

# Magnetické nanomateriály pro využití v medicíně

Ilona Leskourová

---

Bakalářská práce  
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Ilona Leskourová
Osobní číslo:	T22287
Studijní program:	B0711A130009 Materiály a technologie
Specializace:	Biomateriály a kosmetika
Forma studia:	Kombinovaná
Téma práce:	Magnetické nanomateriály pro využití v medicíně

## Zásady pro vypracování

Vypracujte rešeršní práci na téma využití magnetických nanomateriálů v medicíně.  
Zaměřte se na materiály perspektivní z pohledu biokompatibility, vysokého kontrastu v zobrazovacích metodách a dobré odezvy na vnější magnetické pole pro využití při magneticky mediované hypertermii.

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- [1] KAZANTSEVA, Natalia E., Ilona Sergeevna SMOLKOVÁ, Vladimír Artur BABAYAN, Jarmila VILČÁKOVÁ, Petr SMOLKA a Petr SÁHA. Magnetic nanomaterials for arterial embolization and hyperthermia of parenchymal organs tumors: A review. *Nanomaterials* [online]. 2021, vol. 11, iss. 12 [cit. 2023-08-31]. ISSN 2079-4991. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/12/3402>.
- [2] SMOLKOVÁ, Ilona Sergeevna, Natalia E. KAZANTSEVA, Kira N. MAKOVECKAYA, Petr SMOLKA, Petr SÁHA a Anatoly M. GRANOV. Maghemite based silicone composite for arterial embolization hyperthermia. *Materials Science and Engineering C* [online]. 2015, vol. 48, s. 632-641. [cit. 2023-08-31]. ISSN 0928-4931. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493114008443>.
- [3] SMOLKOVÁ, Ilona Sergeevna, Natalia E. KAZANTSEVA, Lenka VÍTKOVÁ a Petr SÁHA. Interparticle interaction effect on magnetization dynamics of multicore iron oxide particles in alternating magnetic field. In: *8th International Conference on Nanomaterials – Research & Application (NANOCON 2016)* [online]. Brno: TANGER Ltd., 2016, s. 520-524. [cit. 2023-08-31]. Dostupné z: <https://www.nanocon.eu/cz/sbornik-nanocon-2016/>.
- [4] SMOLKOVÁ, Ilona Sergeevna, Natalia E. KAZANTSEVA, Vladimír Artur BABAYAN, Petr SMOLKA, Harshida PARMAR, Jarmila VILČÁKOVÁ, Oldřich SCHNEEWEISS a Naděžda PIZŮROVÁ. Alternating magnetic field energy absorption in the dispersion of iron oxide nanoparticles in a viscous medium. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2015, vol. 374, s. 508-515. ISSN 0304-8853.

Vedoucí bakalářské práce: **MSc. Ilona Smolkova, PhD.**  
Centrum polymerních systémů

Datum zadání bakalářské práce: **5. února 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2024**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

**Ing. Lucie Urbánková, Ph.D.**  
ředitel ústavu

## **PROHLÁŠENÍ AUTORKY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

### **Prohlašuji,**

- že jsem na bakalářské práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studentky: Ilona Leskourová

.....  
podpis studentky

## **ABSTRAKT**

Tato bakalářská práce se věnuje magnetickým nanomateriálům v oblasti využití pro medicínské aplikace. Zaměřuje se na magnetické nanočástice jako jsou magnetické oxidy železa a kobaltnaté ferity a na metody jejich přípravy. Část práce popisuje metody charakterizace nanočástic, mezi které patří morfologie skenovací a transmisní elektronové mikroskopie, krystalografie XRD a vibrační magnetometrie. Závěrečná část práce se zabývá samotnými aplikacemi magnetických nanočástic v biomedicině. Jako je hypertermie, léčebný postup, při kterém dochází ke zvýšení teploty v oblasti těla, která je postižená zhoubným nádorem, dále o zobrazovací metodě MRI, cíleném dodávání léků a v neposlední řadě o magnetorelaxometrii.

Klíčová slova: magnetické nanočástice, magnetické oxidy železa, kobaltnaté ferity, hypertermie, magnetická rezonance, cílené dodávání léku, magnetorelaxometrie

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis focuses on magnetic nanomaterials for medical applications. It highlights the properties of magnetic nanoparticles such as magnetic iron oxides and cobalt ferrites and methods for their preparation. Part of the thesis describes methods for nanoparticles characterization, that include morphology evaluation by scanning and transmission electron microscopy, XRD crystallography and vibrating sample magnetometry. The final part of the thesis deals with the actual applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. Namely hyperthermia, a treatment procedure in which the temperature of the body area affected by a malignant tumor is raised, as well as MRI imaging, targeted drug delivery and, last but not least, magnetorelaxometry.

