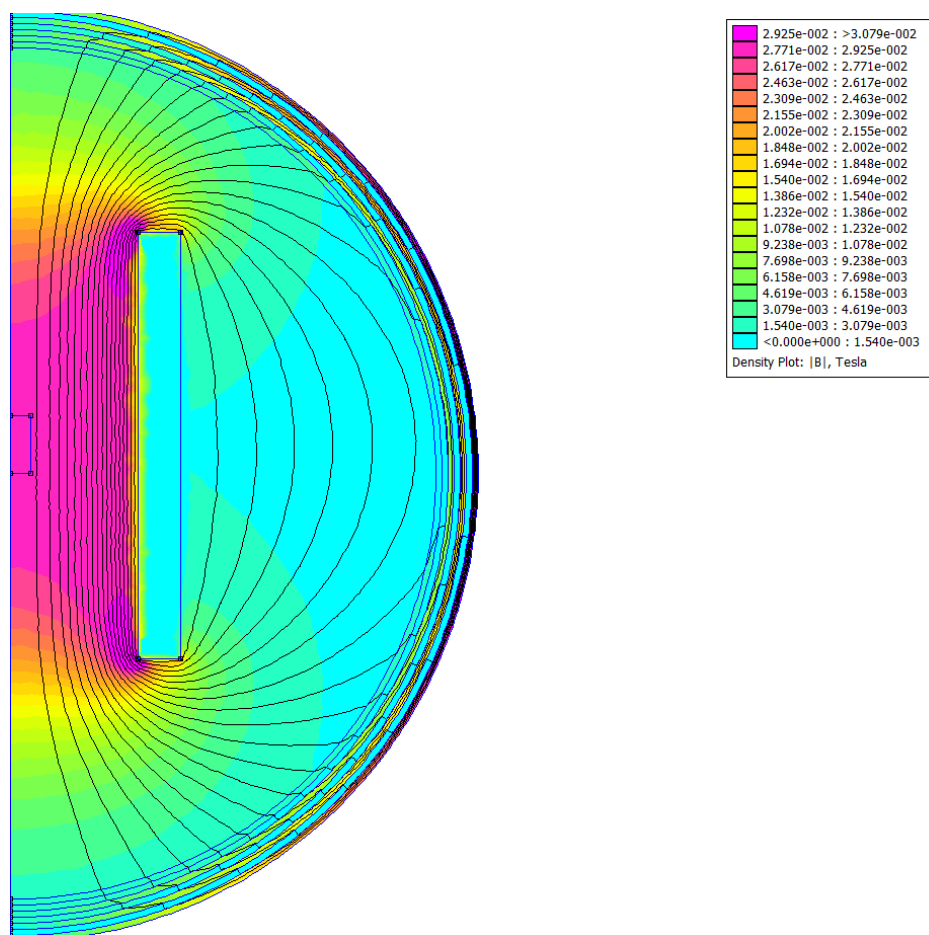
#### FEMM - geometrija

Geometrija koja je korišćena za izračunavanje količine oslobođene toplote u FEMM-u prikazana je na slici 2.3.8. Pošto je problem aksijalno simetričan, geometrija se definiše u poluravni koja počinje u osi simetrije. Rotacija ove ravni oko ose generiše potpun 3D problem. Na slici se vide: cilindrični uzorak definisan pravougaonikom na osi, poluprečnika  $R=0.485\text{ cm}$  i dužine  $L=1.35\text{ cm}$ ; prstenasti kalem definisan pravougaonikom van ose; polukružnice oko svega simuliraju otvorene granice problema.



**Slika 2.3.8** Geometrija problema u FEMM softverskom paketu.

FEMM izračunava vrednost polja u celom prostoru (slika 2.3.9). Odatle se mogu izračunati toplotni gubici unutar rastvora.

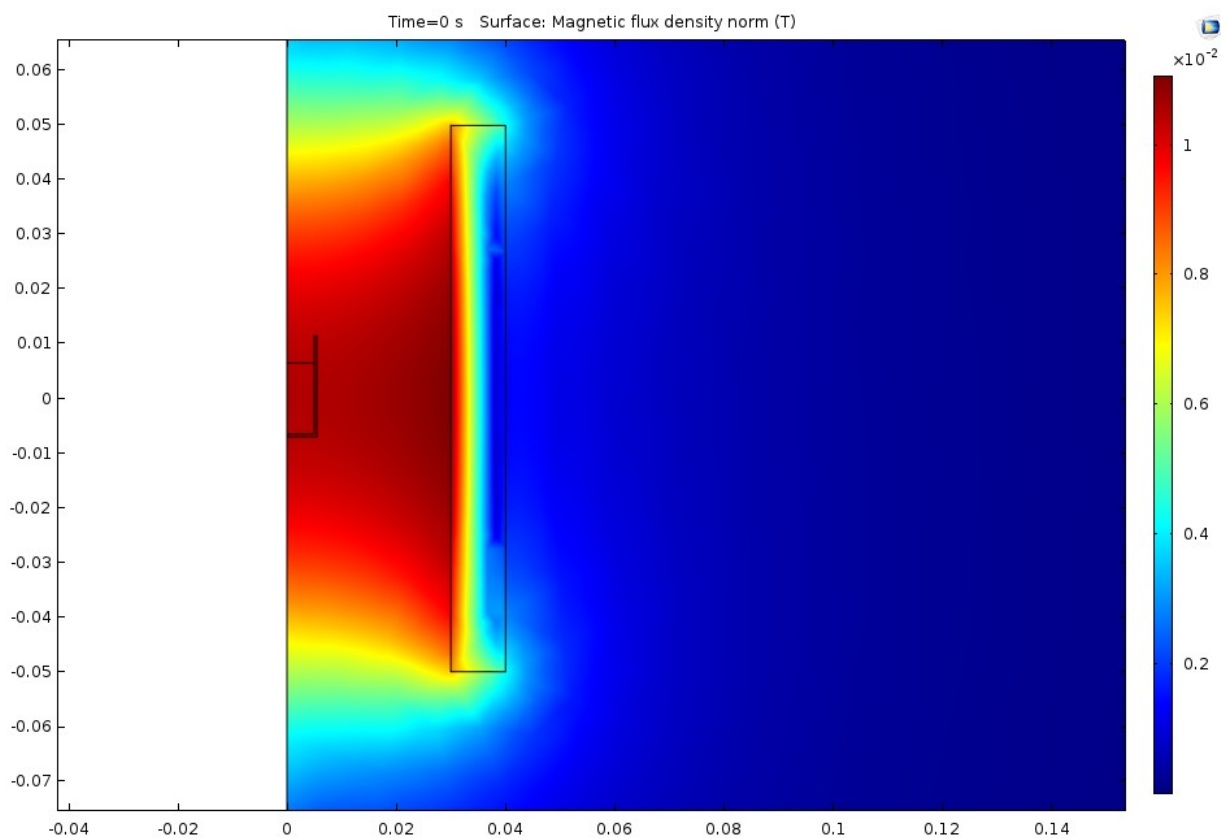


**Slika 2.3.9** Polje koje se dobija kao rezultat geometrije prikazane na slici 2.3.8.

Automatizacija izračunavanja toplotnih gubitaka za razne kombinacije jačine i frekvencije magnetnog polja postignuta je korišćenjem programskog jezika Lua ugrađenog u FEMM. Primer i opis programskog koda napisanog u jeziku Lua dati su u Prilogu 5.

#### Comsol Multiphysics - geometrija

Kao i u FEMM-u, i u Comsol-u je problem definisan aksijalno-simetrično (slika 2.3.10). Geometrija je potpuno ista - cilindar ispunjen rastvorom soli smešten unutar kalema. Comsol ima ugrađenu opciju automatizacije računanja za različite početne parametre. Slično kao i u FEMM-u definisana je lista kombinacija jačina/frekvencija polja iz koje je Comsol učitavao parametre na početku svakog novog računanja.

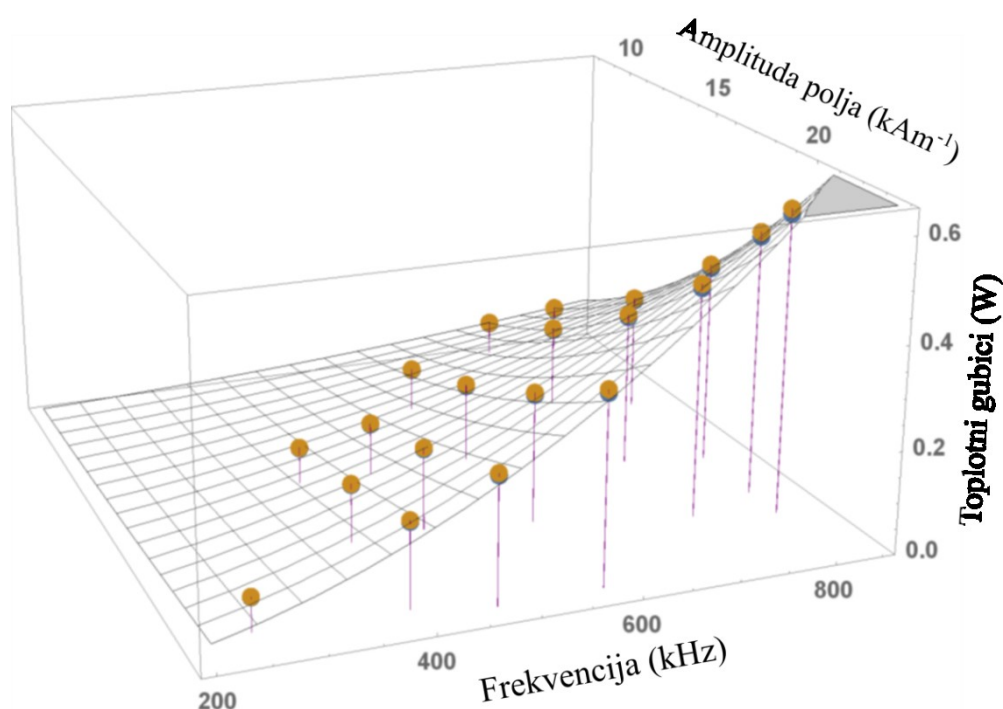


**Slika 2.3.10** Geometrija i distribucija polja izračunata u Comsol softverskom paketu.

### *Rezultati numeričkih simulacija*

Izvršene numeričke simulacije su sprovedene sa ciljem da se potvrdi važenje izraza (2.3.7) u slučaju provodnih rastvora. Na slici 2.3.11 prikazani su rezultati numeričkih simulacija uporedo sa analitičkim predviđanjima izraza (2.3.7).

Slaganje je veoma dobro za sve kombinacije jačine i frekvencije polja. Step en slaganja se najlakše vidi poređenjem normalizovanih toplotnih gubitaka  $\alpha$ . Za date vrednosti  $R=0.485$  cm,  $L=1.35$  cm i  $T=23$  °C, analitički izraz (2.3.7) daje vrednost  $1.26 \times 10^{-9} \Omega^{-1}\text{m}^4$ . Comsol za sve korišćene kombinacije jačine i frekvencije polja daje istu vrednost  $1.26 \times 10^{-9} \Omega^{-1}\text{m}^4$ , dok FEMM daje  $1.28 \times 10^{-9} \Omega^{-1}\text{m}^4$ . Malo neslaganje rezultata FEMM-a se može pripisati veličini mreže (mesh size) na koju je podeljen prostor problema pri numeričkim izračunavanjima.



**Slika 2.3.11** Rezultati koje daju numerički paketi FEMM i Comsol za toplotnu efikasnost rastvora NaCl na raznim frekvencijama i amplitudama polja. Žute kuglice označavaju FEMM rezultate, plave Comsol, dok mreža predstavlja rezultate dobijene korišćenjem izraza (2.3.7).

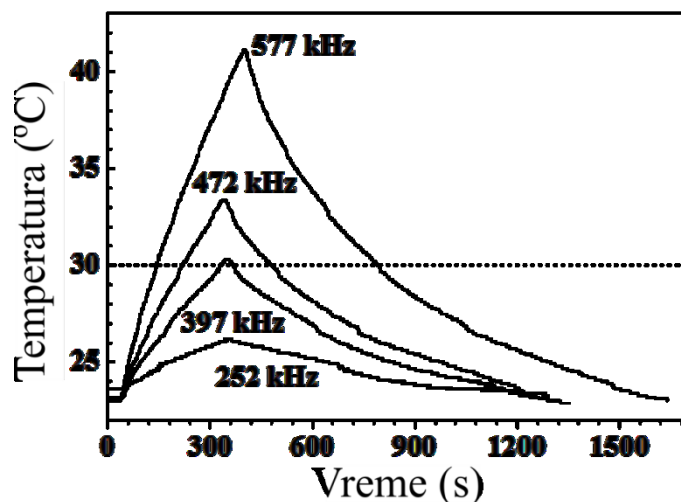
#### *Eksperimentalno poređenje*

Eksperimentalno određivanje toplotnih gubitaka je izvršeno korišćenjem komercijalnog uređaja za merenje hipertermije DM100. 1 ml 20 wt.% rastvora NaCl je sipan u kivetu, optička temperaturna sonda je uronjena u rastvor i sve je spušteno unutar aplikatora DM1. Korišćene vrednosti polja i frekvencije prikazane su u tabeli 2.3.2.

**Tabela 2.3.2** Korišćena polja i frekvencije za merenje toplotnih gubitaka rastvora NaCl

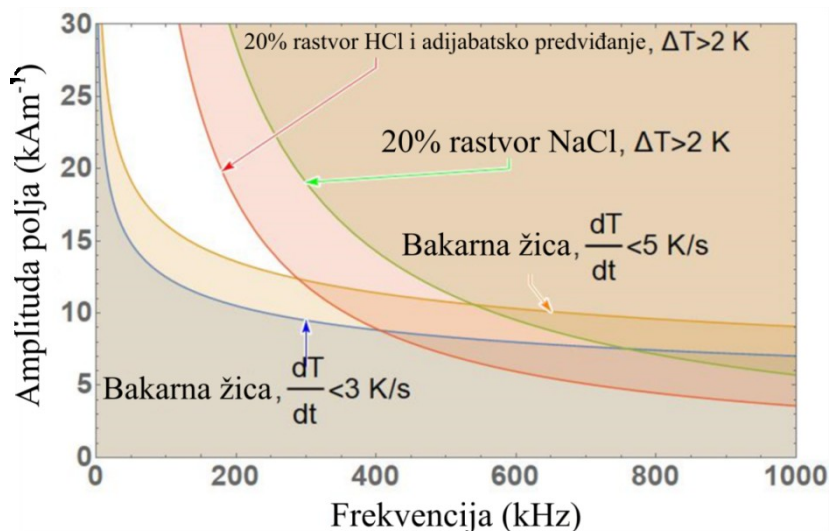
H [kA m <sup>-1</sup> ]	252 [kHz]	397 [kHz]	472 [kHz]	577 [kHz]	728 [kHz]	808 [kHz]
7.9	/	/	/	/	X	X
11.9	/	/	/	X	X	X
15.9	/	X	X	X	X	X
19.1	/	/	/	/	/	X
19.9	/	X	X	X	X	X
23.9	X	X	X	X	/	/

Pre svakog merenja ostavljeno je dovoljno vremena da se temperatura rastvora izjednači sa temperaturom okoline. Prosečna početna temperatura bila je 23.0(6) °C. Nakon temperiranja, AC polje je uključivano na po 300 s. Merena je temperatura rastvora i tokom grejanja, kao i tokom hlađenja do početne temperature (slika 2.3.12). Za svaku kombinaciju jačine i frekvencije polja izvršena su tri merenja.



Slika 2.3.12 Izabrane temperaturske krive za razne frekvencije AC polja pri amplitudi od  $23.9 \text{ kAm}^{-1}$ .

Iako je uređaj u stanju da proizvede daleko više kombinacija jačine i frekvencije polja, za obradu su korišćene samo kombinacije navedene u tabeli 2.3.2. Ostale kombinacije su izazivale porast temperature u nedovoljnoj meri da bi se mogli dobiti pouzdani rezultati. Ograničili smo se na obradu krivih kod kojih je ukupna promena temperature tokom eksperimenta prešla  $2 \text{ }^\circ\text{C}$ . Toliku promenu je izazvalo polje od  $23.5 \text{ kA/m}$  frekvencije  $252 \text{ kHz}$ . Proizvod ova dva parametra učestvuje u izrazu (2.3.7) i njegova vrednost,  $H_0 f = 5.9 \times 10^9 \text{ A/(m s)}$ , može se smatrati graničnom vrednošću ispod koje upotreba NaCl standarda nije preporučena. Kada se oblasti upotrebljivosti bakarnog standarda i rastvora NaCl predstave na istom grafiku (slika 2.3.13) jasno je da su standardi komplementarni.



Slika 2.3.13 Oblasti u kojima kao standard može da se koristi bakarna žica za dve različite brzine merenja temperaturske sonde i oblast u kojoj rastvor NaCl može da se koristi kao standard. Pokazano je i proširenje oblasti korišćenja u slučaju adijabatskog merenja sa rastvorom NaCl, i u slučaju korišćenja rastvora HCl (krive se poklapaju).