Keywords: magnetic nanoparticles, magnetic iron oxides, cobalt ferrites, hyperthermia, magnetic resonance imaging, targeted drug delivery, magnetorelaxometry

Na tomto místě bych chtěla poděkovat MSc. Iloně Smolkové, Ph.D. za odborné vedení mé práce, za její čas, cenné poznámky a připomínky, a také za možnost častých osobních konzultací. Dále bych tímto chtěla vyjádřit poděkování prof. Ing. Berenice Hausnerové Ph.D., za usnadnění mého studia a v neposlední řadě patří obrovské poděkování mé rodině a partnerovi za trpělivost a morální podporu.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>1 MAGNETICKÉ VLASTNOSTI</b> .....	<b>9</b>
1.1 MAGNETICKÉ VLASTNOSTI MATERIÁLŮ OBECNĚ.....	9
1.1.1 Ferromagnetismus, antiferromagnetismus a ferrimagnetismus .....	9
1.1.2 Magnetizační křivka.....	11
1.2 MAGNETICKÉ VLASTNOSTI NANOČÁSTIC.....	12
<b>2 MAGNETICKÉ NANOMATERIÁLY</b> .....	<b>15</b>
2.1 MAGNETICKÉ OXIDY ŽELEZA .....	15
2.1.1 Metoda koprecipitace .....	16
2.1.2 Metoda tepelného rozkladu .....	16
2.2 KOBALTNATÉ FERITY .....	16
2.2.1 Metoda spalování .....	18
<b>3 METODY CHARAKTERIZACE NANOČÁSTIC</b> .....	<b>19</b>
3.1 MORFOLOGIE – SEM, TEM .....	19
3.1.1 Skenovací elektronová mikroskopie .....	19
3.1.2 Transmisní elektronová mikroskopie.....	19
3.2 KRYSTALOGRAFIE – XRD.....	20
3.3 VIBRAČNÍ MAGNETOMETRIE.....	21
<b>4 APLIKACE MAGNETICKÝCH NANOČÁSTIC V BIOMEDICÍNĚ</b> .....	<b>23</b>
4.1 HYPERTERMIE .....	23
4.2 ZOBRAZOVACÍ METODA MRI.....	25
4.3 CÍLENÉ DODÁVÁNÍ LÉKŮ .....	27
4.4 MAGNETORELAXOMETRIE.....	30
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>32</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>34</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>38</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>39</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>40</b>

## ÚVOD

Nanomateriály v poslední době přitáhly pozornost zejména v oblasti biomedicínského výzkumu. V současném vědeckém a technologickém prostředí mají magnetické nanomateriály pro medicínské aplikace stále rostoucí význam. Zvláště slibné jsou magnetické nanočástice hned v několika biomedicínských aplikacích, mezi které patří buněčná terapie zahrnující značení a cílení buněk jako nástroj pro výzkum v oblasti buněčné biologie, který umožňuje oddělení a purifikaci buněčných populací. Dále oprava tkání, cílené podávání léků, zobrazování pomocí metody magnetické rezonance (MRI) a v neposlední řadě hypertermie pro léčbu rakoviny.

Magnetické vlastnosti jsou klíčovým faktorem pro pochopení chování a aplikací těchto materiálů v medicíně. Aby se dosáhlo účinnějšího terapeutického efektu, využívá se materiálů s vysokou magnetizací při nasycení. Zařazujeme sem přechodné kovy jako jsou železo, kobalt a nikl nebo oxidy kovů, konkrétně pak  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , či  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Nanočástice oxidů železa jsou široce používány pro diagnostiku in vitro, a i pro další aplikace díky jejich snadné funkcionalizaci polymery a dalšími materiály. Ačkoli čisté kovy vykazují nejvyšší magnetizaci při nasycení, jsou vysoce toxické a velmi citlivé na oxidaci. Bez další vhodné povrchové úpravy nejsou takové nanočástice čistých kovů vhodné pro biomedicínské aplikace. Naproti tomu, oxidy železa nejsou na oxidaci tak citlivé, a tudíž poskytují stabilní magnetické vlastnosti. Nedávné studie prokázaly, že magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) a maghemit ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) jsou díky své biokompatibilitě zcela vhodnými látkami pro širokou škálu aplikací.

Také kobaltnaté ferity v podobě nanočástic mají v biomedicíně potenciál díky svým vlastnostem. Důležitá pro použití v lékařství je jejich biokompatibilita, dále jsou ferromagnetické, takže reagují na magnetické pole, čehož se využívá v oblasti magnetické rezonance a mohou sloužit i jako kontrastní činidla pro zobrazovací techniky jako je MRI. Kobaltnaté ferity mohou být modifikovány tak, aby nesly léčiva, geny či jiné terapeutické látky.



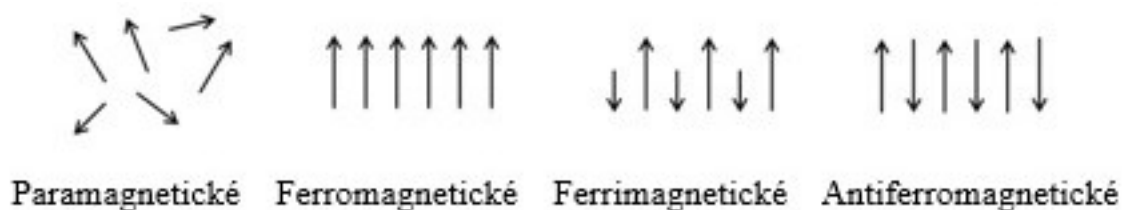
# 1 MAGNETICKÉ VLASTNOSTI

## 1.1 Magnetické vlastnosti materiálů obecně

Původ magnetismu spočívá v orbitálních a spinových pohybech elektronů a ve vzájemné interakci elektronů. Je důležité říct, že veškerá hmota je magnetická, avšak některé materiály jsou více magnetické než jiné. Hlavní rozdíl spočívá v tom, že v některých materiálech neexistuje kolektivní interakce atomových magnetických momentů, zatímco v jiných materiálech se vyskytuje velmi silná interakce mezi atomovými momenty. Magnetické chování materiálů pak lze rozdělit do pěti hlavních skupin, a to na: diamagnetismus, paramagnetismus, ferromagnetismus, antiferromagnetismus a ferrimagnetismus. Materiály z prvních dvou skupin nevykazují žádné kolektivní magnetické interakce a nejsou magneticky uspořádané. Naopak materiály v posledních třech skupinách vykazují magnetické uspořádání pod určitou kritickou teplotou [1].

### 1.1.1 Ferromagnetismus, antiferromagnetismus a ferrimagnetismus

U ferromagnetických materiálů vykazují atomové momenty velmi silné interakce. Tyto interakce vznikají v důsledku elektronických výměnných sil a vedou k paralelnímu nebo antiparalelnímu uspořádání atomových momentů (*Obrázek 1*). Síla výměny je kvantově mechanický jev způsobený relativní orientací spinů dvou elektronů. Ferromagnetické materiály vykazují paralelní uspořádání atomových momentů, což vede k velké magnetizaci i v nepřítomnosti magnetického pole, takzvané spontánní magnetizaci. Mezi typické ferromagnetické materiály řadíme prvky jako jsou železo, nikl a kobalt [1].



Obrázek 1: Vyrovnávání jednotlivých atomových magnetických momentů v různých typech materiálů [2]

Magnetické uspořádání nazýváme antiferromagnetismus, pokud magnetické momenty dvou krystalických podmřížek mají stejnou hodnotu, ale opačnou orientaci, výsledný magnetický moment materiálu je nulový. Antiferromagnetické materiály mají také nulovou remanenci a hysterezi. Příkladem antiferromagnetického materiálu je hematit.

Dále u ferrimagnetického materiálu, magnetické momenty dvou krystalických podmřížek mají opačnou orientaci, ale ne stejnou hodnotu. Výsledný magnetický moment je tak nenulový. Mezi typické ferrimagnetické materiály řadíme magnetit a maghemit, které mají dvě vzájemně se prolínající magnetické podmřížky [1].

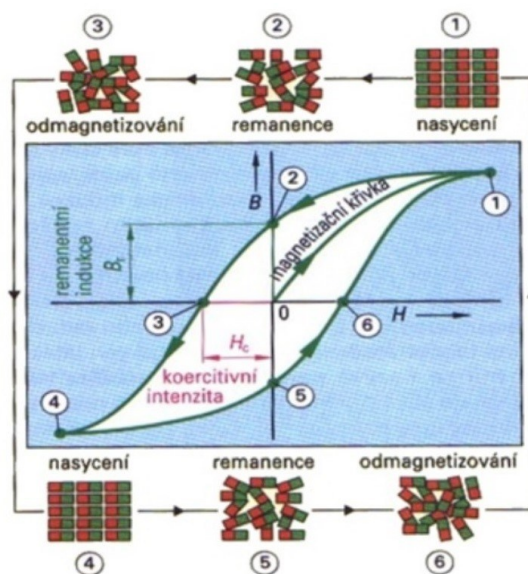
V iontových sloučeninách jako je magnetit, existují dvě magnetické podmřížky oddělené atomy kyslíku. Výměnná interakce je zprostředkována aniontem kyslíku a nazýváme ji nepřímou či supervýměnnou interakcí. Tato silná interakce má za následek antiparalelní uspořádání elektronových spinů mezi oběma podmřížkami. Jelikož magnetické momenty podmřížek nejsou stejné, výsledný čistý magnetický moment je nenulový. I přes to, že jsou výměnné interakce ve ferromagnetech velmi silné, tepelná energie je dokáže překonat a magnetické momenty náhodně reorientovat. Tento teplotní efekt probíhá nad kritickou teplotou, která se nazývá Curieho teplota. Nad Curieho teplotou ztrácí ferromagnet svůj uspořádaný charakter a pod Curieho teplotou je uspořádaný. Při této charakteristické teplotě dochází k fázovému přechodu magnetického materiálu z ferromagnetického do paramagnetického stavu. Tento přechod označujeme jako fázový přechod druhého řádu.