Oblast upotrebljivosti standardnih rastvora se može pomeriti ka nižim vrednostima proizvoda  $Hf$  korišćenjem rastvora koji bolje greju ili uklanjanjem gubitaka ka okolini. Gubici toplote u okolinu dovode do saturacije temperaturske krive. Ukoliko bi se merenje vršilo u potpuno adijabatskim uslovima, temperaturska kriva bi ispunjavala uslov  $P = mc \frac{dT}{dt}$ , odnosno, linearno bi rasla sa

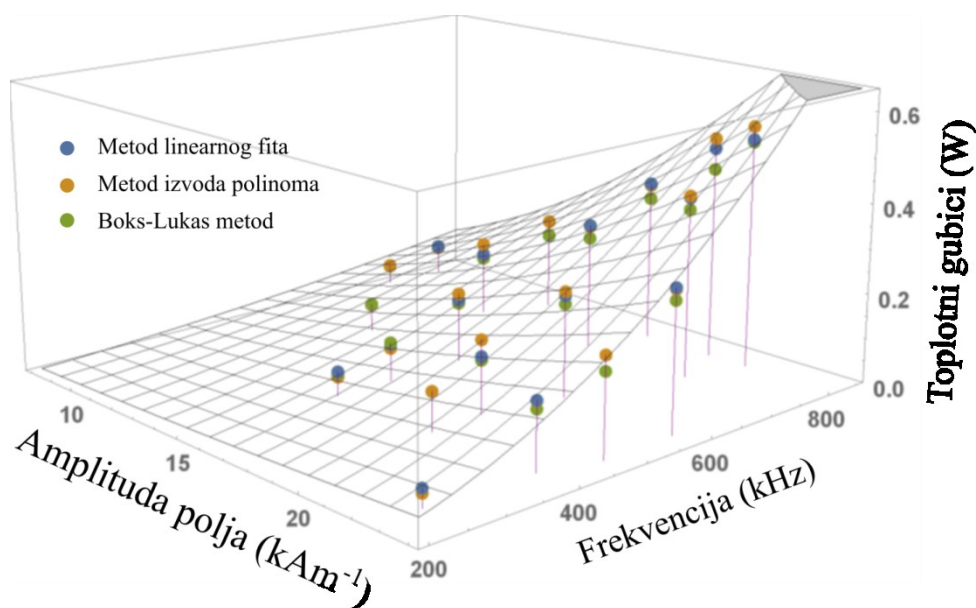


vremenom dokle god je količina oslobođene toplote  $P$  konstantna. U ovom slučaju bi i daleko manji toplotni gubici rastvora doveli do temperaturskih krivih pogodnih za obradu. Na slici 2.3.13 je prikazana procena povećanja oblasti u slučaju adijabatskog merenja. Za procenu je uzeto da konačni rast temperature posle 300 s primene polja bude 2 K. Kako je porast linearan, izračunato  $\Delta T/\Delta t$  je iskorišćeno kako bi se odredila granična vrednost proizvoda  $Hf$ . Druga opcija je korišćenje nekih drugih rastvora koji bolje greju, to jest, rastvora sa većom provodljivošću i manjim toplotnim kapacitetom. Kao primer možemo navesti koncentrovane rastvore HCl i H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Oba mogu da imaju provodljivost i do četiri puta veću od rastvora NaCl [109] i, u skladu sa izrazom (2.3.7), proporcionalno veće toplotne gubitke. Predviđena oblast upotrebljivosti 20% rastvora HCl je prikazana na slici 2.3.13. Za izračunavanje ove granične krive iskorišćene su vrednosti parametara za 20% HCl:  $c=2990$  J/kg K,  $\sigma=85$  S/m,  $\rho=1.98$  kg/dm<sup>3</sup> [Wikipedia] i zahtev da minimalna brzina grejanja bude ista kao i u slučaju NaCl rastvora. Negativne strane ovih rastvora u odnosu na rastvor NaCl su njihova agresivnost ka temperaturskim sondama i manja ekološka prihvatljivost.

Prilikom obrade izmerenih temperaturskih krivih korišćene su tri različite metode:

1. Metoda linearnog fita – podaci izmereni tokom prvih 30 s nakon početka primene polja se fituju pravom. Iz nagiba prave se računa toplotna snaga kao  $P = mc \Delta T/\Delta t$ . Masa 1 ml rastvora je merena analitičkom vagom i iznosi 1.171(8) g. Vrednost specifičnog toplotnog kapaciteta je uzeta iz literature i iznosi  $c=3410$  J/kg K.
2. Metoda diferenciranja – podaci dobijeni tokom primene polja se fituju polinomom četvrtog reda. Diferenciranje u početnom trenutku,  $(dT/dt)_{t=0}$ , daje vrednost inicijalnog nagiba iz kog se računa toplotna snaga preko  $P = mc dT/dt$ .
3. Boks-Lukas metoda – deo podataka dobijenih tokom primene polja, a koji se nalazi u oblasti linearne zavisnosti toplotnih gubitaka od temperature (u našem slučaju kada  $T < 30$  °C), fituje se formulom  $T = T_0 + A(1 - \exp(-\lambda t))$ . Iz dobijenih parametara se toplotna snaga računa kao  $P = A\lambda c$ .

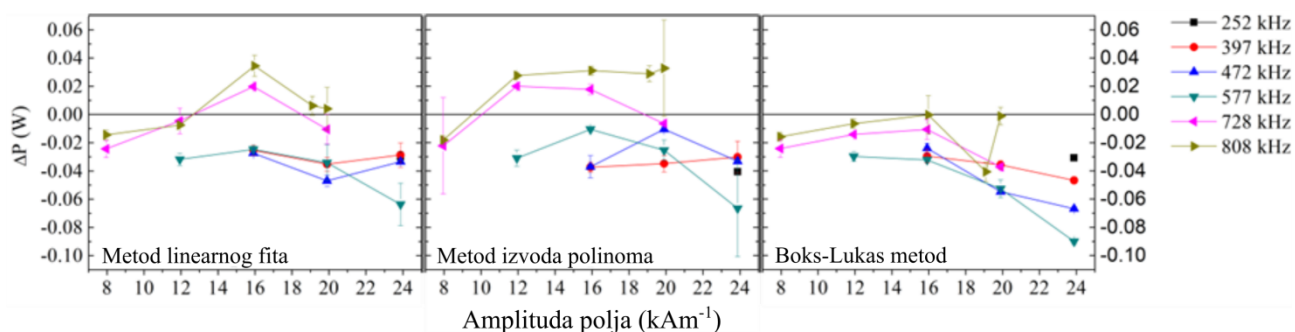
Rezultati dobijeni korišćenjem sve tri metode su prikazani na grafiku 2.3.14 zajedno sa rezultatima jednačine (2.3.7).



**Slika 2.3.14** Rezultati izračunavanja toplotnih gubitaka upotrebom različitih metoda. Plave, žute i zelene kuglice predstavljaju rezultate metode linearnog fita, metode izvoda polinoma i Boks-Lukas metode, redom. Mreža predstavlja vrednosti izračunate na osnovu jednačine (2.3.7).



Očigledno je da je trend eksperimentalnih rezultata dobro opisan teorijom. Step en apsolutnih odstupanja rezultata od teorijskih vrednosti se bolje vidi na slici 2.3.15, gde je predstavljena zavisnost odstupanja izračunatih rezultata od teorijski predviđenih u zavisnosti od amplitude primenjenog polja.



**Slika 2.3.15** Razlike između izračunate toplotne snage i teorijski predviđene,  $\Delta P$ , na osnovu izraza (2.3.7) za različite metode izračunavanja.

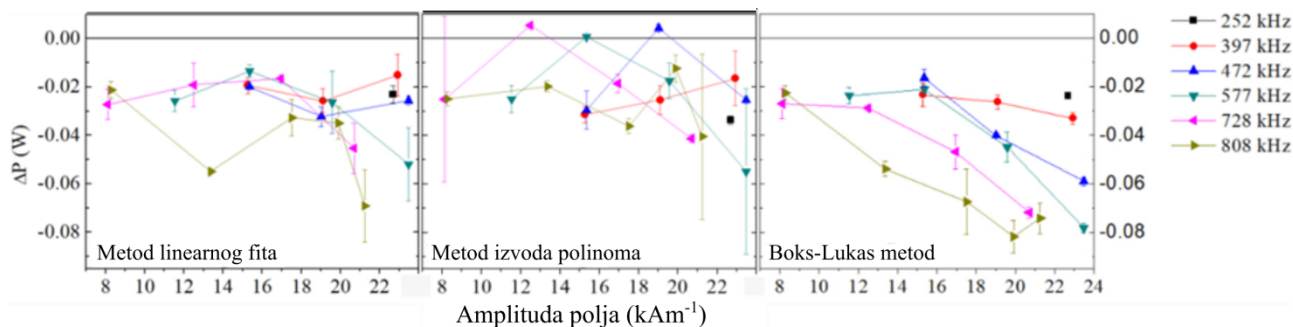
Na prvi pogled se uočava veće odstupanje rezultata merenih na 728 i 808 kHz. Vrednosti snage na tim frekvencijama su znatno bliže teorijskim vrednostima, ili čak iznad njih, u odnosu na ostale frekvencije. Pošto uređaj DM100 nije slat na kalibraciju poslednjih nekoliko godina, provereno je polje unutar aplikatora za svaku kombinaciju jačine polja i frekvencije. Polje je mereno kalibrisanim kalemom merenjem napona koji se indukuje u njemu kada se nalazi unutar AC polja koje proizvodi uređaj. Izmerene vrednosti polja za sve korišćene kombinacije date su u Tabeli 2.3.3.

**Tabela 2.3.3** Izmerene amplitude polja pri raznim nominalnim amplitudama i frekvencijama. Prvu kolonu čine nominalne vrednosti polja, dok se u ostalim kolonama tabele nalaze izmerene vrednosti polja u  $\text{kAm}^{-1}$  za razne izabrane frekvencije.

H [kA m <sup>-1</sup> ]	252 [kHz]	397	472	577	728	808
7.9	/	/	/	/	8.1	8.3
11.9	/	/	/	11.5	12.5	13.4
15.9	/	15.3	15.3	15.4	16.9	17.5
19.1	/	/	/	/	/	19.9
19.9	/	19.1	19.0	19.6	20.7	21.2
23.9	22.7	22.9	23.5	23.5	/	/

Postoji očit trend promene jačine polja sa porastom frekvencije. Drugim rečima, na slici 2.3.15 se čini da veće frekvencije daju veću snagu od teorijski predviđene jer je snaga teorijski računata za nominalna polja koja su bila manja od onih koja je uređaj zaista generisao.

Odstupanja izmerene snage od teorijski predviđene, izračunata uzimajući u obzir stvarno polje unutar uređaja, data su na grafiku 2.3.16.



**Slika 2.3.16** Razlike između izračunate toplotne snage i teorijski predviđene,  $\Delta P$ , na osnovu izraza (2.3.7) za različite metode izračunavanja nakon kalibracije polja u uređaju.

Može se zaključiti da sve metode potcenjuju vrednosti toplotne snage. U proseku redom daju 83(10)%, 84(15)% i 78(7)% od predviđene vrednosti, što se slaže sa literaturnim podacima o odnosu rezultata adijabatskih i neadijabatskih merenja [107]. Podatke o prosečnom odstupanju treba uzeti sa rezervom, jer se sa slike 2.3.16 vidi da neke metode teže da daju konstantno apsolutno odstupanje, dok kod nekih ono raste sa porastom jačine i frekvencije primenjenog polja. Kod metoda koje daju konstantno apsolutno odstupanje, relativno odstupanje  $\Delta P/P$  će se smanjivati sa porastom jačine i frekvencije primenjenog polja zbog porasta vrednosti  $P$ .

Odstupanje eksperimentalnih rezultata od teorijski predviđenih je verovatno posledica postojanja razmene toplote sa okolinom koju metode ne uzimaju u obzir prilikom obrade merenja. Potvrda ovoga se može naći u radovima koji porede adijabatska i neadijabatska merenja [107], u kojima se vidi neslaganje u sličnom stepenu. Dodatni razlog koji se mora uzeti u obzir je nehomogenost magnetnog polja na mestu uzorka. Kako jednačina (2.3.7) podrazumeva homogenost polja, svako odstupanje od tog uslova doveste do neslaganja sa teorijskim predviđanjima.

Merenje hipertermije na standardu nam takođe omogućava da poredimo rezultate različitih metoda analize temperaturnih krivih. U odnosu na metod linearnog fita, koji možemo smatrati standardnim metodom, metod diferenciranja pokazuje veliko raspršenje rezultata, u pojedinim slučajevima sa velikim eksperimentalnim greškama (slika 2.3.16). Ovaj metod određuje početni nagib računanjem izvoda polinoma četvrtog stepena u jednoj tački. Bilo kakva nagla promena funkcije u okolini mesta određivanja izvoda može dovesti do velikih razlika u vrednostima toplotne snage. S druge strane, kod Boks-Lukas metode se uočava zavisnost  $\Delta P$  od jačine i frekvencije polja (slika 2.3.16). Veća jačina i/ili frekvencija polja, odnosno toplotna snaga, dovodi do veće razlike između predviđenih i izračunatih vrednosti. Ovaj trend je veštački, izazvan je načinom obrade podataka. Sa porastom toplotne snage smanjuje se broj tačaka temperaturne krive koje se nalaze ispod 30°C (slika 2.3.12). Samim tim opada i kvalitet fita Boks-Lukas funkcije pa je odstupanje vrednosti u odnosu na teorijske sve veće.

### 3. Komplementarne metode za određivanje biodistribucije

Zahvaljujući svojim specifičnim osobinama, nanočestice su našle primene i u medicini. Kao primer možemo navesti nanočestice gvožđe oksida koje su se zbog superparamagnetnog ponašanja pokazale kao odlično kontrastno sredstvo pri snimanju magnetne rezonance [113]–[115]. Takođe, nanočestice zlata i kvantne tačke se zbog svojih optičkih osobina koriste za neinvazivne terapije i biološka snimanja visoke rezolucije [116]–[118]. Jasno je da *in vivo* primena bilo kog preparata zahteva poznavanje njegove biodistribucije i načina odstranjivanja iz organizma. Bilo kakvo nepredviđeno nagomilavanje u tkivima ili nepoznavanje dugoročne sudbine preparata nakon unošenja u organizam predstavlja nedopustiv rizik po zdravlje pacijenta. Pored toga što je poznavanje biodistribucije neophodno kako bi se procenio faktor rizika korišćenja preparata, biodistribucija utiče i na njegovu efikasnost. Specifično okruženje u kom će se preparat u organizmu naći može izazvati značajne promene njegovih fizičkih i fizioloških karakteristika.

Na biodistribuciju nanočestica utiče način njihovog unošenja u organizam, kao i osobine samih nanočestica. Neki od mogućih načina unošenja nanočestica u organizam su intravenski, oralno, iz aerosoli kroz pluća i tako dalje. Pri intravenskoj primeni, što je i najčešći način korišćenja, nanočestice su izložene delovanju velikog broja proteina i ćelija iz krvi. Tip proteina koji će ciljati nanočestice i stepen njihove adsorpcije zavise od veličine nanočestica, njihovog oblika, hidrofobnosti i površinskog naelektrisanja [119]–[122]. Adsorpcija proteina može povećati hidrodinamički prečnik čestica, promeniti površinsko naelektrisanje ili izazvati njihovu aglomeraciju, bitno menjajući fizičke i fiziološke osobine nanočestica. Takođe, adsorpcija proteina na čestice pomaže ćelijama imunog sistema da ih prepoznaju kao strana tela. Najčešće dolazi do fagocitoze, gde delovanjem retikuloendotelijalnog sistema (RES) makrofage napadaju nanočestice i skladište ih u jetri, slezini, limfnim čvorovima i koštanoj srži [15], [115], [123]–[126]. Delovanje RES sistema skraćuje vreme zadržavanja čestica u cirkulaciji i otežava njihovo dopremanje do željenog organa. Oblaganjem nanočestica polimerima tipa politetilen glikol (PEG) može se produžiti vreme cirkulacije čestica u krvotoku [122], [127]–[129].

Tokom cirkulacije stepen pasivnog prelaska nanočestica iz krvi u različita tkiva će zavistiti od odnosa hidrodinamičke veličine nanočestica i veličine pora na zidovima krvnih sudova u tim tkivima. Zidovi krvnih sudova u bubrezima, jetri i slezini imaju pore veličine do 60 nm i čestice sa manjim hidrodinamičkim prečnikom mogu da se zadrže u njima [122], [130], [131]. S druge strane, pore u plućima i mišićima su manje od 3 nm te čestice ne mogu spontano ući u ta tkiva. Ipak, tragovi čestica mogu se naći i u njima ukoliko su čestice ili aglomerati čestica veći od nekoliko mikrona pa se zaglave u najsitnijim kapilarima.

#### 3.1 Biodistribucija čestica na bazi gvožđe oksida

Nekoliko vrsta nanočestica na bazi oksida gvožđa već se uveliko koristi u kliničkoj praksi kao kontrastno sredstvo u magnetnoj rezonanci [132]–[134]. Njihove magnetne osobine čine ih dobrim kandidatima za nove biomedicinske primene – magnetna hipertermija, obeležavanje ćelija, magnetno navođenje lekova [27], [44], [60], [135]–[137]. Osobine nanočestica na bazi oksida gvožđa zavise od njihovog faznog sastava, veličine i omotača. Najčešće je jezgro čestica magnetit ili maghemit, sa omotačem koji doprinosi hemijskoj stabilnosti čestica i većoj moći kačenja drugih aktivnih susptanci. Slično drugim nanočesticama i nanočestice na bazi oksida gvožđa vrlo brzo nakon ubrizgavanja u organizam završe u jetri i slezini. Iz tog razloga su pre svega korišćene kao kontrast u magnetnoj rezonanci tih organa [59], [113].

Veličina nanočestica utiče na vreme zadržavanja u cirkulaciji i na njihovu biodistribuciju. Istraživanja na klinički prihvaćenim ferofluidima Ferumoxide (80 nm) i Ferumoxtran (30 nm) pokazala su da veće čestice dominantno završavaju u jetri (80 %) i slezini (6 %), dok se manje čestice zadržavaju u slezini (40 %), jetri (25 %) i limfnim čvorovima (10 %) [32], [62], [122]. Poluvreme zadržavanja velikih čestica u krvotoku je veoma kratko, oko 10 minuta, dok je u slučaju

manjih do 4 sata [62], [121]. Duže zadržavanje u cirkulaciji ili zadržavanje u organima koji ne pripadaju RES sistemu može se postići korišćenjem različitih obloga – polietilen glikola, skroba, dekstrana i drugih [62], [115], [122], [138], [139]. Obloge menjaju površinsko naelektrisanje čestica i maskiraju prisustvo čestica za proteine prisutne u krvi. Na ovaj način se čak i velike čestice, koje imaju kratko poluvreme cirkulacije, mogu zadržati u krvotoku do 12 sati ili se može povećati stepen njihovog zadržavanja u ciljanim organima i tumorima [122], [138]–[140].

Nakon unošenja čestica oksida gvožđa u organizam započinje njihova razgradnja i izlučivanje. Istraživanja su pokazala da se gvožđe uneto ubrizgavanjem nanočestica oksida gvožđa veoma sporo izbacuje iz organizma – samo 20 % za 80 dana [115], [121], [141]. Najverovatniji uzrok ovoga je što to gvožđe postaje deo prirodnih rezervi organizma koje se koriste pri formiranju novih crvenih krvnih zrnaca [15], [32], [119], [142]. Čestice oksida gvožđa dejstvom RES sistema najvećim delom završavaju u Kupferovim ćelijama u jetri, tu se razgrađuju i oslobođeno gvožđe se ugrađuje u protein feritin. Po potrebi, feritin se krvotokom doprema do ostalih tkiva, kao na primer do koštane srži, gde ulazi u sastav hemoglobina tokom proizvodnje crvenih krvnih zrnaca. Smrcu crvenih krvnih zrnaca i razgradnjom hemoglobina, gvožđe ponovo postaje deo rezervi organizma, uskladišteno za izgradnju novih crvenih krvnih zrnaca [14], [143].