V antiferromagnetických materiálech existují také dvě magnetické podsítě s antiparalelním uspořádáním spinů, avšak magnetické momenty jsou stejné. Výsledkem je čistá nulová magnetizace. V případě, kdy nejsou spiny v podsítích přesně antiparalelní, ale mají mírný sklon, vzniká malá čistá magnetizace. Tento jev se nazývá šikmý antiferromagnetismus. Příkladem materiálu, ve kterém se tento jev vyskytuje je hematit.

Lze očekávat, že ferromagnetické materiály budou mít v nepřítomnosti vnějšího magnetického pole nenulovou magnetizaci. Avšak je nutno zohlednit jev, týkající se magnetického uspořádání. Jedná se o rozdělení magnetického materiálu do magnetických domén, což jsou oblasti, kde je magnetické uspořádání jednotné. Běžně se objemový magnetický materiál skládá z několika magnetických domén, přičemž každá doména má svoji spontánní magnetizaci. Směry magnetizace jsou však orientovány tak, aby se minimalizovala celková magnetostatická energie, a v důsledku toho má materiál nulovou magnetizaci [2].

### 1.1.2 Magnetizační křivka

Magnetická křivka, jinak také hysterezní smyčka, představuje závislost magnetické indukce  $B$  na intenzitě magnetického pole  $H$  ve ferromagnetickém materiálu (Obrázek 2). Tato křivka je uzavřeným grafem magnetizace, který poskytuje informace o tom, jak vnější magnetické pole ovlivňuje magnetické vlastnosti materiálu v tomto poli. Magnetizační křivku získáme provedením cyklu a demagnetizace. Je specifická pro každý materiál a poskytuje informace o jeho magnetických vlastnostech v závislosti na různých faktorech, jako je druh materiálu, teplota a další [3].



Obrázek 2: Magnetizační křivka [3]

Vložení ferromagnetického materiálu, který dosud nebyl zmagnetován, do magnetického pole začne materiál následovat křivku prvotní magnetizace a dosáhne bodu nasycení. Po zaniknutí magnetického pole zůstane část domén v materiálu stále orientovaná, což vytvoří remanentní indukci. Pro odstranění remanentního magnetizmu je třeba demagnetizovat látku působením opačného magnetického pole. Demagnetizaci je nutno ukončit v okamžiku, kdy látka neprojevuje žádné magnetické účinky. Práce pro odstranění remanentní indukce se nazývá koercivní síla. Dalším zmagnetováním ferromagnetické látky v opačném směru dosáhneme nové magnetizace, přičemž magnetické póly budou orientované opačně. Z hysterezní smyčky je patrné, že magnetizace probíhá pouze do bodu odpovídajícího nejvyšší dosažené magnetické indukci. Saturační magnetizací, nebo magnetizací při nasycení, nazýváme maximální možnou magnetizaci u magnetických materiálů a vzniká, když jsou všechny magnetické dipóly vyrovnány ve vnějším magnetickém poli. Magnetizace ferromagnetických látek není rovnoměrná, přičemž z počátku se usměřňuje nejvíce domén,

ale přírůstek usměrněných domén postupně klesá. Po dosažení usměrnění všech domén nelze žádným způsobem zvětšit magnetickou indukci látky, dochází k magnetickému nasycení. Po změně směru magnetického pole následuje opět demagnetizace, čímž se hysterezní křivka uzavírá do hysterezní smyčky [3].

Podle rozsahu hysterezní smyčky lze zjistit typ ferromagnetické látky. Úzká smyčka je pro magneticky měkké látky, jako jsou slitiny železa s křemíkem a niklu. Naopak široká smyčka značí magneticky tvrdé materiály, jako jsou slitiny ocele a chrómu [3][4].

## 1.2 Magnetické vlastnosti nanočástic

Jedinečné vlastnosti magnetických nanočástic vyplývají ze skutečnosti, že se tyto nanomagnetické struktury liší od objemových materiálů díky svému vysokému poměru povrchu k objemu. Jejich fyzikálně-chemické vlastnosti se velmi liší od vlastností objemových materiálů. Velikostní efekty, které vznikají při transformaci hmotných krystalů do nanočástic, vedou k důležitým změnám ve strukturálních, elektronických, tepelných, magnetických a chemických vlastnostech (*Obrázek 3*). V porovnání s objemovými materiály mohou mít nanočástice velmi odlišný tvar, optické, magnetické i mechanické vlastnosti [5].

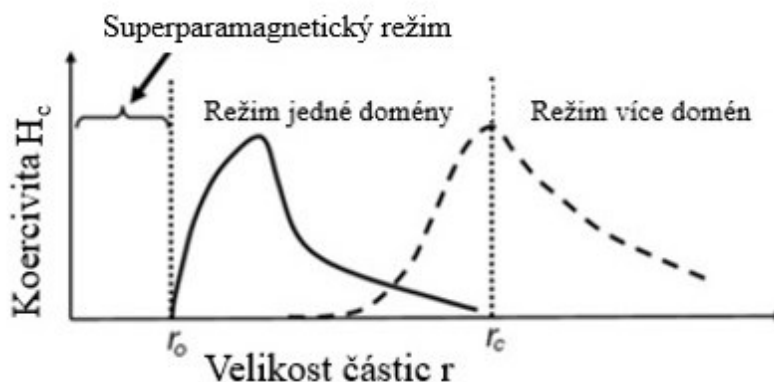
V nanoměřítku se více projevují efekty závislé na velikosti. Například roztok zlata se ve velkém měřítku jeví jako žlutý, avšak na nanoškálové úrovni se jeví jako fialový nebo červený. Dalším příkladem u zlata, které je v objemové formě biokompatibilní, nicméně ve formě nanočástic se může hromadit ve slezině a játrech a způsobovat tak závažnou toxicitu. Vlastnosti nanomateriálů lze tedy upravit pomocí ladění jejich velikosti.

Na nanoúrovni se elektronické vlastnosti ve srovnání s objemovými materiály podstatně mění. Příkladem je bór v objemové formě, který není považován za kov, zatímco dvourozměrná síť bóru se projevuje jako vynikající 2D kov. Mechanické vlastnosti nanomateriálů se ve srovnání s jejich objemovými protějšky výrazně zlepšují díky zvýšení dokonalosti krystalů nebo snížení krystalografických defektů. Podle povahy nanomateriálů lze na úrovni nanorozměrů vykazovat mimořádnou tepelnou a elektrickou vodivost ve srovnání s objemovými protějšky. Jedním z příkladů může být grafen získaný z grafitu.

Lze vyvodit, že nanostrukturální materiály na bázi kovů mají v porovnání se svými hmotnými protějšky významný potenciál. Pro dosažení vysokého výkonu a lepší selektivity nestačí materiály pouze zmenšit do nanorozměru. V moderním výzkumu jsou navrhovány nanomateriály s lépe řízenou morfologií a regulovanými vlastnostmi [6].

U magnetického materiálu při přechodu k nano velikostem od makro materiálu pozorujeme velmi odlišné magnetické chování. Setkáváme se s jevem zvaným superparamagnetismus, jinak také nulová magnetizace magnetických nanočástic v intervalu měření v nepřítomnosti vnějšího pole. Takové částice jsou označovány jako superparamagnetické. Superparamagnetismus je důležitý zejména v aplikacích jako je podávání léčiv či magnetická rezonance, kde částice po odstranění vnějšího pole nevykazují žádné magnetické vlastnosti, a proto nejsou vzájemně přitahovány. Nad teplotou známou jako teplota blokování vykazují superparamagnetické nanomateriály chování podobné ferromagnetickému nebo ferrimagnetickému materiálu. Blokovací teplota rychle roste s velikostí částic.

Na magnetické vlastnosti mají vliv i různé parametry částic. Významnou roli hraje převážně velikost částic, dále pak tvar a složení [7].



Obrázek 3: Přechod od superparamagnetického režimu k režimu s více doménami [7]

Pokud velikost magnetické částice klesne pod kritickou hodnotu, doménová struktura již není energeticky výhodná a částice přechází do konfigurace jediné magnetické domény, kde jsou všechny magnetické momenty uspořádány ve stejném směru. Kritický průměr, při kterém dochází k přechodu z vícedoménových konfigurací na jednodoménové, závisí na energetické rovnováze mezi magnetostatickou energií a energií anizotropie. Velikost jedné domény je silně ovlivněna geometrií, a i malá odchylka od kulového tvaru způsobuje zvýšené hodnoty kritického průměru jedné domény. Oproti objemovým magnetickým materiálům mohou jednodoménové částice vykazovat nestabilní magnetizační chování v důsledku tepelného rušení. K tepelné nestabilitě magnetizace dochází, pokud je tepelná energie dostatečná ke změně orientace magnetického momentu částice [2].

Neinteragující jednodoménové částice mohou být buď ve stabilním jednodoménovém nebo v superparamagnetickém stavu. Při zmenšování velikosti nanočástic se snižuje i energetická bariéra, a tepelná energie je dostatečná pro náhodnou rotaci magnetických dipólů uvnitř částic v krátkém časovém úseku. Takto malé částice nemají v nepřítomnosti vnějšího magnetického pole permanentní magnetické momenty, což vede k jevu nazývanému superparamagnetismus. U superparamagnetických částic je tepelná energie srovnatelná s energií magnetokristalu. Maximální velikost jedné domény je určena energetickou bilancí, zatímco práh superparamagnetismu závisí také na teplotě a časové škále měření. Pokud je doba měření větší než doba relaxace magnetizace, nanočástice jsou považovány za superparamagnetické, v opačném případě jsou ve ferromagnetickém/ferrimagnetickém režimu [2].

## 2 MAGNETICKÉ NANOMATERIÁLY

V následující kapitole budou popsány nejrozšířenější magnetické nanomateriály z hlediska jejich magnetických vlastností, biokompatibility, metody syntézy a aplikace.