### 3.2 Merenje biodistribucije standardnim metodama

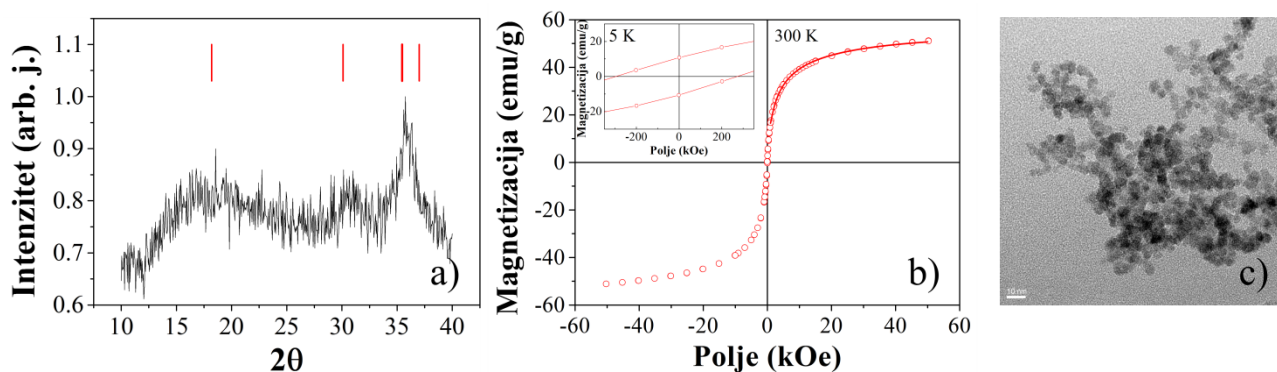
Određivanje *in vivo* biodistribucije nanočestica izvodi se na model sistemima, najčešće pacovima i miševima. U najvećem broju slučajeva merenje se vrši *ex vivo*, na uzorcima organa uzetim nakon žrtvovanja životinje. Preovladavajući principi određivanja količine nanočestica se baziraju ili na elementalnoj analizi (ICPS, AAS) ili na radio-obeležavanju nanočestica i merenju aktivnosti organa [144]–[148]. U slučaju primene nanočestica na bazi oksida gvožđa, elementalna analiza nije u stanju da razlikuje gvožđe iz čestica od već prisutnog gvožđa unutar hemoglobina i feritina. Zato je u ovim metodama potrebno imati i uzorke organa životinja kojima nisu ubrizgane nanočestice, kako bi se definisala bazna linija. Na ovaj način se uvodi izvesna nesigurnost u rezultate, jer dve žive jedinke mogu znatno da se razlikuju po količini biogenog gvožđa u organima. S druge strane, statistički pouzdano određivanje bazne linije može biti etički neprihvatljivo, jer podrazumeva žrtvovanje velikog broja životinja.

Drugi standardni način se zasniva na radio-obeležavanju nanočestica. Pre ubrizgavanja, na omotač nanočestica se kače radioaktivni izotopi ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Th}$ ,  $^{131}\text{I}$  i drugi) i meri se njihova ukupna aktivnost [146], [149], [150]. Bitan činilac je postojanost kačenja radionuklida i ona se proverava nakon svakog obeležavanja. Ukoliko vezivanje radionuklida za česticu nije čvrsto i dolazi do njihovog razdvajanja, ne može se nakon ubrizgavanja u životinju znati da li izmerena aktivnost potiče od obeleženih nanočestica ili od slobodnih radionuklida. Najčešće se stabilnost kačenja radionuklida određuje ITLC-SG metodom (instant thin layer chromatography on silica gel strips), gde se prati perfuzija obeleženog ferofluida kroz silikonsku traku [149], [151]. Kap ferofluida se nanosi na jedan kraj trake. Radionuklid vezan za čestice će ostati na mestu nanošenja ferofluida, dok će se slobodni radioaktivni joni kretati sa tečnošću duž trake. Merenjem aktivnosti različitih delova trake može se odrediti procenat čvrsto vezanih jona, odnosno stepen stabilnosti kačenja. Pri *in vivo* eksperimentima, određeno vreme nakon ubrizgavanja životinja se žrtvuje, vade se organi i meri se njihova aktivnost. Na osnovu odnosa aktivnosti organa i ukupne aktivnosti (preračunate za proteklo vreme) određuje se procenat ubrizgane doze nanočestica (percentage of initial dose, %ID) koji direktno određuje procenat količine nanočestica u datom organu.

Kao primer određivanja biodistribucije predstaviću rezultate našeg rada [149] u kome su upoređeni rezultati radiotraserske metode i ICP elementalne analize. Korišćene magnetne nanočestice su bile na bazi magnetita dopiranog erbijumom –  $\text{Fe}_{2.95}\text{Er}_{0.05}\text{O}_4$ . Sintetisane su Masartovom metodom [152], gde se stehiometrijska smeša soli gvožđa i erbijuma ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{Er}(\text{NO}_3)_3$ ) meša sa 1.5 M NaOH na povišenoj temperaturi. Magnetne nanočestice prave talog koji se dekantovanjem

i ispiranjem oslobađa od viška baze. Dodavanjem limunske kiseline (citric acid – CA) dobijaju se obložene nanočestice koje su stabilne u vodi, odnosno, dobija se ferrofluid.

Rezultati difrakcije X-zraka, transmisiona elektronske mikroskopije (TEM) i magnetne karakterizacije prikazani su na slici 3.1. Rezultati difrakcije su pokazali da se radi o česticama maghemita/magnetita (slika 1.3a), jer se položaji izmerenih maksimuma poklapaju sa položajima iz kristalografske baze (vertikalne crte). Magnetna merenja su pokazala da se čestice ponašaju superparamagnetno (slika 1.3b), i da se Lanževenova kriva otežinjena raspodelom (izraz 1.2.49) može naitovati na podatke (crvena kriva u prvom kvadrantu). Analizom TEM slika došlo se do zaključka da su čestice sferne (slika 3.1c) i da je srednja veličina čestica oko 7 nm (slika 3.1).



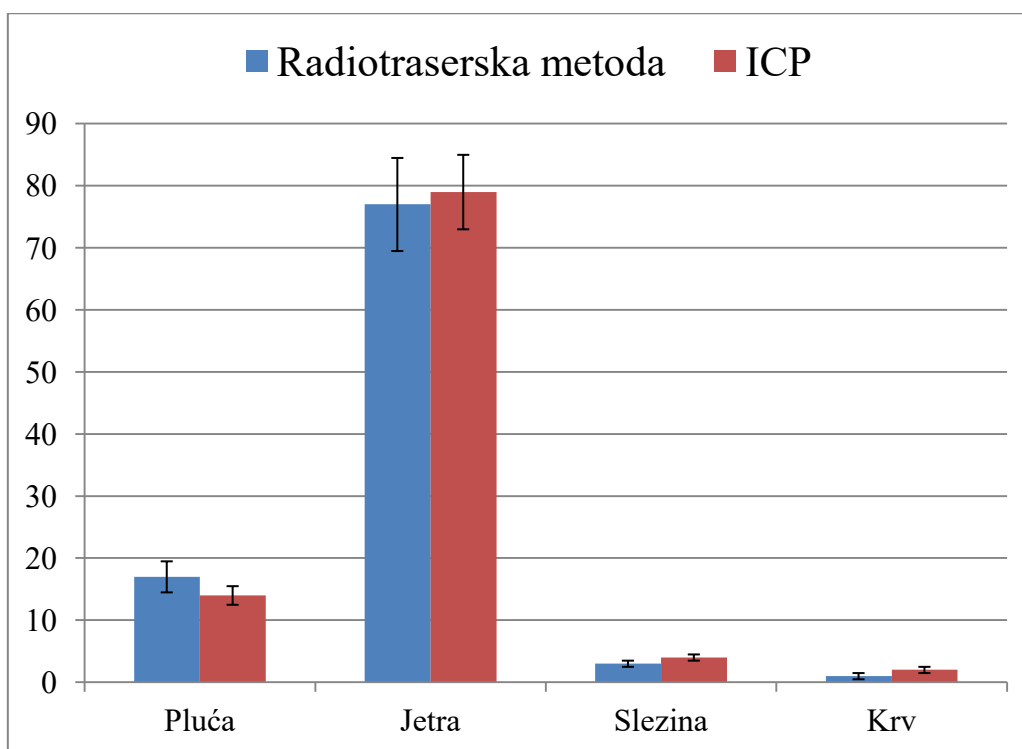
**Slika 3.1** Rezultati karakterizacije nanočestica: a) XRD, b) magnetna merenja, c) transmisiona elektronska mikroskopija (skala je 10 nm).

Za radioobeležavanje je korišćen  $^{90}\text{Y}$  – dominantno beta emiter sa periodom poluraspada od 64h. Emitovani elektroni zakočnim zračenjem stvaraju gama fotone koji se lako detektuju čak i kada se  $^{90}\text{Y}$  nalazi duboko u telu pacijenta. Pri radioobeležavanju, 5  $\mu\text{l}$  rastvora  $^{90}\text{YCl}_3$ , aktivnosti oko 370 MBq, pomešano je sa vodenom suspenzijom  $\text{Fe}_{2.95}\text{Er}_{0.05}\text{O}_4/\text{CA}$  koncentracije 30 mg/ml i mešano jedan sat. Nanočestice su magnetnim dekantovanjem odvojene od ostatka tečnosti i isprane nekoliko puta dejonizovanom vodom kako bi se odstranio višak  $^{90}\text{Y}^{3+}$ . Obeleženi ferrofluid je pokazao veliku stabilnost kačenja  $^{90}\text{Y}$  – preko 90 % nakon 72 h inkubacije, kako u rastvoru soli tako i u krvnoj plazmi.

Za određivanje biodistribucije iskorišćena su tri zdrava Vistar (Wistar) pacova. Svakom je kroz repnu venu ubrizgano 0.1 ml radioobeleženog ferrofluida. Nakon 30 minuta pacovi su žrtvovani i izvađeni su reprezentativni organi i tkiva: jetra, slezina, pluća i krv. Upoređivanjem aktivnosti svakog organa sa aktivnošću ubrizgane doze izračunata je procentualna raspodela nanočestica po organima.

Nakon merenja radioaktivnosti, organi su ostavljeni mesec dana u zamrzivaču kako bi im aktivnost pala do prirodnog šuma. Posle toga su poslani na ICP-MS elementalnu analizu. Umesto gvožđa, ICP analiza je odredila koncentracije erbijuma u raznim organima. Kako se erbijum inače ne nalazi u organizmu, nije bilo potrebe za određivanjem bazne linije.

Uporedni rezultati obe metode su prikazani na slici 3.2. Kao što je i očekivano, ogromna većina čestica završava u jetri (oko 80 %ID), dok je ostatak raspoređen u plućima (oko 15 %ID), slezini (oko 3 %ID) i krvi (oko 1 %ID). Povećan procenat čestica u plućima ukazuje na aglomeraciju čestica nakon ubrizgavanja u krvotok i njihovo zaglavljivanje u kapilarima pluća.



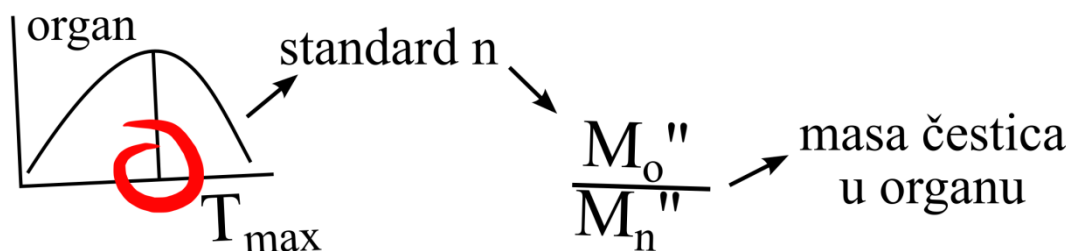
**Slika 3.2** Uporedni prikaz rezultata dobijenih radotraserskom metodom i ICP elementarnom analizom. Vertikalne prečke označavaju grešku merenja.

### 3.3 Određivanje biodistribucije nanočestica merenjem AC magnetizacije

Kako je akcenat ove teze na korišćenju magnetnih nanočestica, postavlja se pitanje da li je moguće iskoristiti njihova magnetna svojstva za određivanje biodistribucije. Određeni organi, poput jetre i slezine, sadrže značajnu količinu biogenog gvožđa, pre svega u obliku feritina i hemoglobina, pa je potrebno naći metodu merenja kod koje će signal nanočestica biti znatno veći i jasno različit od signala koji potiče od biogenog gvožđa. Feritin je antiferomagneto uređen, dok gvožđe u hemoglobinu može biti dija- ili paramagnetno, zavisno od oksidacionog stanja [153], [154]. Iako su nanočestice ferimagnetne, te poseduju daleko veću magnetizaciju od biogenog gvožđa, direktno DC merenje magnetizacije nije pogodno jer je zbog odnosa u količini odziv biogenog gvožđa uporediv sa odzivom čestica. Pokazalo se da su, zbog ogromnih razlika u dinamičkom ponašanju magnetizacije, AC merenja pogodan alat za određivanje količine nanočestica u biološkom tkivu [155], [156]. Pri frekvenciji od 1 Hz, merenjem od 5 K do 300 K, superparamagnetne nanočestice daju jasan maksimum u imaginarnom delu magnetizacije. Para- i dijamagnetno gvožđe u hemoglobinu ne daje merljiv signal u datom opsegu frekvencija i temperatura [155], dok signal od feritina ima maksimum uvek na istoj temperaturi [155], [157], te je lako razlučiv.

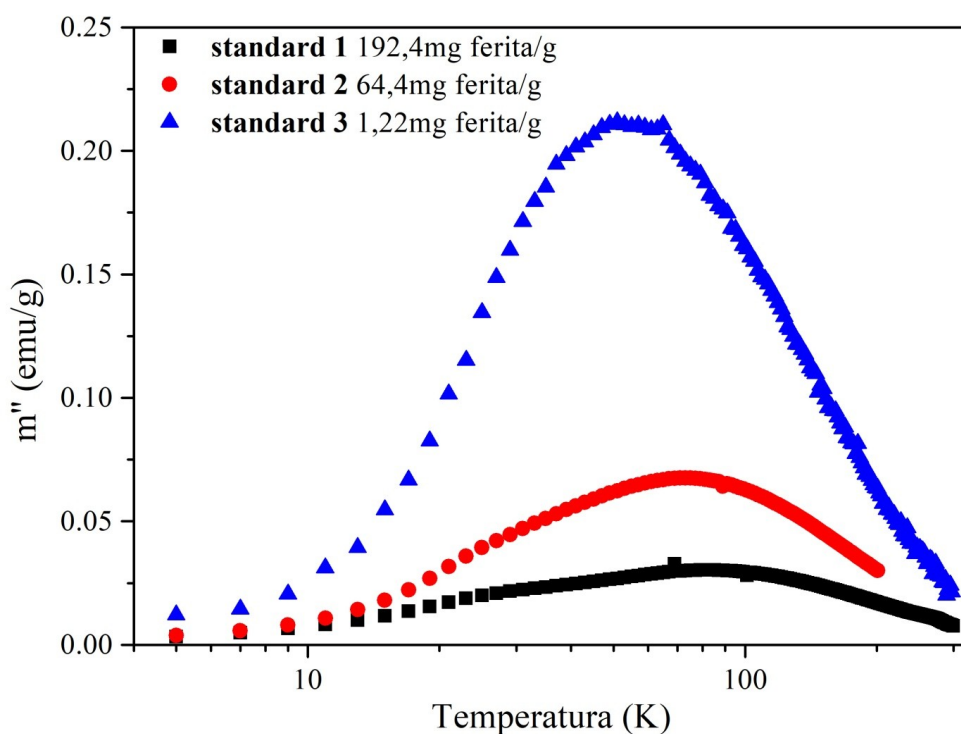
AC odziv superparamagnetnih nanočestica nije moguće potpuno teorijski opisati, tako da je ova metoda određivanja biodistribucije relativna – zasniva se na poređenju merenja nepoznatih uzoraka sa merenjima na poznatim, kalibracionim uzorcima. Amplituda AC odziva ne zavisi samo od količine nanočestica, već, zbog svog dinamičkog porekla, i od intenziteta međučestičnih interakcija, odnosno od koncentracije čestica. Sa povećanjem koncentracije nanočestica dolazi do smanjenja amplitude maksimuma, kao i do njegovog temperaturnog pomeranja.

Kalibracija se vrši merenjem uzoraka koji sadrže različite koncentracije istog tipa čestica kojima se određuje biodistribucija. Na osnovu položaja maksimuma u nepoznatom uzorku odabira se kalibracioni uzorak koji ima maksimum na najbližoj temperaturi, potom se preko odnosa amplituda izračunava koncentracija nanočestica u nepoznatom uzorku (slika 3.3).



**Slika 3.3** Šematski prikaz algoritma izračunavanja raspodele nanočestica po organima.

Za potrebe našeg eksperimenta napravili smo tri kalibraciona uzorka sa različitim koncentracijama magnetnih nanočestica (Tabela 3.1) koje su bile suspendovane u agar gelu. Korišćen je agar gel, prirodni protein iz algi, zato što ima strukturu sličnu mišićnom tkivu, te se često koristi za izradu fantoma. Za sva tri kalibraciona uzorka izmeren je AC odziv u MPMS SQUID uređaju pri frekvenciji od 1 Hz (slika 3.4).



**Slika 3.4** Grafik zavisnosti imaginarnog dela AC magnetizacije od temperature za standardne uzorke. Merenje je vršeno pri frekvenciji od 1 Hz i amplitudi polja od 4 Oe.

Koncentracije, položaji i visine maksimuma u imaginarnom delu magnetizacije za sva tri uzorka dati su u Tabeli 3.1.

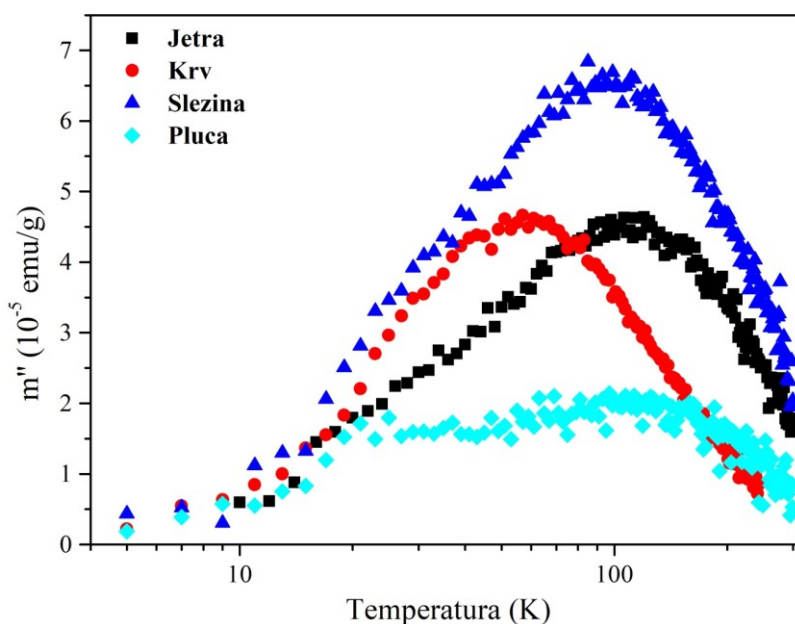
Tabela 3.1 Koncentracije standarda i rezultati AC merenja

Standard	Koncentracija [mg/g]	$T_{\max}$ [K]	$m''_{\max}$ [emu/gferita]
1	192.4	83	0.030
2	64.4	73	0.068
3	1.22	51	0.212



Vidi se da sa povećanjem koncentracije opada visina maksimuma, i on se pomera ka višim temperaturama. Sada je jasno zašto za određivanje nepoznate količine čestica u organima nije dovoljno posmatrati samo visine maksimuma, već se mora uzeti u obzir i njegov položaj.

Uzorci organa su mereni pod istim uslovima kao i kalibracioni standardi. Rezultati merenja su dati na slici 3.5. Već se samo na osnovu položaja maksimuma mogu izvući neki zaključci. Maksimum u krvi je na najnižoj temperaturi od svih uzoraka. To ukazuje da su u krvotoku ostale najsitnije pojedinačne i malo aglomerisane čestice. Ostale čestice su fagocitozom deponovane u glavnim RES organima - jetri i slezini, dok su krupni aglomerati ostali zaglavljani u plućima. Visoke temperature maksimuma pokazuju da prilikom deponovanja čestica u jetru i slezinu dolazi do njihovog približavanja i aglomerisanja.



**Slika 3.5** Grafik zavisnosti imaginarnog dela AC magnetizacije organa od temperature. Merenje je vršeno pri frekvenciji od 1 Hz i amplitudi polja od 4 Oe.

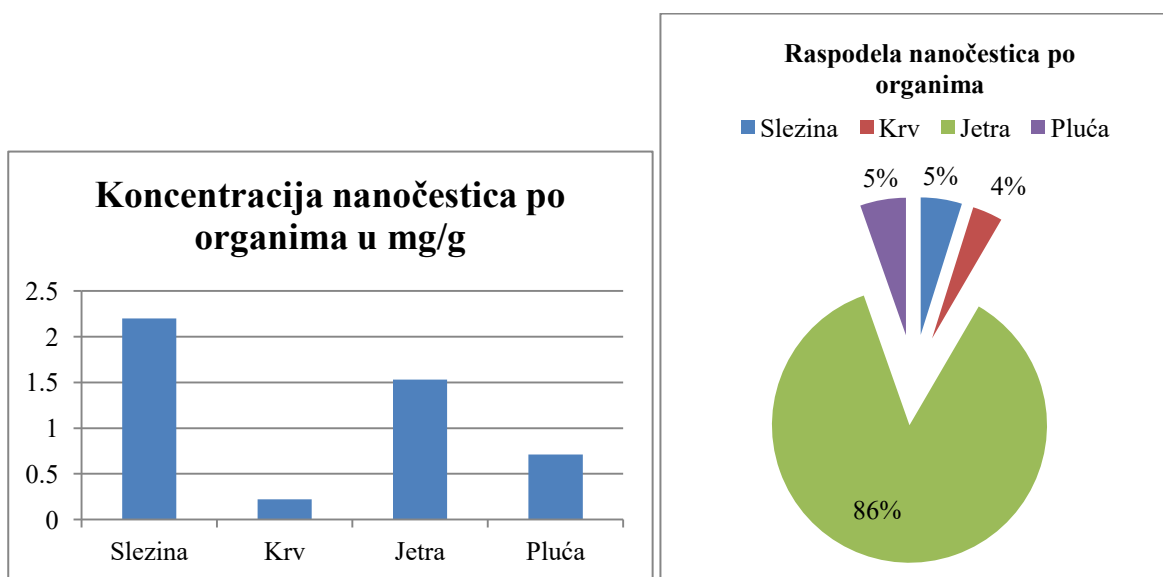
Na osnovu položaja maksimuma, za svaki organ je izabran odgovarajući kalibracioni standard i iz odnosa visina maksimuma izračunata je količina magnetnih nanočestica u datom organu. Za izračunavanje količine oksida gvožđa u slezini, jetri i plućima korišćen je standard 1, dok je za krv korišćen standard 3. Položaji i visine maksimuma za svaki organ dati su u Tabeli 3.2.

**Tabela 3.2** Rezultati merenja AC susceptibilnosti na organima i izračunate vrednosti koncentracije nanočestica u njima

Tkivo	T <sub>max</sub> [K]	m'' <sub>max</sub> [emu/g]	Koncentracija [mg/g]	Masa [mg]
Slezina	93	6.65 10 <sup>-5</sup>	2.2	0.09
Krv	57	4.67 10 <sup>-5</sup>	0.22	0.066
Jetra	106	4.63 10 <sup>-5</sup>	1.53	1.6
Pluća	97	2.14 10 <sup>-5</sup>	0.71	0.1



Kao što je i očekivano nakon venskog ubrizgavanja ferofluida, najveći deo nanočestica biva zadržan u jetri i slezini usled fagocitoze.



**Slika 3.6** Grafici raspodele a) koncentracije i b) količine nanočestica po organima.

Iako slezina prednjači po koncentraciji zadržanih nanočestica (slika 3.6a), kada se sračuna ukupna količina čestica u organu, jetra ubedljivo dominira (slika 3.6b). Ako uporedimo slike 3.2 i 3.6 vidimo da se rezultati dosta dobro slažu. Prisutno neslaganje se može pripisati malom broju kalibracionih standarda za AC merenja. Dok temperatura maksimuma imaginarnog dela susceptibilnosti kod standarda ne prelazi 83 K, ona kod organa, usled izražene aglomeracije čestica unutar organa, dostiže 106 K. Ovo unosi izvesnu nepouzdanost u izračunate vrednosti količine nanočestica po organima. Pouzdaniji rezultat bi se dobio pravljjenjem veće serije standarnih uzoraka, sa većim koncentracijama, tako da temperature maksimuma standarda obuhvate sve temperature maksimuma koje se javljaju kod organa. Ipak, potrebna je velika količina nanočestica ako se želi napraviti velik broj standarnih uzoraka, pogotovo u rasponu velikih koncentracija. U našem slučaju, standard najveće koncentracije je od 192.4 mg/g. Količina od 192 mg nanočestica, potrebna za pravljenje 1 g standarda, za mnoge vrste sinteza je nedostižna. Ako se dodaju još koncentrovaniiji standardi, potrebna količina raste višestruko. Istina, željene količine standarda se mogu smanjiti do neke mere, ali čak i količine od 100 mg nanočestica su za sinteze na bazi termalne dekompozicije ogromne [158]–[160]. Ovo nameće potrebu za izvesnim vaganjem, s jedne strane željene pouzdanosti, s druge broja standarda.

## Zaključak

Naslov ove teze definiše dve osnovne teme kojima je teza posvećena – određivanje toplotnih gubitaka i biodistribucije magnetnih nanočestica. Opšteprihvaćen način određivanja toplotnih gubitaka se bazira na kalorimetrijskom merenju, dakle posredno, merenjem promene temperature sistema. Uobičajeni načini određivanja biodistribucije su radioobeležavanjem i elementalnom analizom. Nit koja povezuje dve teme sadržane u naslovu je ideja da se za određivanje pomenutih karakteristika može koristiti osnovna specifičnost magnetnih nanočestica – postojanje magnetnog odziva. S tim na umu, glavni zadatak teze je promocija magnetnih metoda, kroz razvoj uređaja za merenja dinamičkih histereza, s jedne strane, i demonstracijom određivanja biodistribucije pomoću magnetnih merenja, s druge.

Glavni doprinosi ove teze:

1. Uspešno su sintetisani ferrofluidi na bazi superparamagnetnih čestica čistog magnetita ili magnetita dopiranog erbijumom i gadolinijumom. Ferrofluidi na bazi magnetita su stabilisani oblogom od polietilen-glikola ( $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}200$  i  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEG}6000$ ), dok su dopirani uzorci stabilisani oblogom od limunske kiseline ( $\text{Fe}_{2.95}\text{Er}_{0.05}\text{O}_4/\text{CA}$  i  $(\text{Fe}_{3-x},\text{Gd}_x)\text{O}_4/\text{CA}$ ). Sintetisane čestice i napravljeni ferrofluidi su okarakterisani strukturnom i magnetnom analizom. Upotrebom komplementarnih tehnika (TEM, XRD i magnetna merenja) utvrđeno je da je srednja veličina čestica u uzorcima u rasponu od 8 do 11 nm, zavisno od uzorka. Rezultati karakterizacije koji su prikazani u disertaciji se baziraju na istraživanjima predstavljenim u radovima kandidata. Sva kalorimetrijska merenja, merenja dinamičkih histereza i određivanje biodistribucije predstavljeni u disertaciji izvršeni su na ovim sintetisanim uzorcima.
2. Dizajn i konstrukcija magnetometra za merenje dinamičkih histereza u oblasti frekvencija od 50 do 300 kHz, pri amplitudi polja do 0.03 T. Prikazana je metodologija obrade merenog signala i način izračunavanja toplotnih gubitaka. Dat je prikaz programskog algoritma za automatsku obradu i izračunavanje gubitaka. Isti algoritam je korišćen za pravljenje zasebne aplikacije sa grafičkim interfejsom u programskom jeziku C#.
3. Kroz analizu rezultata merenja toplotnih gubitaka na istim uzorcima u 20 laboratorija, organizovanog u okviru COST akcije, pokazan je stepen neslaganja rezultata između različitih laboratorija i uređaja. Pored nestandardizovanog načina izračunavanja toplotnih gubitaka, kao osnovni nedostatak je izdvojeno nepostojanje kalibracionog standarda.
4. Predložen je standard za kalibraciju uređaja za određivanje toplotnih gubitaka – 20% rastvor NaCl, koji se u promenljivom magnetnom polju zagreva usled indukovanih struja. Ovakav standard je lako dostupan i procedura merenja na njemu je identična merenju na ferrofluidima. Toplotni gubici rastvora soli se mogu predvideti teorijski, tako da se mogu odrediti odstupanja izmerenih vrednosti. Ovo nam omogućava međusobno poređenje različitih uređaja, kao i različitih metodologija izračunavanja gubitaka.

5. Primenom komplementarnih metoda istraživana je biodistribucija sintetisanih čestica na bazi magnetita dopiranog erbijumom. Pokazano je dobro slaganje rezultata dobijenih radioobeležavanjem, elementalnom ICP analizom i pomoću magnetnih AC merenja.

U budućnosti je ostala da se završi kalibracija magnetometra za merenje dinamičkih histerezisa. To je osnovni razlog zašto u tezi nema poređenja toplotnih gubitaka izračunatih na osnovu kalorimetrijskih merenja i pomoću dinamičkih histerezisa. Načini kalibracije su prikazani u poglavlju 2.1, a merenjem rastvora soli, slično proceduri opisanoj u poglavlju 2.3.2, može se izvršiti provera uređaja.

Konačni korak u razvoju magnetometra bio bi konstrukcija samostalnog uređaja, koji bi u sebi sadržavao DSP (*digital signal processing*) jedinicu za generisanje sinusoidalnog signala, akviziciju magnetnog odziva uzorka i analizu detektovanog signala. Ovo bi bio prvi korak ka pravljenju komercijalne verzije magnetometra.

## Literatura

- [1] C. S. C. Santos *et al.*, “Industrial Applications of Nanoparticles - A Prospective Overview,” *Mater. Today Proc.*, vol. 2, no. 1, pp. 456–465, 2015.
- [2] I. Krzyżewska, J. Kyzioł-Komosińska, C. Rosik-Dulewska, J. Czupioł, and P. Antoszczyszyn-Szpicka, “Inorganic nanomaterials in the aquatic environment: behavior, toxicity, and interaction with environmental elements,” *Arch. Environ. Prot.*, vol. 42, no. 1, pp. 87–101, Mar. 2016.
- [3] O. Salata, “Applications of nanoparticles in biology and medicine.,” *J. Nanobiotechnology*, vol. 2, no. 1, p. 3, Apr. 2004.
- [4] G. Lövestam *et al.*, “JCR report ‘Considerations on a Definition of Nanomaterial for Regulatory Purposes,’” 2010.
- [5] Y. Sun, “Shape-Controlled Synthesis of Gold and Silver Nanoparticles,” *Science (80-. )*, vol. 298, no. 5601, pp. 2176–2179, 2002.
- [6] A. Auerbach, “Interacting Electrons and Quantum Magnetism.” Springer-Verlag, 1994.
- [7] B. A. Joyce, P. C. Kelires, A. G. Naumovets, and D. D. Vvedensky, Eds., *Quantum Dots: Fundamentals, Applications, and Frontiers*. Springer, 2005.
- [8] S. K. Kulkarni, *Nanotechnology : Principles and Practices, Third Edition*. Springer International Publishing, 2015.
- [9] A. Amirfazli, “Nanomedicine: magnetic nanoparticles hit the target.,” *Nat. Nanotechnol.*, vol. 2, no. August, pp. 467–468, 2007.
- [10] D. Bobo, K. J. Robinson, J. Islam, K. J. Thurecht, and S. R. Corrie, “Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date,” *Pharm. Res.*, vol. 33, no. 10, pp. 2373–2387, Oct. 2016.
- [11] J. A. Tate, A. A. Petryk, A. J. Giustini, and P. J. Hoopes, “In vivo biodistribution of iron oxide nanoparticles: an overview,” 2011, vol. 18, no. 9, pp. 790117-790117–9.
- [12] S. V. Spirou *et al.*, “Recommendations for in vitro and in vivo testing of magnetic nanoparticle hyperthermia combined with radiation therapy,” *Nanomaterials*, vol. 8, no. 5, p. 306, May 2018.
- [13] V. I. Shubayev, T. R. Pisanic, and S. Jin, “Magnetic nanoparticles for theragnostics,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 61, no. 6, pp. 467–477, 2009.
- [14] J. P. M. Almeida, A. L. Chen, A. Foster, and R. Drezek, “In vivo biodistribution of nanoparticles.,” *Nanomedicine (Lond)*, vol. 6, no. 5, pp. 815–835, 2011.
- [15] E. K. Schlachter *et al.*, “Metabolic pathway and distribution of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: in vivo study.,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 6, pp. 1793–800, 2011.
- [16] A. Halbreich *et al.*, “Biomedical applications of maghemite ferrofluid,” *Biochimie*, vol. 80, pp. 379–390, 1998.
- [17] P. Tartaj, M. P. Morales, T. González-Carreño, S. Veintemillas-Verdaguer, and C. J. Serna, “Advances in magnetic nanoparticles for biotechnology applications,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 290-291 PA, pp. 28–34, 2005.
- [18] B. Kowalczyk, I. Lagzi, and B. a. Grzybowski, “Nanoseparations: Strategies for size and/or shape-selective purification of nanoparticles,” *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 16, no. 2, pp. 135–148, 2011.
- [19] Y. Liu, D. J. Sellmyer, and D. Shindo, *Handbook of Advanced Magnetic Materials Volume I: Advanced Magnetic Materials: Nanostructural Effects*. Tsinghua University Press, 2006.
- [20] I. Koh and L. Josephson, “Magnetic Nanoparticle Sensors,” *Sensors*, vol. 9, no. 10, pp. 8130–8145, 2009.
- [21] J. Kudr *et al.*, “Magnetic Nanoparticles: From Design and Synthesis to Real World Applications,” *Nanomaterials*, vol. 7, no. 9, p. 243, Aug. 2017.
- [22] N. A. Frey and S. Sun, “Magnetic Nanoparticle for Information Storage Applications,” in *Inorganic Nanoparticles: Synthesis, Applications, and Perspectives*, vol. 19, no. Richter, 2010, p. 576.