### 2.1 Magnetické oxidy železa

Oxidy železa jako je magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) a maghemit ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) jsou dosud nejvíce studovanými magnetickými částicemi. Vyznačují se především vhodnými magnetickými vlastnostmi a biologickou kompatibilitou. Částice, jejichž velikost je menší než  $10\ \mu\text{m}$ , jsou obvykle považovány za dostatečně malé, aby umožnily účinné doručení látek do místa nádorového onemocnění. Nanočástice mohou být také spojeny s protilátkami, což usnadní cílení na jednotlivé buňky [8]. Částice magnetitu s velikostí menší než  $25\ \text{nm}$  prokazují superparamagnetické chování při pokojové teplotě [9].

Pro praktické účely musí být povrchy nanočástic přizpůsobené ke zlepšené snášenlivosti materiálů v biologickém prostředí a ke sníženému shlukování. Například, pokud není provedena jakákoliv povrchová úprava u magnetických nanočástic oxidů železa, mají velkou povrchovou plochu, a tudíž mají tendenci aglomerovat a vytvářet tak větší shluky. Aglomeráty nanočástic mají silné dipól-dipólové interakce a ferromagnetické chování, kterým materiál vykazuje spontánní magnetizaci.

Magnetické nanočástice oxidu železa lze připravit několika různými metodami, mezi které patří koprecipitace neboli spolusrážení, tepelný rozklad, hydrotermální syntézy a dále techniky laserové pyrolýzy. Souhrnné srovnání výše zmíněných metod syntézy nanočástic oxidu železa popisuje tabulka 1 [10].

*Tabulka 1. Srovnání metod syntézy magnetických nanočástic oxidu železa [10]*

Syntetická metoda	Reakční teplota [°C]	Doba reakce	Rozpouštědlo	Výtěžek
Spolusrážení	20-90	minuty	voda	velmi vysoký
Tepelný rozklad	100-320	hodiny-dny	organická směs	velmi vysoký
Mikroemulze	20-50	hodiny	organická směs	nízký
Hydrotermální syntéza	220	hodiny-dny	voda-ethanol	střední

### 2.1.1 Metoda koprecipitace

Jednou z nejběžnějších metod získávání  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nebo  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  je proces spolusrážení. Tento postup spočívá v kombinaci železných a železitých iontů v poměru 1:2 v extrémně alkalických roztocích za pokojové či zvýšené teploty. Velikost a tvar nanočástic oxidu železitého jsou ovlivněny typem použité soli (jako jsou chloridy, sírany, dusičnany, aj.), poměrem železných a železitých iontů, teplotou reakce, pH hodnotou a iontovou silou. Tato metoda má rozhodující vliv na fyzikální a chemické vlastnosti nanočástic oxidu železa. Nanočástice  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  jsou za okolních podmínek málo stabilní a snadno oxidují na  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  nebo se rozpouštějí v kyselém prostředí. Za účelem minimalizace možné oxidace na vzduchu je nutné syntézu nanočástic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  provádět v anaerobním prostředí. Tento postup vede k vytvoření částic s rozsáhlou škálou velikostí. Různorodá velikostní distribuce částic má za následek široký rozsah kritických teplot, což způsobuje nevhodné magnetické vlastnosti pro mnoho aplikací. Během výrobního procesu mohou být přidány povrchově aktivní látky do reakčního média nebo jimi mohou být částice potaženy v následujícím kroku. Mezi tyto látky patří například dextran či polyvinylalkohol. Povrchově aktivní látky slouží pro kontrolu velikosti částic a podporují stabilitu vzniklé vodní disperze [11].

### 2.1.2 Metoda tepelného rozkladu

Při syntéze nanočástic oxidu železitého se hojně využívá rozkladu v organické fázi roztoku. Monodisperzní magnetické krystaly s menší velikostí lze syntetizovat tepelným rozkladem organokovových sloučenin ve vysokovroucích organických rozpouštědlech obsahující stabilizační povrchově aktivní látky. Jako povrchově aktivní látky lze použít mastné kyseliny. Rozklad s následnou oxidací může vést k vysoce kvalitním monodisperzním nanočásticím  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , což obvykle vyžaduje relativně vyšší teploty a poměrně složitou operaci. I přesto, že metoda tepelného rozkladu nabízí mnoho výhod pro výrobu vysoce monodisperzních částic s úzkým rozdělením velikosti, má zásadní nevýhodu v tom, že výsledné nanočástice jsou obvykle rozpustné pouze v nepolárních rozpouštědlech [11][12].

## 2.2 Kobaltnaté ferity

Nanočástice feritu kobaltu ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ) jsou mezi spinelovými ferity jedny z nejvíce prozkoumaných magnetických nanočástic. Jedná se o částice, mající vynikající fyzikálně-chemické vlastnosti a mechanickou tvrdost s vysokou koercivitou a mírou magnetizace. U částic o velikosti menší než 10 nm pozorujeme superparamagnetické chování. Využití částic



$\text{CoFe}_2\text{O}_4$  najdeme v bioinženýrství a biotechnologii, a to především u cíleného podávání léků, zobrazování, magnetické hypertermie a bioseparaci [13].