- [23] R. . Dorf, *Sensors, Nanoscience, Biomedical Engineering, and Instruments, 3rd Edition*, The Electr. Taylor & Francis Group, 2006.
- [24] K. Wu, D. Su, J. Liu, R. Saha, and J. P. Wang, “Magnetic nanoparticles in nanomedicine: A review of recent advances,” *Nanotechnology*, vol. 30, no. 50, 2019.
- [25] H. J. M. Swagten, “Chapter One Spin-Dependent Tunneling in Magnetic Junctions,” *Handbook of Magnetic Materials*, vol. 17. pp. 1–121, 2007.
- [26] J. Dobson, “Magnetic micro- and nano-particle-based targeting for drug and gene delivery.,” *Nanomedicine (Lond)*, vol. 1, no. 1, pp. 31–7, 2006.
- [27] R. Tietze *et al.*, “Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 468, no. 3, pp. 463–470, 2015.
- [28] A. Ito, M. Shinkai, H. Honda, and T. Kobayashi, “Medical application of functionalized magnetic nanoparticles,” *J. Biosci. Bioeng.*, vol. 100, no. 1, pp. 1–11, 2005.
- [29] T. Neuberger, B. Schöpf, H. Hofmann, M. Hofmann, and B. von Rechenberg, “Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, no. 1, pp. 483–496, 2005.
- [30] H. Etemadi and P. G. Plieger, “Magnetic Fluid Hyperthermia Based on Magnetic Nanoparticles: Physical Characteristics, Historical Perspective, Clinical Trials, Technological Challenges, and Recent Advances,” *Adv. Ther.*, vol. 3, no. 11, p. 2000061, 2020.
- [31] N. V. S. Vallabani, S. Singh, and A. S. Karakoti, “Magnetic Nanoparticles: Current Trends and Future Aspects in Diagnostics and Nanomedicine,” *Curr. Drug Metab.*, vol. 20, no. 6, pp. 457–472, 2018.
- [32] Y. D. Xiao, R. Paudel, J. Liu, C. Ma, Z. S. Zhang, and S. K. Zhou, “MRI contrast agents: Classification and application (Review),” *Int. J. Mol. Med.*, vol. 38, no. 5, pp. 1319–1326, 2016.
- [33] M. Prester, D. Drobac, and Ž. Marohnić, “Magnetic dynamics studies of the newest-generation iron deficiency drugs based on ferumoxytol and iron isomaltoside 1000,” *J. Appl. Phys.*, vol. 116, no. 4, p. 043910, Jul. 2014.
- [34] R. B. Buxton, *Introduction to Functional Magnetic Resonance: Imaging Principles and Techniques, 2nd Edition*, vol. 2. Cambridge University Press, 2009.
- [35] T. M. Buzug *et al.*, *Magnetic Nanoparticles: Particle Science, Imaging Technology, Clinical Applications*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- [36] K. M. Krishnan, “Biomedical nanomagnetism: A spin through possibilities in imaging, diagnostics, and therapy,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 46, no. 7, pp. 2523–2558, 2010.
- [37] E. A. Périgo *et al.*, “Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia,” *Appl. Phys. Rev.*, vol. 2, no. 4, 2015.
- [38] R. W. Y. Habash, R. Bansal, D. Krewski, and H. T. Alhafid, “Thermal therapy, part 2: hyperthermia techniques.,” *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 34, no. 6, pp. 491–542, 2006.
- [39] L. Asín, G. F. Goya, a Tres, and M. R. Ibarra, “Induced cell toxicity originates dendritic cell death following magnetic hyperthermia treatment.,” *Cell Death Dis.*, vol. 4, p. e596, 2013.
- [40] L. Asín, M. R. Ibarra, A. Tres, and G. F. Goya, “Controlled cell death by magnetic hyperthermia: Effects of exposure time, field amplitude, and nanoparticle concentration,” *Pharm. Res.*, vol. 29, no. 5, pp. 1319–1327, 2012.
- [41] Y. Tang, “Cancer Therapy Combining Modalities of Hyperthermia and Chemotherapy : in vitro Cellular Response after Rapid Heat Accumulation in the Cancer Cell,” Florida International University, 2010.
- [42] B. Hildebrandt *et al.*, “The cellular and molecular basis of hyperthermia,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 43, no. 1, pp. 33–56, 2002.
- [43] D. Ortega and Q. A. Pankhurst, “Magnetic hyperthermia,” vol. 1, pp. 60–88, 2012.
- [44] Q. A. Q. A. Pankhurst *et al.*, “Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine,” *J. Phys. D-Applied Phys.*, vol. 36, no. 13, pp. R167–R181, Jul. 2003.
- [45] D. Chang *et al.*, “Biologically targeted magnetic hyperthermia: Potential and limitations,” *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. AUG, 2018.

- [46] C. L. Dennis and R. Ivkov, "Physics of heat generation using magnetic nanoparticles for hyperthermia," *Int. J. Hyperth.*, vol. 29, no. 8, pp. 715–729, Dec. 2013.
- [47] R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, and C. B. Taylor, "Selective inductive heating of lymph nodes," *Ann. Surg.*, vol. 146, no. 4, pp. 596–606, Oct. 1957.
- [48] R. K. Gilchrist, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, F. A. Depeyster, J. Yang, and R. Medal, "Effects of Electromagnetic Heating on Internal Viscera," *Ann. Surg.*, vol. 161, no. 6, pp. 890–896, Jun. 1965.
- [49] W. J. Atkinson, I. A. Brezovich, and D. P. Chakraborty, "Usable Frequencies in Hyperthermia with Thermal Seeds," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. BME-31, no. 1, pp. 70–75, 1984.
- [50] A. Jordan, P. Wust, H. Fählin, W. John, A. Hinz, and R. Felix, "Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia," *Int. J. Hyperth.*, vol. 9, no. 1, pp. 51–68, 1993.
- [51] U. Gneveckow *et al.*, "Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH 300F for clinical magnetic fluid hyperthermia," *Med. Phys.*, vol. 31, pp. 1444–1451, 2004.
- [52] M. Johannsen *et al.*, "Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique," *Int. J. Hyperth.*, vol. 21, no. 7, pp. 637–647, Nov. 2005.
- [53] A. Jordan, "Hyperthermia classic commentary: 'Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia' by Andreas Jordan *et al.*, *International Journal of Hyperthermia*, 1993;9:51-68.," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 25, no. 7, pp. 512–6, 2009.
- [54] K. Maier-Hauff *et al.*, "Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme," *J. Neurooncol.*, vol. 103, no. 2, pp. 317–324, 2011.
- [55] R. E. E. Rosensweig, "Heating magnetic fluid with alternating magnetic field," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 252, no. 0, pp. 370–374, 2002.
- [56] A. G. Roca, L. Gutiérrez, H. Gavilán, M. E. Fortes Brollo, S. Veintemillas-Verdaguer, and M. del P. Morales, "Design strategies for shape-controlled magnetic iron oxide nanoparticles," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 138, pp. 68–104, Jan. 2019.
- [57] T. Pellegrino, "Report 'The state of the art of magnetic hyperthermia : challenges to overcome to meet the clinical needs,'" Genoa, 2018.
- [58] Z. W. Tay *et al.*, "Magnetic Particle Imaging-Guided Heating in Vivo Using Gradient Fields for Arbitrary Localization of Magnetic Hyperthermia Therapy," *ACS Nano*, vol. 12, no. 4, pp. 3699–3713, Apr. 2018.
- [59] S. M. Dadfar *et al.*, "Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 138. Elsevier B.V., pp. 302–325, 01-Jan-2019.
- [60] R. Hergt and S. Dutz, "Magnetic particle hyperthermia—biophysical limitations of a visionary tumour therapy," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 311, no. 1, pp. 187–192, Apr. 2007.
- [61] L. Yang *et al.*, "Size dependent biodistribution and toxicokinetics of iron oxide magnetic nanoparticles in mice," *Nanoscale*, vol. 7, no. 2, pp. 625–636, 2015.
- [62] Q. Feng, Y. Liu, J. Huang, K. Chen, J. Huang, and K. Xiao, "Uptake, distribution, clearance, and toxicity of iron oxide nanoparticles with different sizes and coatings," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–13, 2018.
- [63] J. Wells *et al.*, "Challenges and recommendations for magnetic hyperthermia characterization measurements," *Int. J. Hyperth.*, vol. 38, no. 1, pp. 447–460, Jan. 2021.
- [64] N. A. Spaldin, *Magnetic Materials: Fundamentals and Device Applications 2nd Edition*. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2011.
- [65] A. Aharoni, "Introduction to the Theory of Ferromagnetism," *Oxford Science Publications*,

vol. I. p. 303, 2007.

- [66] E. C. Stoner and E. P. Wohlfarth, "A Mechanism of Magnetic Hysteresis in Heterogeneous Alloys," *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. A, Math. Phys. Sci.*, vol. 240, no. 826, pp. 599–642, 1948.
- [67] N. A. Usov, "Iron Oxide Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia," *Spin*, vol. 9, no. 2, pp. 1–13, 2019.
- [68] D. Dunlop, "Superparamagnetic and single-domain threshold sizes in magnetite," *J. Geophys. Res.*, vol. 78, no. 11, pp. 1780–1793, 1973.
- [69] S. Bedanta, A. Barman, W. Kleemann, O. Petravic, and T. Seki, "Magnetic Nanoparticles: A Subject for Both Fundamental Research and Applications," *J. Nanomater.*, vol. 2013, pp. 1–22, 2013.
- [70] A. Kuncser, N. Iacob, and V. E. Kuncser, "On the relaxation time of interacting superparamagnetic nanoparticles and implications for magnetic fluid hyperthermia," *Beilstein J. Nanotechnol.*, vol. 10, pp. 1280–1289, 2019.
- [71] R. Kleiner, D. Koelle, F. Ludwig, and J. Clarke, "Superconducting quantum interference devices: State of the art and applications," *Proc. IEEE*, vol. 92, no. 10, pp. 1534–1548, 2004.
- [72] O. Michele, J. Hesse, and H. Bremers, "Magnetization measurements on frozen ferrofluids: an attempt to separate interaction and anisotropy influences," *J. Physics-Condensed Matter*, vol. 18, no. 20, pp. 4921–4934, 2006.
- [73] E. Lima *et al.*, "Relaxation time diagram for identifying heat generation mechanisms in magnetic fluid hyperthermia," *J. Nanoparticle Res.*, vol. 16, no. 12, pp. 1–11, Dec. 2014.
- [74] R. C. Woodward *et al.*, "A comparison of methods for the measurement of the particle-size distribution of magnetic nanoparticles," *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 40, no. s1, pp. s495–s500, Feb. 2007.
- [75] S. Yoon, "Magnetic Methods for Determining the Monodispersity of Ferrofluids," *J. Korean Phys. Soc.*, vol. 54, no. 1, p. 163, 2009.
- [76] M. Boskovic, M. Fabián, S. Vranjes-Djuric, and B. Antic, "Magnetic nano- and micro-particles based on Gd-substituted magnetite with improved colloidal stability," *Appl. Phys. A*, vol. 127, no. 5, p. 372, May 2021.
- [77] R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands, and S. B. Treiman, "The Feynman Lectures on Physics," *Physics Today*, vol. 17, no. 8, p. 45, 1964.
- [78] J. Carrey, B. Mehdaoui, and M. Respaud, "Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization," *J. Appl. Phys.*, vol. 109, no. 8, p. 083921, 2011.
- [79] S. A. Gudoshnikov, B. Y. Liubimov, and N. A. Usov, "Hysteresis losses in a dense superparamagnetic nanoparticle assembly," *AIP Adv.*, vol. 2, no. 1, 2012.
- [80] Y. Sunghyun and S. Yoon, "Determination of the size distribution of magnetite nanoparticles from magnetic measurements," *J. Magn.*, vol. 16, no. 4, pp. 368–373, 2011.
- [81] L. D. Landau, E. M. Lifshitz, and L. P. Pitaevskii, *Vol. 8 Electrodynamics of Continuous Media*, 2nd ed. 1961.
- [82] H. A. Wheeler, "Formulas for the Skin Effect," in *Proceedings of the I.R.E.*, 1942, pp. 412–424.
- [83] E. Fraga, C. Prados, and D. X. Chen, "Practical Model and Calculation of AC resistance of Long Solenoids," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 34, no. 1, 1998.
- [84] S. Ramo, J. Whinnery, and T. Van Duzer, *Fields and Waves in Communication Electronics, 3rd Edition*. John Wiley & Sons Inc., 1994.
- [85] D. Meeker, "Finite Element Method Magnetics Version 4.2 User Manual," 2010. [Online]. Available: <http://www.femm.info/Archives/doc/manual42.pdf>. [Accessed: 18-Nov-2019].
- [86] S. A. H. Shah, "Vibrating Sample Magnetometry: Analysis and Construction," Syed Babar Ali School of Science and Engineering, LUMS, 2013.
- [87] R. Reeves, "An alternating force magnetometer," *J. Phys. E.*, vol. 5, no. 6, pp. 547–552, 1972.

- [88] G. A. Gibson and S. Schultz, “A high-sensitivity alternating-gradient magnetometer for use in quantifying magnetic force microscopy,” *J. Appl. Phys.*, vol. 69, no. 8, pp. 5880–5882, 1991.
- [89] G. Temple, “Static and Dynamic Electricity,” *Nature*, vol. 146, no. 3701, pp. 446–446, 1940.
- [90] F. J. Teran *et al.*, “Accurate determination of the specific absorption rate in superparamagnetic nanoparticles under non-adiabatic conditions,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 101, no. 6, pp. 2010–2014, 2012.
- [91] F. Soetaert, S. K. Kandala, A. Bakuzis, and R. Ivkov, “Experimental estimation and analysis of variance of the measured loss power of magnetic nanoparticles,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 6661, Jul. 2017.
- [92] A. King and H. Grover, “Temperature Correction Methods in Calorimetry,” *J. Appl. Phys.*, vol. 12, no. 7, pp. 557–568, Jul. 1941.
- [93] M. Coisson *et al.*, “Specific loss power measurements by calorimetric and thermal methods on  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles for magnetic hyperthermia,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 473, pp. 403–409, Mar. 2019.
- [94] I. Andreu and E. Natividad, “Accuracy of available methods for quantifying the heat power generation of nanoparticles for magnetic hyperthermia,” *Int. J. Hyperthermia*, vol. 29, no. 8, pp. 739–51, Dec. 2013.
- [95] A. Attaluri, C. Nusbaum, M. Wabler, and R. Ivkov, “Calibration of a Quasi-Adiabatic Magneto-Thermal Calorimeter Used to Characterize Magnetic Nanoparticle Heating,” *J. Nanotechnol. Eng. Med.*, vol. 4, no. 1, Feb. 2013.
- [96] E. Natividad, M. Castro, and A. Mediano, “Adiabatic vs. non-adiabatic determination of specific absorption rate of ferrofluids,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, no. 10, pp. 1497–1500, 2009.
- [97] R. R. Wildeboer, P. Southern, and Q. A. Pankhurst, “On the reliable measurement of specific absorption rates and intrinsic loss parameters in magnetic hyperthermia materials,” *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 47, no. 49, p. 495003, Dec. 2014.
- [98] P. Lemal, C. Geers, B. Rothen-Rutishauser, M. Lattuada, and A. Petri-Fink, “Measuring the heating power of magnetic nanoparticles: An overview of currently used methods,” *Mater. Today Proc.*, vol. 4, pp. S107–S117, 2017.
- [99] O. L. Lanier *et al.*, “Evaluation of magnetic nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia,” *Int. J. Hyperth.*, vol. 36, no. 1, pp. 687–701, 2019.
- [100] N. Iacob, G. Schinteie, P. Palade, C. M. Ticos, and V. Kuncser, “Stepped heating procedure for experimental SAR evaluation of ferrofluids,” *Eur. Phys. J. E*, vol. 38, no. 6, p. 57, Jun. 2015.
- [101] N. Iacob, G. Schinteie, P. Palade, and V. Kuncser, “Approach for an improved experimental evaluation of the specific absorption rate in magnetic fluid hyperthermia,” *J. Nanoparticle Res.*, vol. 17, no. 4, p. 190, Apr. 2015.
- [102] M. Boskovic, G. F. F. Goya, S. Vranjes-Djuric, N. Jovic, B. Jancar, and B. Antic, “Influence of size distribution and field amplitude on specific loss power,” *J. Appl. Phys.*, vol. 117, no. 10, pp. 1–8, 2015.
- [103] J.-C. Bacri, R. Perzynski, D. Salin, V. Cabuil, and R. Massart, “Ionic ferrofluids: A crossing of chemistry and physics,” *J Magn Magn Mater*, vol. 85, no. 1–3, pp. 27–32, 1990.
- [104] H. Mamiya, “Recent Advances in Understanding Magnetic Nanoparticles in AC Magnetic Fields and Optimal Design for Targeted Hyperthermia,” *J. Nanomater.*, vol. 2013, pp. 1–17, 2013.
- [105] M. Kallumadil, M. Tada, T. Nakagawa, M. Abe, P. Southern, and Q. A. Pankhurst, “Suitability of commercial colloids for magnetic hyperthermia,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, no. 10, pp. 1509–1513, May 2009.
- [106] S.-Y. Y. Wang, S. Huang, and D.-A. A. Borca-Tasciuc, “Potential sources of errors in measuring and evaluating the specific loss power of magnetic nanoparticles in an alternating magnetic field,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 49, no. 1, pp. 255–262, Jan. 2013.



- [107] E. Natividad, M. Castro, and A. Mediano, “Accurate measurement of the specific absorption rate using a suitable adiabatic magnetothermal setup,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 92, no. 9, p. 093116, Mar. 2008.
- [108] D.-X. Chen and V. Skumryev, “Calibration of low-temperature ac susceptometers with a copper cylinder standard,” *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 81, no. 2, p. 025104, Feb. 2010.
- [109] G. R. Carvalho, F. Chenlo, R. Moreira, and J. Telis-Romero, “Physicothermal Properties of Aqueous Sodium Chloride Solutions,” *J. Food Process Eng.*, vol. 38, no. 3, pp. 234–242, Jun. 2015.
- [110] M. T. Thompson, “Simple models and measurements of magnetically induced heating effects in ferromagnetic fluids,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 34, no. 5, pp. 3755–3764, 1998.
- [111] M. Mäntynen, “Report ‘Temperature correction coefficients of electrical conductivity and of density measurements for saline groundwater,’” Helsinki, 2001.
- [112] Comsol Software License Agreement 5.1, “Inductive Heating of a Copper Cylinder,” *Comsol Multiphysics 5.1*, pp. 1–12, 2008.
- [113] M. D. Shultz, S. Calvin, P. P. Fatouros, S. a. Morrison, and E. E. Carpenter, “Enhanced ferrite nanoparticles as MRI contrast agents,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 311, no. 1 SPEC. ISS., pp. 464–468, 2007.
- [114] C. Y. Haw *et al.*, “Hydrothermal synthesis of magnetite nanoparticles as MRI contrast agents,” *Ceram. Int.*, vol. 36, no. 4, pp. 1417–1422, 2010.
- [115] T. Jain, M. Reddy, M. Morales, D. Leslie-Pelecky, and V. Labhasetwar, “Biodistribution, clearance, and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats,” *Mol. Pharm.*, vol. 5, no. 2, pp. 316–327, 2008.
- [116] T. Jennings and G. Strouse, “Past, present, and future of gold nanoparticles,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 620, pp. 34–47, 2007.
- [117] C. Schleh *et al.*, “Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration,” *Nanotoxicology*, vol. 6, no. 1, pp. 36–46, 2012.
- [118] A. Solanki, J. D. Kim, and K.-B. Lee, “Nanotechnology for regenerative medicine: nanomaterials for stem cell imaging,” *Nanomedicine (Lond.)*, vol. 3, no. 4, pp. 567–578, 2008.
- [119] D. Bargheer *et al.*, “The distribution and degradation of radiolabeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles and quantum dots in mice,” *Beilstein J. Nanotechnol.*, vol. 6, no. 1, pp. 111–23, 2015.
- [120] Q. A. Pankhurst, N. T. K. Thanh, S. K. Jones, and J. Dobson, “Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine,” *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 42, no. 22, p. 224001, Nov. 2009.
- [121] B. T. T. Pham *et al.*, “Biodistribution and clearance of stable superparamagnetic maghemite iron oxide nanoparticles in mice following intraperitoneal administration,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 1, 2018.
- [122] N. B. Shah, G. M. Vercellotti, J. G. White, A. Fegan, C. R. Wagner, and J. C. Bischof, “Blood-nanoparticle interactions and in Vivo biodistribution: Impact of surface peg and ligand properties,” *Mol. Pharm.*, vol. 9, no. 8, pp. 2146–2155, 2012.
- [123] A. Ruiz *et al.*, “Biodistribution and pharmacokinetics of uniform magnetite nanoparticles chemically modified with polyethylene glycol,” *Nanoscale*, vol. 5, no. 23, p. 11400, 2013.
- [124] L. Cheng, K. Yang, M. Shao, X. Lu, and Z. Liu, “Pharmacokinetics, Long-Term Biodistribution and Toxicology Study of Functionalized Upconversion Nanoparticles in Mice,” *Nanomedicine*, vol. 6, no. 8, pp. 1327–1340, 2011.
- [125] M. Li, K. T. Al-Jamal, K. Kostarelos, and J. Reineke, “Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoparticles,” *ACS Nano*, vol. 4, no. 11, pp. 6303–17, 2010.
- [126] H. Kobayashi, R. Watanabe, and P. L. Choyke, “Improving conventional enhanced permeability and retention (EPR) effects; What is the appropriate target?,” *Theranostics*, vol. 4, no. 1, pp. 81–89, 2014.

- [127] B. Sanz, M. P. Calatayud, N. Cassinelli, M. R. Ibarra, and G. F. Goya, “Long-Term Stability and Reproducibility of Magnetic Colloids Are Key Issues for Steady Values of Specific Power Absorption over Time,” *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2015, no. 27, pp. 4524–4531, 2015.
- [128] K. Hola, Z. Markova, G. Zoppellaro, J. Tucek, and R. Zboril, “Tailored functionalization of iron oxide nanoparticles for MRI, drug delivery, magnetic separation and immobilization of biosubstances,” *Biotechnol. Adv.*, vol. 33, no. 6, pp. 1162–1176, 2015.
- [129] J. V. Jokerst, T. Lobovkina, R. N. Zare, and S. S. Gambhir, “Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy,” *Nanomedicine*, vol. 6, no. 4, pp. 715–728, Jun. 2011.
- [130] U. Sakulkhu, M. Mahmoudi, L. Maurizi, J. Salaklang, and H. Hofmann, “Protein corona composition of superparamagnetic iron oxide nanoparticles with various physico-chemical properties and coatings,” *Sci. Rep.*, vol. 4, p. 5020, 2014.
- [131] G. Salas, S. Veintemillas-Verdaguer, and M. D. P. Morales, “Relationship between physico-chemical properties of magnetic fluids and their heating capacity,” *Int. J. Hyperthermia*, vol. 29, no. 8, pp. 768–76, 2013.
- [132] S. Dutz, R. Müller, D. Eberbeck, I. Hilger, and M. Zeisberger, “Magnetic nanoparticles adapted for specific biomedical applications,” *Biomed. Tech.*, vol. 60, no. 5, pp. 405–416, 2015.
- [133] R. Hao, R. Xing, Z. Xu, Y. Hou, S. Gao, and S. Sun, “Synthesis, Functionalization, and Biomedical Applications of Multifunctional Magnetic Nanoparticles,” *Adv. Mater.*, vol. 22, no. 25, pp. 2729–2742, Jul. 2010.
- [134] H. Shokrollahi, “A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of maghemite,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 426, pp. 74–81, 2017.
- [135] M. A. Gonzalez-Fernandez *et al.*, “Magnetic nanoparticles for power absorption: Optimizing size, shape and magnetic properties,” *J. Solid State Chem.*, vol. 182, no. 10, pp. 2779–2784, Oct. 2009.
- [136] R. Müller *et al.*, “Magnetic heating effect of nanoparticles with different sizes and size distributions,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 328, no. 2013, pp. 80–85, 2013.
- [137] C. Wilhelm and F. Gazeau, “Magnetic nanoparticles: Internal probes and heaters within living cells,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, no. 7, pp. 671–674, 2009.
- [138] G. Settanni *et al.*, “Protein corona composition of poly(ethylene glycol)- and poly(phosphoester)-coated nanoparticles correlates strongly with the amino acid composition of the protein surface,” *Nanoscale*, vol. 9, no. 6, pp. 2138–2144, 2017.
- [139] S. S. Yu *et al.*, “Size- and charge-dependent non-specific uptake of PEGylated nanoparticles by macrophages,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 7, pp. 799–813, 2012.
- [140] L. Gu, R. H. Fang, M. J. Sailor, and J. H. Park, “In vivo clearance and toxicity of monodisperse iron oxide nanocrystals,” *ACS Nano*, vol. 6, no. 6, pp. 4947–4954, 2012.
- [141] E. Allard-Vannier *et al.*, “Pegylated magnetic nanocarriers for doxorubicin delivery: A quantitative determination of stealthiness in vitro and in vivo,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 81, no. 3, pp. 498–505, 2012.
- [142] S. L. Easo and P. V. Mohanan, “In vitro hematological and in vivo immunotoxicity assessment of dextran stabilized iron oxide nanoparticles,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 134, pp. 122–130, 2015.
- [143] Y. Wei, M. Zhao, F. Yang, Y. Mao, H. Xie, and Q. Zhou, “Iron overload by Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles is a High Risk Factor in Cirrhosis by a Systems Toxicology Assessment,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 29110, 2016.
- [144] D. Psimadas, P. Bouziotis, P. Georgoulas, V. Valotassiou, T. Tsoதாகos, and G. Loudos, “Radiolabeling approaches of nanoparticles with  $^{99m}\text{Tc}$ ,” *Contrast Media Mol. Imaging*, vol. 8, no. 4, pp. 333–339, 2013.
- [145] D. Psimadas *et al.*, “Comparison of the magnetic, radiolabeling, hyperthermic and biodistribution properties of hybrid nanoparticles bearing  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  metal cores,” *Nanotechnology*, vol. 25, no. 2, p. 025101, Jan. 2014.
- [146] G. Ferro-Flores, B. Ocampo-García, C. Santos-Cuevas, E. Morales-Avila, and E. Azorín-

- Vega, “Multifunctional Radiolabeled Nanoparticles for Targeted Therapy,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 21, no. 1, pp. 124–138, 2013.
- [147] L. Maurizi, U. Sakulku, A. Gramoun, J.-P. Vallee, and H. Hofmann, “A fast and reproducible method to quantify magnetic nanoparticle biodistribution,” *Analyst*, vol. 139, no. 5, pp. 1184–91, 2014.
- [148] B. Chertok, A. J. Cole, A. E. David, and V. C. Yang, “Comparison of electron spin resonance spectroscopy and inductively-coupled plasma optical emission spectroscopy for biodistribution analysis of iron-oxide nanoparticles,” *Mol. Pharm.*, vol. 7, no. 2, pp. 375–385, 2010.
- [149] B. Antic *et al.*, “Complementary approaches for the evaluation of biocompatibility of 90Y-labeled superparamagnetic citric acid (Fe,Er)<sub>3</sub>O<sub>4</sub> coated nanoparticles,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 75, pp. 157–164, 2017.
- [150] B. I. Kharisov, O. V. Kharissova, and S. S. Berdonosov, “Radioactive Nanoparticles and their Main Applications : Recent Advances,” *Recent Pat. Nanotechnol.*, vol. 8, no. 2, 2014.
- [151] D. Psimadas *et al.*, “Preliminary evaluation of a 99mTc labeled hybrid nanoparticle bearing a cobalt ferrite core: In vivo biodistribution,” *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 8, no. 4, pp. 575–585, 2012.
- [152] A. Bee, R. Massart, and S. Neveu, “Synthesis of very fine maghemite particles,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 149, no. 1–2, pp. 6–9, 1995.
- [153] L. Gutiérrez, M. Vujčić Spasić, M. U. Muckenthaler, and F. J. Lázaro, “Quantitative magnetic analysis reveals ferritin-like iron as the most predominant iron-containing species in the murine Hfe-haemochromatosis,” *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1822, no. 7, pp. 1147–1153, Jul. 2012.
- [154] Y. Gossuin, P. Gillis, A. Hocq, Q. L. Vuong, and A. Roch, “Magnetic resonance relaxation properties of superparamagnetic particles,” *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology*, vol. 1, no. 3, pp. 299–310, 2009.
- [155] F. J. Lázaro, L. Gutiérrez, A. Rosa Abadía, M. Soledad Romero, A. López, and M. Jesús Muñoz, “Whole tissue AC susceptibility after superparamagnetic iron oxide contrast agent administration in a rat model,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 311, no. 1, pp. 460–463, 2007.
- [156] L. Gutiérrez *et al.*, “Ac magnetic susceptibility study of in vivo nanoparticle biodistribution,” *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 44, no. 25, p. 255002, 2011.
- [157] A. López, L. Gutiérrez, and F. J. Lázaro, “The role of dipolar interaction in the quantitative determination of particulate magnetic carriers in biological tissues,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 16, pp. 5043–56, 2007.
- [158] G. Salas *et al.*, “Modulation of magnetic heating via dipolar magnetic interactions in monodisperse and crystalline iron oxide nanoparticles,” *J. Phys. Chem. C*, vol. 118, no. 34, pp. 19985–19994, 2014.
- [159] C. T. Dinh, T. D. Nguyen, F. Kleitz, and T. O. Do, *Shape-controlled synthesis of metal oxide nanocrystals*, Controlled., vol. 3. Pan Stanford Publishing Pte. Ltd. ISBN, 2012.
- [160] J. Xie, S. Peng, N. Brower, N. Pourmand, S. X. Wang, and S. Sun, “One-pot synthesis of monodisperse iron oxide nanoparticles for potential biomedical applications,” *Pure Appl. Chem.*, vol. 78, no. 5, pp. 1003–1014, 2006.

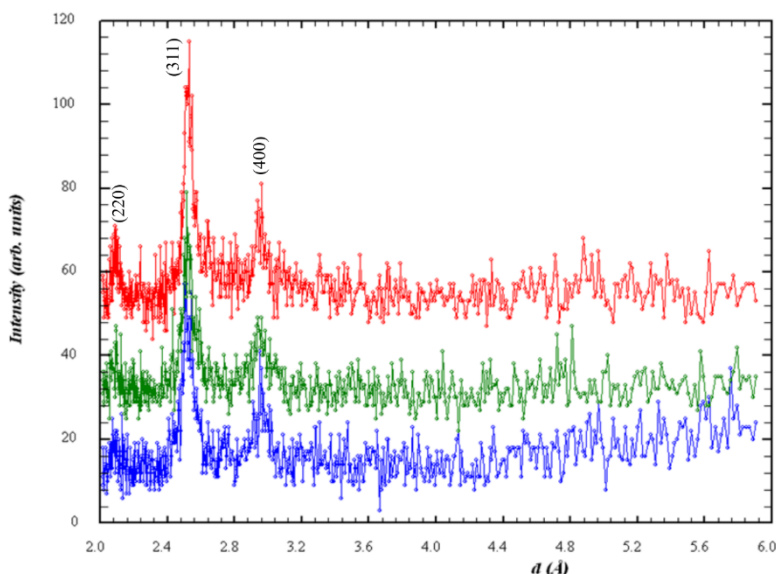
# Prilozi

## Prilog 1

Sinteza i karakterizacija ferofluida na bazi nanočestica  $\text{Fe}_{3-x}\text{Gd}_x\text{O}_4$

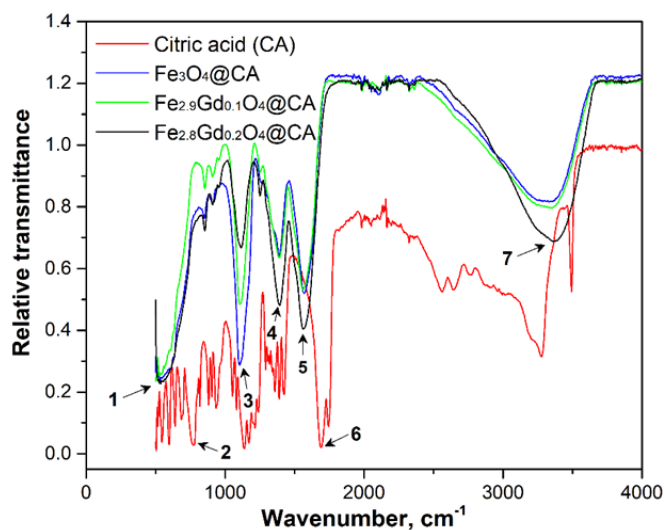
Serijski nanočestice  $\text{Fe}_{3-x}\text{Gd}_x\text{O}_4$  napravljena je metodom koprecipitacije. Prekursori su bile soli  $\text{GdCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  i  $\text{FeCl}_2$  pomešane u stehiometrijskom odnosu. Dodavanjem amonijum hidroksida dolazi do nukleacije nanočestica. Nakon ispiranja dobijenih nanočestica destilovanom vodom, dodata je limunska kiselina koja oblaže nanočestice i sprečava njihovu aglomeraciju. Obložene čestice dispergovane u vodi prave stabilan ferofluid.

Merenjem difrakcije na prahu (XRD) pokazano je da je dobijena očekivana struktura spinela (slika p.1.1). Svi detektovani vrhovi pripadaju magnetitu.



Slika p.1.1 XRD struktura  $\text{Fe}_{3-x}\text{Gd}_x\text{O}_4/\text{CA}$ . Od dna ka vrhu:  $x=0$ ,  $x=0.1$ ,  $x=0.2$ .

Merenja na FTIR uređaju pokazala su prisustvo molekula limunske kiseline na površini čestica (slika p.1.2). Minimumima u transmisiji su pridruženi odgovarajući modovi oscilovanja molekulskih veza (tabela p.1.1).



Slika p.1.2 FTIR spektar limunske kiseline i obloženih nanočestica.

**Tabela p.1.1** Identifikovani modovi oscilovanja u FTIR spektru.

Oznaka	Pozicija trake (cm <sup>-1</sup> )	Vrsta deformacije
1	597	vibracija Fe-O rešetke
2	762	savijanje O-H van ravni
3	1103	vibracija istezanja C-OH
4 i 5	1383 i 1470	vibracija istezanja O-C-O
6	1683	simetrično istezanje C=O
7	3440	vibracija istezanja -O-H

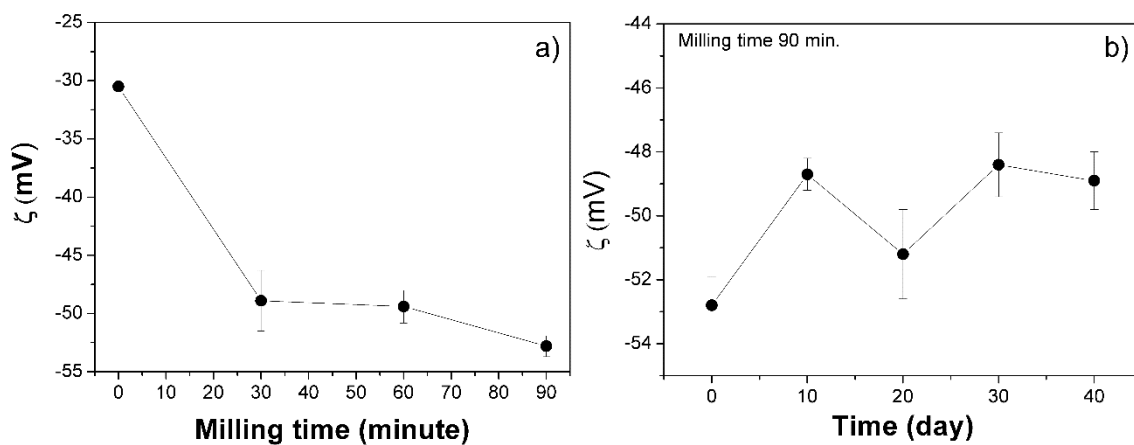
Prisustvo vibracija karboksline grupe -COO<sup>-</sup> pokazuje da je došlo do kačenja limunske kiseline za površinu čestice.

Dobijeni ferofluidi su mleveni u specijalnom vodenom mlinu kako bi se pokušala popraviti njihova stabilnost u vodi. Rezultati su pokazali da mlevenje utiče na stabilnost ferofluida i na veličinu hidrodinamičkog prečnika čestice (tabela p.1.2).

**Tabela p.1.2** Promena hidrodinamičkog prečnika sa vremenom mlevenja za uzorak Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CA

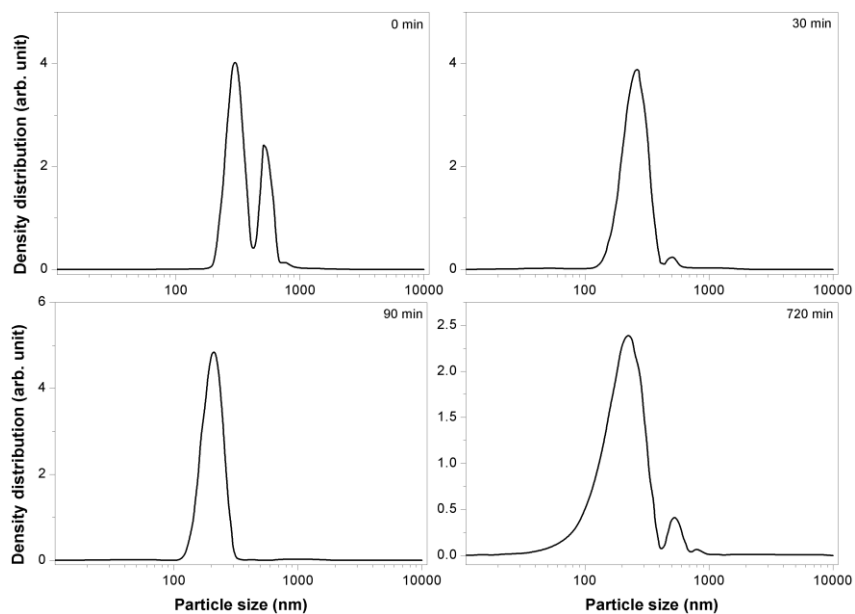
Vreme mlevenja (min)	Hidrodinamički prečnik (nm)	PdI
0	330	0.31
30	254	0.24
60	231	0.26
90	203	0.07
120	220	0.22
150	198	0.07
180	202	0.12
240	185	0.15
360	169	0.07
480	180	0.10
720	212	0.84

Mereni zeta-potencijali za razna vremena mlevenja su prikazani na slici p.1.3a. Zeta-potencijal se menja ka negativnijem posle 30 minuta mlevenja. Dalje mlevenje ne menja značajno vrednost zeta-potencijala. Ferofluidi su bili stabilni dugo nakon mlevenja, kao što je pokazano na slici p.1.3b.