Ve srovnání s nanočásticemi oxidů železa mají nanočástice kobaltnatých feritů vylepšené magnetické vlastnosti. Jsou vhodné, díky své vysoké saturační magnetizaci, k magnetické rezonanci a povrchové plazmové rezonanci. Jejich bezpečnost z hlediska cytotoxicity, příjmu buňkami, adsorpci a vylučování je prvořadným problémem před jejich budoucími aplikacemi. Mezi nevýhody kobaltnatých feritů patří vysoká agregační tendence a cytotoxicita způsobená kobaltnatým iontem. Cytotoxicitu vykazují vůči normálním i nádorovým buňkám v modelu in vitro. Vysoká cytotoxická aktivita protinádorových látek vůči normálním buněčným liniím je jedním z hlavních problémů těchto částic. Je pravděpodobné, že cytotoxicita feritů kobaltu je spojená s proměnnými jako jsou velikost, povrchové potahové látky, způsob podání a použité koncentrace. Z tohoto důvodu je při syntéze a návrhu jejich aplikací nutné věnovat těmto parametrům zvláštní pozornost.

Jedním z hlavních orgánů podílejících se na metabolismu xenobiotik – cizorodých látek vstupujících do organismu z vnějšího prostředí, jsou ledviny. Buňky Madin-Darbyho psi ledviny nevykazovaly vůči kobaltnatým feritům po 24 hodinách žádný významný cytotoxický účinek, avšak po 72 hodinách začaly cytotoxickou aktivitu vykazovat [14].

Embryotoxicita je dalším zásadním parametrem pro zkoumání bezpečnosti nanomateriálů. Testování s embryonálními buňkami by mohlo sloužit k identifikaci nanočástic s různou toxicitou, od těch silně toxických po ty, které jsou slabě nebo vůbec netoxické. Na základě hodnot u nediferencované linie embryonálních kmenových buněk a myších embryonálních buněk se dospělo k závěru, že kobaltnaté ferity jsou slabě embryotoxické. Aplikace aminosilanu a zlata na povrch feritů by mohla zamaskovat toxicitu a tím způsobit, že budou netoxické vůči embryonálním buňkám. Kobaltnaté ferity rovněž vykazují cytotoxicitu vůči normálním buněčným liniím různého původu, včetně plic, kůže a fibroblastů. Zvýšená tvorba reaktivních forem kyslíku v závislosti na koncentraci a době expozice by mohla být příčinou cytotoxické aktivity. Naopak vůči normálním buněčným liniím ledvin, neuronů a krve projevují ferity kobaltu vynikající biokompatibilitu [14]. U feritů je zabraňováno nežádoucí interakci s hemoglobinem, což umožňuje lepší průtok do tkání a hemokompatibilitu [13].

Vzhledem k tomu, že nanočástice feritu kobaltu mohou zůstat v živém systému zvířat déle než 4 měsíce, opakované aplikace by mohly mít toxický účinek. Je tedy nezbytné zkoumat

mechanismus toxicity, eliminační proces, interakce s různými buněčnými proteiny nebo biomolekulami a kinetiku eliminace v živém systému [14].

Pro syntézu nanočástic kobaltového feritu lze použít hned několik metod, mezi které patří koprecipitace, spalování, sacharózová metoda a oxalátová metoda [15].

### **2.2.1 Metoda spalování**

Metoda spalování mezi různými metodami výroby feritů vyniká jako alternativní a velmi slibná metoda. I když je pro syntézu jemných nanočástic kobaltnatých feritů známá koprecipitace, tak tato metoda vyžaduje pečlivou kontrolu pH roztoku, koncentrace a teploty. Naopak u metody spalování je možné snadno kontrolovat stechiometrii a velikost krystalitů, což má významný vliv na magnetické vlastnosti feritu. Metoda spalování představuje nízkoteplotní syntézu s unikátním mechanismem, který zahrnuje vysoce exotermické redoxní reakce vedoucí ke vzniku oxidů. Vlastnosti prášku, jako je velikost krystalitů, povrchová struktura, distribuce velikostí a forma aglomerace, jsou především ovlivňovány entalpií nebo teplotou plamene, který vzniká během spalování. Tato teplota je závislá na povaze paliva a poměru mezi palivem a oxidačním činidlem. Palivo dále hraje důležitou roli při určování morfologie a vlastností částic konečného produktu. Nejčastěji je jako palivo pro zahájení spalovací reakce upřednostňován glycin, který má vysoké záporné spalné teplo ve srovnání s močovinou, či kyselinou citronovou [16].

### 3 METODY CHARAKTERIZACE NANOČÁSTIC

#### 3.1 Morfologie – SEM, TEM

Objev nových materiálů v nanorozměrech má zásadní dopad na oblasti jako je elektronika, medicína, energetika a biotechnologie. Vývoj nanomateriálů vyžaduje pokročilé nástroje pro zkoumání ve velkých zvětšeních, pochopení nanostruktur a zdokonalení výrobních strategií. K pozorování nanočástic nelze použít světlo, protože jeho rozlišení je omezeno jeho vlastní vlnovou délkou. Z tohoto důvodu jsou optické mikroskopy pro nanotechnologie nepoužitelné. Elektronové mikroskopy využívají elektrony namísto fotonů kvůli jejich mnohem kratší vlnové délce, což umožňuje pozorování látky s atomárním rozlišením. Obecně existují dva typy elektronových mikroskopů: skenovací elektronový mikroskop (SEM) a transmisní elektronový mikroskop (TEM) [17].