**Slika p.1.3.** Rezultati merenja zeta-potencijala na uzorku Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CA kada je varirano vreme mlevenja (a) i promena zeta-potencijala uzorka mlevenog 90 minuta sa vremenom (b).

Mlevenje je uticalo i na rezultate merenja raspodele čestica po veličini pomoću DLS-a. Na slici p.1.4 prikazana je promena raspodele sa mlevenjem, od početne bimodalne do monomodalne nakon 90 minuta mlevenja.



**Slika p.1.4** DLS merenja: promena distribucije sa mlevenjem za uzorak Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CA.

## Prilog 2

Izračunavanje polja koje stvaraju kalemovi različitih konfiguracija pomoću Matematike i FEMM-a  
Za komunikaciju Matematike i FEMM softvera koristi se MathFEMM paket. U prvom koraku se definišu putanje do MathFEMM paketa i do FEMM softvera, i pokreće se FEMM.

```
<< c:\progra~1\femm42\mathfemm\mathfemm.m  
SetPathToFEMM["c:\\progra~1\\femm42\\bin\\fem.exe"]
```

```
OpenFEMM[]
```

Potom se definišu svi parametri i varijable. Za one parametre koji će se varirati tokom izvođenja programa definisane su granice i korak promene.

```
fmin = 250000;  
fmax = 250000;  
fkorak = 100000; (* Frekvencije (Hz) *)  
U = 400; (* Napon na kalemu (V) *)  
 $\rho = 1.678 \times 10^{-8}$ ; (* Otpornost bakra ( $\Omega\text{m}$ ) *)  
 $\mu r = 0.999991$ ; (* Relativna permeabilnost bakra *)  
minBrNamotaja = 5;  
maxBrNamotaja = 12;  
(* Broj namotaja u kalemu za koje se vrse izracunavanja *)  
rzice = 0.25; (*Poluprecnik zice (cm) *)  
minRazmak = 0.3;  
maxRazmak = 0.7;  
korak = 0.05; (* Razmaci izmedju namotaja (cm) *)  
rMin = 1.8;  
rMax = 2.3;  
rKorak = 0.1; (* Poluprecnici kalema (cm) *)  
tableB0 = ConstantArray[{0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0}, (Round[(fmax - fmin) / fkorak] + 1)  
  (maxBrNamotaja - minBrNamotaja + 1) * (Round[(maxRazmak - minRazmak) / korak] + 1) *  
  (Round[(rMax - rMin) / rKorak] + 1)];  
(* Generise tabelu u koju ce biti zapisani rezultati *)  
tableB0[[1, 8]] = "Jacina struje";  
tableB0[[1, 7]] = "Frekvencija";  
tableB0[[1, 6]] = "Polje smaknuto";  
tableB0[[1, 5]] = "Polje na osi";  
tableB0[[1, 4]] = "Polje u centru"; (* Definise imena kolona *)  
tableB0[[1, 3]] = "Razmak";  
tableB0[[1, 2]] = "Broj namotaja";  
tableB0[[1, 1]] = "R kalema";  
k = 2;
```

Na kraju je definisana tabela „tableB0“ u koju će se upisivati rezultati svake simulacije. U nastavku su definisane formule koje će se koristiti za izračunavanje efektivnog preseka provodnika i jačinu struje kroz kalem.

```

l[n_, rzice_, razmak_] := n * 2 rzice + (n - 1) razmak;
(* Formula za duzinu spirale *)

L[r_, n_, rzice_, razmak_] := 
$$\frac{(r/0.0254)^2 n^2}{9 (r/0.0254) + 10 (l[n, rzice, razmak]/0.0254)} * 10^{-6};$$

(* Wheeler's formula za induktivnost H.A.Wheeler (1928),
Simple inductance formulas for radio coils,
Proc.of I.R.E.,vol.16,no.10,October,pp.1398-1400*)

δ[ρ_, f_, μr_] := 
$$\sqrt{\frac{\rho}{\pi f 4 \pi 10^{-7} \mu r}}$$
; (* skin depth *)

δprim[rzice_, ρ_, f_, μr_] := δ[ρ, f, μr] 
$$\left(1 - \text{Exp}\left[\frac{-rzice}{\delta[\rho, f, \mu r]}\right]\right);$$

(* Formule za izracunavanje efektivnog preseka
provodnika: Knight_Practical continuous functions for the
internal impedance of solid cylindrical conductors;
DOI:10.13140/RG.2.1.3865.1284*)

Z[rzice_, ρ_, f_, μr_] := 
$$\frac{0.62006 rzice}{\delta[\rho, f, \mu r]}$$
;
Y[rzice_, ρ_, f_, μr_] := 
$$\frac{0.189774}{\left(1 + 0.272481 * (Z[rzice, \rho, f, \mu r]^{1.82938} - Z[rzice, \rho, f, \mu r]^{-0.99457})^2\right)^{1.094}}$$
;
Seff[rzice_, ρ_, f_, μr_] := 
$$\pi (2 rzice \delta prim[rzice, \rho, f, \mu r] - \delta prim[rzice, \rho, f, \mu r]^2) (1 + Y[rzice, \rho, f, \mu r]);$$

R[ρ_, n_, r_, rzice_, f_, μr_] := 
$$\frac{\rho (n 2 r \pi + 0.2)}{Seff[rzice, \rho, f, \mu r]}$$
;
Iac[U_, ρ_, n_, r_, rzice_, razmak_, f_, μr_] := 
$$\frac{U}{\sqrt{R[\rho, n, r, rzice, f, \mu r]^2 + (2 \pi f L[r, n, rzice, razmak])^2}}$$
;
(* Jacina struje pri dobijenom efektivnom preseku *)

```

Sledi glavni deo programa. To su ugnježdene for() petlje koje variraju frekvenciju, poluprečnik kalema, broj namotaja u kalemu i razmak između navoja kalema. U svakom koraku, na osnovu datih parametara, generiše se crtež geometrije kalema u FEMM-u i izračunava polje oko kalema kada kroz njega teče jačina struje izračunata po ranije definisanim formulama.

```

For[f = fmin, f ≤ fmax, f += fkorak, {
  For[r = rMin, r ≤ rMax, r += rKorak, {
    For[n = minBrNamotaja, n ≤ maxBrNamotaja, n++, {
      For[razmak = minRazmak, razmak ≤ maxRazmak,
        razmak += korak, { (* Petlje koje menjaju frekvenciju,
          poluprecnik kalema, broj namotaja i razmak izmedju namotaja *)
          NewDocument[0]; (* Otvara novi FEMM dokument*)
          MIProbDef[f, "centimeters", "axi", 10^(-8), 0, 10];
          (* Definicija uslova problema u FEMMu *)
          MIDrawArc[r, 0, r + 2 rzice, 0, 180, 2]; (* Crta se
            geometrija koristeći zadate parametre kalema *)
          MIDrawArc[r + 2 rzice, 0, r, 0, 180, 2];
          MIAddBlockLabel[r + rzice, 0];
          MIAddBlockLabel[1 + (r + 2 rzice), 0];
          MIAddMaterial["Air", 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0];
          MIAddMaterial["Copper", 1, 1, 0, 0, 58, 0, 0, 0, 0, 0];
          MISelectLabel[1 + (r + 2 rzice), 0];
          MISetBlockProp["Air", 1, 0, "<None>", 0, 0, 0];
          MIClearSelected[];
          MIAddCircProp["coil", Iac[U, ρ, n, r * 10^-2, rzice * 10^-2, razmak * 10^-2, f, μr], 1];
          MISelectLabel[r + rzice, 0];

```



```

MISetBlockProp["Copper", 1, 0, "coil", 0, 1, 1];
MIClearSelected[];
MISelectArcSegment[r + rzice, rzice];
MISetArcSegmentProp[2, "<None>", 0, 1];
MIClearSelected[];
MISelectArcSegment[r + rzice, -rzice];
MISetArcSegmentProp[2, "<None>", 0, 1];
MIClearSelected[];
MISelectNode[r, 0];
MISetNodeProp["<None>", 1];
MIClearSelected[];
MISelectNode[r + 2 rzice, 0];
MISetNodeProp["<None>", 1];
MIClearSelected[];
MISelectGroup[1];
MICopyTranslate[0, 2 rzice + razmak, n - 1, (4)];
MIMakeABC[];
MISaveAs["d:\\prviMathFemm.fem"];
MIAnalyze[]; (* Resava problem za zadatu geometriju *)
MILoadSolution[];
tableB0[[k, 8]] = Iac[U, ρ, n, r * 10-2, rzice * 10-2, razmak * 10-2,
  f, μr]; (* Upisuju se u tabelu potrebni rezultati*)
tableB0[[k, 7]] = f;
tableB0[[k, 6]] =
  Abs[MOGetB[0.6, 1/2 * (n - 1) * (2 rzice + razmak)]] [[2]];
tableB0[[k, 5]] = Abs[MOGetB[0, 2 + 1/2 * (n - 1) *
  (2 rzice + razmak)]] [[2]];
tableB0[[k, 4]] = Abs[MOGetB[0, 1/2 * (n - 1) *
  (2 rzice + razmak)]] [[2]];
tableB0[[k, 3]] = razmak;
tableB0[[k, 2]] = n;
tableB0[[k, 1]] = r;
k++;
}];
}];
}];
k = 1;
Export["FieldTable31.txt", tableB0, "Table"];

```

U tabelu „tableB0“ upisuju se parametri kalema kao i izračunate vrednosti polja u tačkama od interesa. Tabela sa svim rezultatima se snima u .txt fajl.

### Prilog 3

Spisak dostupnih frekvencija i pripadajuće kombinacije kondenzatora

U koloni ispod su date vrednosti dostupnih kapaciteta kondenzatora:

1 – 170nF

2 – 200nF

3 – 400nF

4 – 800nF

5 – 1500nF

6 – 3000nF

Raspoložive frekvencije su izračunate za kalem induktivnosti 1.8uH. Neke kombinacije kondenzatora su izostavljene pošto se dobijaju frekvencije bliske već postojećim. Odabrana je 41 rezonantna frekvencija. Opcija kada su svi kondenzatori isključeni služi za linearan režim rada van rezonantne frekvencije. Polje koje kalem pravi je tada daleko manje, jer struja nije pojačana LC kolom, ali je izbor frekvencije kontinualan. Ovaj režim rada je pogodan za merenja susceptibilnosti. Ispod je dat spisak dostupnih frekvencija, zajedno sa pripadajućom kombinacijom kondenzatora.

0 – svi kondenzatori isključeni - kontinualan režim rada

1 – 170nF (uključen kondenzator 1) 288kHz

2 – 200nF (2) 265kHz

3 – 370nF (2+1) 195kHz

4 – 400nF (3) 188kHz

5 – 570nF (3+1) 157kHz

6 – 600nF (3+2) 153kHz

7 – 770nF (3+2+1) 135kHz

8 – 800nF (4) 133kHz

9 – 970nF (4+1) 120kHz

10 – 1000nF (4+2) 119kHz

11 – 1170nF (4+2+1) 110kHz

12 – 1200nF (4+3) 108kHz

13 – 1370nF (4+3+1) 101kHz

14 – 1400nF (4+3+2) 100kHz

15 – 1570nF (4+3+2+1) 94.7kHz

16 – 1670nF (5+1) 91.8kHz

17 – 1870nF (5+2+1) 86.7kHz

18 – 2070nF (5+3+1) 82.5kHz

19 – 2100nF (5+3+2) 81.9kHz

20 – 2270nF (5+3+2+1) 78.7kHz

21 – 2470nF (5+4+1) 75.5kHz

22 – 2670nF (5+4+2+1) 72.6kHz

23 – 2870nF (5+4+3+1) 70.0kHz  
24 – 2900nF (5+4+3+2) 69.7kHz  
25 – 3070nF (5+4+3+2+1) 67.7kHz  
26 – 3200nF (6+2) 66.3kHz  
27 – 3370nF (6+2+1) 64.6kHz  
28 – 3570nF (6+3+1) 62.8kHz  
29 – 3770nF (6+3+2+1) 61.1kHz  
30 – 3800nF (6+4) 60.9kHz  
31 – 4000nF (6+4+2) 59.3kHz  
32 – 4170nF (6+4+2+1) 58.1kHz  
33 – 4370nF (6+4+3+1) 56.7kHz  
34 – 4570nF (6+4+3+2+1) 55.5kHz  
35 – 4700nF (6+5+2) 54.7kHz  
36 – 4900nF (6+5+3) 53.6kHz  
37 – 5100nF (6+5+3+2) 52.5kHz  
38 – 5300nF (6+5+4) 51.5kHz  
39 – 5500nF (6+5+4+2) 50.6kHz  
40 – 5870nF (6+5+4+3+1) 49.0kHz  
41 – 6070nF (6+5+4+3+2+1) 48.1kHz

## Prilog 4

### Softverska obrada rezultata

U ovom Prilogu su predstavljene softverske procedure za obradu izmerenog naponskog signala i izračunavanje toplotne efikasnosti uzorka. Dat je detaljan prikaz programa napisanog u Matematici (Mathematica) odakle se lako vide svi koraci – od centriranja signala, preko filtriranja do rekonstrukcije histerezisa i izračunavanja toplotne efikasnosti.

Program započinje učitavanjem signala izmerenog sa uzorkom i bez uzorka. Snimljeni signal bez uzorka je potreban kako bi se odredio doprinos praznog kalema.

```
^ Import podataka (pronaći fajlove klikom na Browse)
^ sa uzorkom
In[4]= {FileNameSetter[Dynamic[withSample]], Dynamic[withSample]}
Out[4]= {Browse..., D:\Vinca\Doktorat\Dijana\Dinamicki\flower60_215khz_6A_f20.csv}
^ bez uzorka
In[5]= {FileNameSetter[Dynamic[noSample]], Dynamic[noSample]}
Out[5]= {Browse..., D:\Vinca\Doktorat\Dijana\Dinamicki\prazno_215khz_6A_f20.csv}
```

Sledeći korak je deklarisanje konstanti. Jedini podatak koji korisnik treba da unese ovde je stepen pojačanja  $f$  pretpojačavača (u programu se zovu  $fSondeSample$  i  $fSondeEmpty$ ) koji pojačava signal neposredno pre osciloskopa.

```
^ Definisane konstante (unesi pojačanje sonde)
In[6]= fSondeSample = 20; (* pojačanje diferencijalne sonde. *)
fSondeEmpty = 20; (* pojačanje diferencijalne sonde. *)
r = 14.5 * 10-3;
coilLength = 20 * 10-3; (* parametri kalema i konstante *)
μ0 = 4 * 10-7;
coilTurns = 17;
step = 10-3;
```

Osciloskop snima podatke u formatu  $(i, \varepsilon_M, \varepsilon_H)$ , gde je  $i$  brojač, a  $\varepsilon_M$  i  $\varepsilon_H$  su naponi sa detekcionog i pilot kalema. Za dalju obradu neophodno je grupisanje sirovih podataka u tabele formata  $(t, \varepsilon_M)$  i  $(t, \varepsilon_H)$ . Koristeći brojač i vremensku rezoluciju osciloskopa pri korišćenom opsegu frekvencija (u našem slučaju to je uvek 1 ns) rekonstruiše se vremenska baza.

```
^ Sređivanje listi
^ merenje sa uzorkom
In[7]= sampleDataName = FileNameTake[withSample];
dataFull = Import[withSample]; (*import celog merenja sa uzorkom *)
dataRaw1 = dataFull[[3;; Length[dataFull] - 2]]; (* odbacivanje hedera *)
numTotal = Length[dataRaw1]; (*prebrojavanje broja tacaka*)
(*tstart=Part[dataFull,2][[4]]; (* pocetni trenutak *)
step=Part[dataFull,2][[5]]; (*vremenski korak medju tackama *)*)
dataRaw = Map[(* # * {1, fSondeSample, 1} *) &, dataRaw1]; (*mnozi prvi clan sa vremenom i dodaje pocetni trenutak;
mnozi signal sa pikapa sa pojačanjem diferencijalne sonde*)
datadM = Transpose[{Transpose[dataRaw][[1]], Transpose[dataRaw][[2]]}]; (* odvajam dM(t) tabelu *)
datadH = Transpose[{Transpose[dataRaw][[1]], Transpose[dataRaw][[3]]}];
(* odvajam dH(t) tabelu *)
^ merenje bez uzorka
In[8]= emptyDataName = FileNameTake[noSample];
emptyFull = Import[noSample]; (*import celog fajla bez uzorka*)
emptyRaw1 = emptyFull[[3;; Length[emptyFull] - 2]]; (* odbacivanje hedera *)
(*emptytstart=Part[emptyFull,2][[4]]; (* pocetni trenutak *)
emptystep=Part[emptyFull,2][[5]];*)
emptyRaw = Map[(* # * {1, fSondeEmpty, 1} *) &, emptyRaw1]; (*mnozi prvi clan sa vremenom i dodaje pocetni trenutak;
mnozi signal sa pikapa sa pojačanjem diferencijalne sonde*)
emptydM = Transpose[{Transpose[emptyRaw][[1]], Transpose[emptyRaw][[2]]}]; (* odvajam dM(t) tabelu *)
emptydH = Transpose[{Transpose[emptyRaw][[1]], Transpose[emptyRaw][[3]]}]; (* odvajam dH(t) tabelu *)
In[9]= ListPlot[{datadM[[1;; 10000]], emptydM[[1;; 10000]]}
Out[9]= 
```

Naredni korak koristi podatke snimljene bez uzorka kako bi nulovao signal snimljen sa uzorkom. Takođe, radi se primena *MovingAverage* funkcije kako bi se oslobodili DC komponente signala. Potom se poredi maksimalan signal sa pilot kalema snimljen kada je uzorak u kalemu i kad nije. Ako je neslaganje veće od 10% prijavljuje se greška. Na kraju program crta nulovan i filtriran signal sa detekcionog i sa pilot kalema (na prikazanom grafiku je napon sa detekcionog kalema uvećan 10 puta radi preglednosti). Tokom ovog koraka se određuje i frekvencija signala. Za tu svrhu se koristi kombinacija funkcija *UnitStep* i *SameQ* koja snimljeni naponski signal deli na oblasti koje imaju vrednost 0, kada je vrednost napona manja od 0, i 1 kada je vrednost napona veća od 0. Prebrojavanjem tačaka u jednoj ili drugoj oblasti dolazimo do vrednosti trajanja poluperioda oscilacija, a time i do frekvencije.

Centriranje i linearizovanje signala

```

periodsField = Map[Length, Split[UnitStep[datadM[[All, 2]], SameQ]]; (* razdvaja pozitivne od negativnih tacaka u datadM kako bi odredio period oscilacija *)
periodDots = Ceiling[(numTotal - periodsField[[1]] - periodsField[[1]]] / ((Count[periodsField, n_ /; n > 100] - 2) / 2)];
freq = (step * (numTotal - periodsField[[1]] - periodsField[[1]]) / ((Count[periodsField, n_ /; n > 100] - 2) / 2))^-1 // N; (* freq =  $\frac{1}{\text{postocakBrojTacakaPerioda} \cdot \text{vremenskiIntervalTacaka}}$  *)
ma = MovingAverage[Transpose[datadM][[2]], periodDots]; (* odredjujem ponasanje po periodu srednje vrednosti da bi centrirao signal *)
datadH = datadH[Floor[periodDots * 0.5];; numTotal - Ceiling[0.5 periodDots]]; (* MovingAverage smanji broj tacaka za periodDots, i to pola s pocetka i pola od nazad *)
correctdM = Transpose[{Transpose[datadH][[1]], Transpose[datadH][[2]] - ma}; (* oduzima se srednja vrednost od sirovih podataka i dobija centrirana *)
ma = MovingAverage[Transpose[datadM][[2]], periodDots];
datadM = datadM[Floor[periodDots * 0.5];; numTotal - Ceiling[0.5 periodDots]];
correctdM = Transpose[{Transpose[datadM][[1]], Transpose[datadM][[2]] - ma};
ma = MovingAverage[Transpose[emptydM][[2]], periodDots];
emptydM = emptydM[Floor[periodDots * 0.5];; numTotal - Ceiling[0.5 periodDots]];
correctEmptydM = Transpose[{Transpose[emptydM][[1]], Transpose[emptydM][[2]] - ma};
ma = MovingAverage[Transpose[emptydM][[2]], periodDots];
emptydM = emptydM[Floor[periodDots * 0.5];; numTotal - Ceiling[0.5 periodDots]];
correctEmptydM = Transpose[{Transpose[emptydM][[1]], Transpose[emptydM][[2]] - ma};
If[(Max[correctdM[[All, 2]]] - Max[correctEmptydM[[All, 2]])] / Max[correctdM[[All, 2]]] > 0.1, Print["Polje sa uzorkom se razlikuje za vise od 10% od polja bez uzorka"], Print["Polje ok"]]
(* provera istovetnosti polja tokom dva merenja. ovo sam stavio probno. 10% je svakako puno *)

```

Polje ok

Oduzimanje signala bez uzorka od signala sa uzorkom

```

corrM = Transpose[{Transpose[correctdM][[1]], Transpose[correctdM][[2]] - Transpose[correctEmptydM][[2]]}; (* razlika signala na pikapu sa uzorkom i bez *)
corrMtimes10 = Transpose[{Transpose[corrM][[1]], 10 Transpose[corrM][[2]]};

```

Naredni korak u obradi signala je njegova numerička integracija, za koju je korišćena trapezoidna formula. Tek na kraju ovog koraka dobijamo tabele vremenske zavisnosti polja i magnetizacije,  $(t, B)$  i  $(t, M)$ .

Integracija

polja

```

intB = ConstantArray[0, Length[correctdH]]; (* pravi listu punu nula u koju ce da se trpaju vrednosti polja *)
For[k = 2, k <= Length[correctdH] - 1, k++, intB[[k]] =  $\frac{1}{2 \pi r^2}$  (correctdH[[k, 2]] + correctdH[[k + 1, 2]]) step + intB[[k - 1]];
(* numericka integracija; u sustini  $\sum_{k=1}^n \langle y(t) \rangle \Delta t$ ;  $\frac{1}{\pi r^2}$  je površina pilot navoja i potice iz zakona indukcije  $\epsilon = -\frac{d(B(t) S)}{dt}$  *)
field = Transpose[{Transpose[correctdH][[1]], intB};
ma = MovingAverage[Transpose[field][[2]], periodDots];
field = field[Floor[periodDots * 0.5];; -Ceiling[0.5 periodDots + 1]];
correctField = Transpose[{Transpose[field][[1]], Transpose[field][[2]] - ma};

```

momenta

```

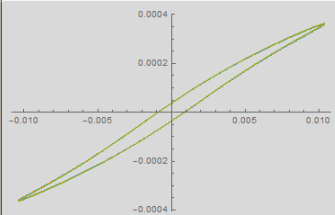
intM = ConstantArray[0, Length[corrM]]; (* pravi listu punu nula u koju ce da se trpaju vrednosti *)
For[k = 2, k <= Length[corrM] - 1, k++, intM[[k]] =  $\frac{\text{coilLength}}{2 (\mu_0 \cdot \text{coilTurns})}$  (corrM[[k, 2]] + corrM[[k + 1, 2]]) step + intM[[k - 1]];
(* numericka integracija; u sustini  $\sum_{k=1}^n \langle y(t) \rangle \Delta t$ ;  $\frac{\text{coilLength}}{(\mu_0 \cdot \text{coilTurns})}$  potice iz zakona indukcije preračunatog za slucaj kada uzorak ne popunjava celu površinu namotaja. Ima detaljno u plavom notesu ili u delu doktorata o racunu SLP iz dinamičkih *)
moment = Transpose[{Transpose[corrM][[1]], intM}; (* pravi (t,M) listu *)
ma = MovingAverage[Transpose[moment][[2]], periodDots];
moment = moment[Floor[periodDots * 0.5];; -Ceiling[0.5 periodDots + 1]];
correctMoment = Transpose[{Transpose[moment][[1]], Transpose[moment][[2]] - ma};

```

Poslednji korak je rekonstrukcija histerzisa, odnosno pravljenje tabele  $(B, M)$ , i izračunavanje rada izvršenog u toku jedne oscilacije kao i snage koju uzorak zrači u obliku toplote (*SLP*).

Hysterezis i račun

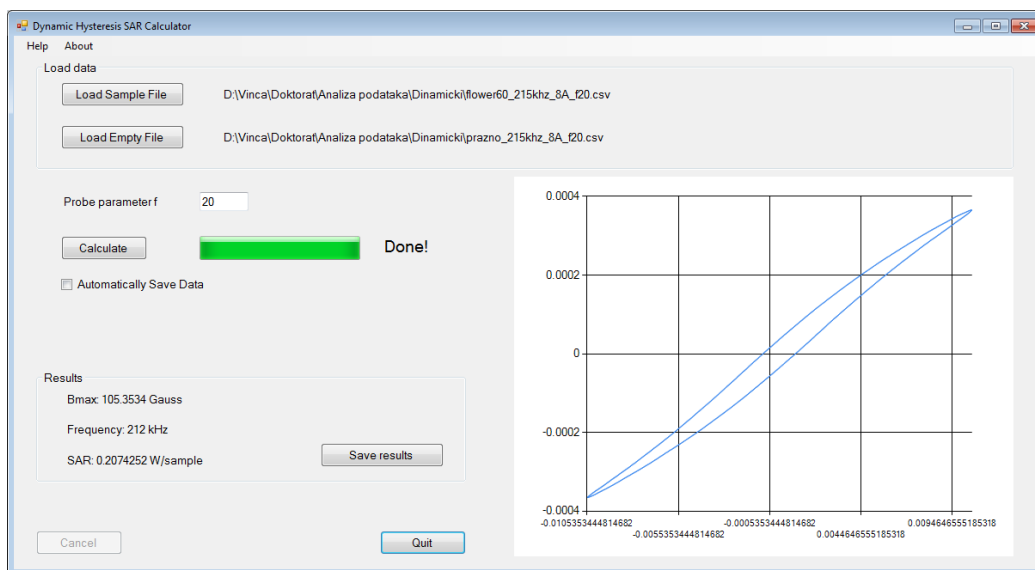
```

In[53]= hystData = Transpose[{Transpose[correctField][[2]], Transpose[correctMoment][[2]]]; (* najzad M(B) *)
In[54]= ListPlot[hystData[[1 ;; 20000]], hystData[[Floor[Length[hystData] / 2] ;; Floor[Length[hystData] / 2] + 15000]],
  hystData[[Floor[Length[hystData] - 15000] ;; Length[hystData]]]
(* test izgleda hysterezisa za razna vremena. nice? *)
Out[54]= 
In[55]= periodsField = Map[Length, Split[UnitStep[hystData[[All, 2]]], SameQ]];
(* ponovo radi ovo jer se broj tacaka promenio zbog MovingAverage koriscenog ranije. U stvari se smanjio za dva perioda *)
In[56]= work =
  -Sum[1 / 2 * (hystData[[i, 2]] + hystData[[i - 1, 2]]) * (hystData[[i, 1]] - hystData[[i - 1, 1]]),
    {i, periodsField[[1]] + 1, Length[hystData] - periodsField[[-1]]}] / ((Length[periodsField] - 2) / 2) (* = srednji rad po periodu;
    numericka integracija Sum(y+Δx) na celom merenju minus prvi i poslednji neceli periodij;
    podeljeno sa brojem celih perioda *)
Out[56]= 9.24945 × 10-7
In[57]= freq
Out[57]= 214.997.
In[58]= SLP = work * freq
Out[58]= 0.19886
In[59]= Export["hysteresis_" <> sampleDataName <> ".dat", hystData[[1 ;; 1 + periodDots]]];
Export["results_" <> sampleDataName <> ".dat", {"freq [Hz]", "maxField [T]", "work [J/period]", "SLP [W/sample]"},
  {freq, Max[hystData[[All, 1]]], work, SLP}];

```

Sve izračunate vrednosti kao i podaci koji opisuju hysterezis se snimaju u dva *.dat* fajla čija se imena generišu korišćenjem imena učitanih fajlova na početku procedure. Na taj način se lako vidi koji izračunati podaci pripadaju kojim snimljenim signalima.

Ista procedura napisana je i u jeziku C# koristeći softver Visual Studio. Korišćen je isti protokol kao i u programu napisanom u Matematici. Jedina razlika je da su umesto funkcija koje su ugrađene u Matematiku (*MovingAverage*, *UnitStep*, i tako dalje) korišćene namenski napisane funkcije. Na ovaj način dobijena je nezavisna aplikacija koja je laka za upotrebu i brza. Njen izgled prikazan je na slici ispod. Od korisnika se zahteva samo da učita podatke snimljene sa uzorkom i bez uzorka u detekcionom kalemu i da definiše pojačanje prepojačavača *f*. Dobijeni rezultati i rekonstruisani hysterezis prikazuju se u okviru aplikacije i mogu biti snimljeni u formi tabele, ukoliko korisnik to želi.



## Prilog 5

Skripta za numeričko određivanje toplotnih gubitaka u vodenom rastvoru NaCl u paketu FEMM napisana u jeziku Lua. Svaki korak je objašnjen u komentarima datim u zapisu programa.

```
--definišu se parametri polja {polje, frekvencija}; 11.08 predstavlja konstantu
kalema u A/Gauss
params={{295*11.08,577000},{295*11.08,472000},{288*11.08,397000},{285*11.08,2520
00},{193*11.08,577000},{250*11.08,808000},{267*11.08,808000},{145*11.08,577000},
{246*11.08,577000},{260*11.08,728000},{102*11.08,728000},{157*11.08,728000},{213
*11.08,728000},{220*11.08,808000},{239*11.08,472000},{240*11.08,397000},{193*11.
08,472000},{192*11.08,397000},{168*11.08,808000},{104*11.08,808000}}
showconsole()
clearconsole()
newdocument(0)
--definišu se parametri problema koji se rešava
mi_probdef(570000,"centimeters","axi",1E-8)
--importuju se materijali
mi_getmaterial("Air")
mi_getmaterial("Copper")
mi_getmaterial("Aluminum, 1100") -- aluminijum se uvodi da bi se kasnije njegove
osobine promenile kako bi predstavljao rastvor soli
--crta se geometrija: uzorak i kalem
mi_addnode(0,0)
mi_addnode(0.485,0)
mi_addnode(0,1.35)
mi_addnode(0.485,1.35)
mi_addnode(3,-4.35)
mi_addnode(4,-4.35)
mi_addnode(3,5.65)
mi_addnode(4,5.65)
mi_addsegment(0,0,0.485,0)
mi_addsegment(0.485,0,0.485,1.35)
mi_addsegment(0.485,1.35,0,1.35)
mi_addsegment(0,1.35,0,0)
mi_addsegment(3,-4.35,4,-4.35)
mi_addsegment(4,-4.35,4,5.65)
mi_addsegment(4,5.65,3,5.65)
mi_addsegment(3,5.65,3,-4.35)
mi_addcircprop("magnet",1000,1) --definiše struju kroz kalem
--dodaje i definiše tipove materijala
mi_addblocklabel(2,0.65)
mi_addblocklabel(0.2,0.65)
mi_addblocklabel(3.5,0.65)
mi_selectlabel(2,0.65)
mi_setblockprop("Air",1)
mi_clearselected()
mi_selectlabel(0.2,0.65)
mi_setblockprop("Aluminum, 1100",1)
mi_clearselected()
mi_selectlabel(3.5,0.65)
mi_setblockprop("Copper",1,0,"magnet",0,0,1)
mi_clearselected()
--definiše otvorene granice problema
mi_makeABC(7,10,0,0)
mi_saveas("d:\\Marko\\Moji radovi\\Kalibracija kalorimetrije provodnim
standardom\\eddy2.fem")
--otvara se novi fajl
file=openfile("d:\\Marko\\Moji radovi\\Kalibracija kalorimetrije provodnim
standardom\\FEMM_losses23C.txt","a")
write(file,"current(A) ","\t","temp(T) ","\t","field(T) ","\t","freq(kHz) ","\t","po
wer(W) ","\n")
```

```

--petlja koja diskretno menja razne parametre: T-temperatura, params[i][1]-
struja, params[i][2]-frekvencija
for T=23,23,2 do -- temperatura u eksperimentu je 23C petlja je napravljena ali
se ne koristi
    for n=1,20,1 do -- petlja kroz listu (polje,frekvencija)
        mi_modifymaterial("Aluminum, 1100",5,(22.6E-6)*(1+(T-25)*0.02)) --
prepravlja se aluminijum materijal i uvodi se zavisnost provodljivosti od
temperature
        mi_probdef(params[n][2],"centimeters","axi",1E-8) -- u definiciji
problema unosi se vrednost frekvencije
        mi_modifycircprop("magnet",1,params[n][1]) -- namešta se vrednost jačine
struje kroz kalem
        mi_analyze()
        mi_loadsolution()
        mo_selectblock(0.2,0.65)
        powerLoss=mo_blockintegral(6) -- izračunavaju se gubici
        mo_clearblock()
        A,B1,B2,sig,E,H1,H2=mo_getpointvalues(0.1,0.65) -- očitavaju se
vrednosti polja unutar uzorka

write(file,n,"\t",T,"\t",abs(B2),"\t",params[n][2],"\t",abs(powerLoss),"\n")
    end
end
closefile(file)

```



## **Biografija**

Marko Bošković je rođen u Rumi 30.05.1983. godine. Posle osnovne škole završio je gimnaziju "Stevan Puzić" u Rumi. 2002. godine upisuje studije fizike na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu. Diplomirao je 2011. godine sa prosečnom ocenom 9.58 pod mentorstvom dr Milana Pantića sa diplomskim radom "Neka konceptualna pitanja kvantne mehanike". U junu 2011. godine zapošljava se u Institutu za nuklearne nauke "Vinča", u Laboratoriji za teorijsku fiziku i fiziku kondenzovane materije. Doktorske studije upisuje iste godine pod mentorstvom dr Bratislava Antića, naučnog savetnika Instituta "Vinča". Prvi deo doktorskih studija provodi radeći na sintezi magnetnih nanočestičnih materijala i njihovoj magneto-strukturnoj karakterizaciji. U drugom delu studija u fokusu istraživanja su mu metode određivanja toplotnih gubitaka nanočestičnih magnetnih materijala za primenu u magnetnoj hipertermiji. Do sada je učestvovao na 17 radova izdatim u međunarodno priznatim časopisima (<https://orcid.org/0000-0002-7466-9693>).

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора МАРКО БОШКОВИЋ

Број индекса А 19 - 2011

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ПАРМЕТАНЕ НАНОЧЕСТИЦЕ У МЕДИЦИНИ: ОДРЕЂИВАЊЕ  
ТОРОЛОГИХ ГУБИТАКА И БУОДИСТРИБУЦИЈЕ

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

### Потпис аутора

У Београду, 07.06.2011.

JB

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марко Бошковић

Број индекса A19-2011

Студијски програм ФИЗИКА КОНДЕНЗОВАНЕ МАТЕРИЈЕ И СТАТ. ФИЗИКА  
НАЧЕТНЕ НАЈЧЕСТИЦЕ У РЕАКЦИЈИ: ОДРЕЂИВАЊЕ

Наслов рада ТОПЛОТНИХ ГУБИТАКА И БИОДУСТРИБУЦИЈЕ

Ментор Др БРАТИСЛАВ АНТИЋ

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 07.06.2011.

  
\_\_\_\_\_

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

УАСНЕТНЕ НАИЧЕСТИЦЕ У МЕДИЦИНИ: ОДРЕЂИВАЊЕ  
ТОПОЛОГИЈА ГУБИТАКА И ВИСТАРИБИЦИЈЕ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 07.06.2011.

  
\_\_\_\_\_

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство - некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство - некомерцијално - без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство - без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство - делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.