##### 3.1.1 Skenovací elektronová mikroskopie

SEM zobrazuje povrch vzorku skenováním elektronových paprsků v rastrovém obrazi. Velmi tenký elektronový svazek o rozměrech 1-10 nm a energii 0,2-40 keV, zaostřený kondenzátorovými čočkami, se rastrově snímá po obdélníkové ploše povrchu vzorku. Elektrony interagují s atomy vzorku a produkují signály obsahující informace o topografii povrchu, složení vzorku a elektrické vodivosti. Výstupní signály ze skenovacího elektronového mikroskopu jsou důsledkem interakce paprsku elektronů se vzorkem na povrchu nebo v jeho těsné blízkosti. Tato interakce zahrnuje sekundární elektrony, zpětně rozptýlené elektrony, charakteristické rentgenové záření a prošlé elektrony. Pro zobrazování v SEM musí být vzorky elektricky vodivé, a to alespoň na povrchu, a elektricky uzemněné, aby se zabránilo hromadění elektrostatického náboje na povrchu. Nevodivé vzorky jsou obvykle potaženy ultratenkou vrstvou elektricky vodivého materiálu, jako je zlato, slitina zlata a palladia a platina. Detekcí sekundárních elektronů může SEM vytvářet živé obrazy povrchu vzorku – sekundární elektronový obraz, s vynikajícím rozlišením v rozmezí 1 až 5 nm. Díky užšímu svazku elektronů má SEM mnohem větší hloubku ostrosti oproti TEM, čím získává charakteristický trojrozměrný vzhled užitečný pro zkoumání povrchu objektů, které mají komplikovanou topografii [2][17].

##### 3.1.2 Transmisní elektronová mikroskopie

Metoda TEM propouští elektrony skrze vzorek a měří, jak se elektronový paprsek mění při rozptylu ve vzorku. Svazek elektronů o energii 50-200 keV prochází ultratenkým vzorkem

a interaguje s ním. Elektrony, které se odrazí od atomů ve vzorku a projdou jím, jsou nasměrovány do soustavy čoček. Tyto čočky vytvářejí obraz, který je zobrazen na monitoru, fluorescenční obrazovce, fotografickém filmu nebo snímači, jako je například kamera s nábojovou vazbou. Transmisní elektronový mikroskop dosahuje rozlišení až 0,1 nm, což umožňuje zkoumat extrémně jemné detaily, včetně individuálních atomových sloupců, které jsou desetitisíckrát menší, než je nejmenší objekt, který lze rozlišit světelným mikroskopem. Pro zkoumání morfologie mikro- a nano- druhů, jako jsou mikrokristaly, viry, makromolekuly nebo nanočástice, se tyto vzorky aplikují ve formě zředěných suspenzí na nosné mřížky nebo filmy. Obvykle se tato metoda využívá k pozorování vnitřní struktury vzorku [2][17].

### 3.2 Krystalografie – XRD

Rentgenová difrakce je univerzální metoda, která je často využívána v oblasti nanotechnologií k charakterizaci a získávání přesných informací o složení, krystalové struktuře a velikosti krystalických zrn nanočástic. Metoda rentgenové difrakce (XRD) je ideální pro analýzu práškových vzorků z čerstvě připravených koloidních roztoků. Při použití zařízení pro XRD se porovnává poloha a intenzita píků vzorku s referenčními difrakčními vzory. Tímto způsobem lze kvantifikovat složení nanočástic. Princip XRD spočívá v rozptylu rentgenového záření na elektronech jádra atomu nanočástic. Výsledkem jsou interferenční obrazce, které se liší podle toho, zda je rozptýlené rentgenové záření destruktivní nebo konstruktivní. Pouze konstruktivní interakce vede k difrakci, která je pozorována. V nanočásticích vzniká konstruktivní interference, když se dvě vlny pohybují ve vzájemné fázi, a destruktivní interference, když se pohybují mimo fázi. Atomy s kratším periodickým uspořádáním vykazují větší difrakční úhly, naopak atomy s delším periodickým uspořádáním vykazují difrakční úhly menší. Charakterizace nanočástic pomocí XRD vyžaduje zdroj záření, detektor a samotný vzorek. Pro provádění analýzy XRD se tenké vrstvy nanočástic připravují například metodou kapkového lití na vhodný substrát s nízkým pozadím. Vzorky nanočástic s požadovanou orientací se umísťují na speciální goniometr, kde se analyzují různé odrazy. Charakterizace začíná identifikací fází materiálu vzorku, kdy typ krystalu ve vzorku se určuje prostřednictvím procesu shody, která se zaměřuje na oblasti s výraznými píky. Různé vzory píků XRD odrážejí různá uspořádání atomů. V technice XRD dochází k interferenci, když světlo určité vlnové délky osvětluje periodickou strukturu s předem definovanými vzdálenostmi. Princip XRD se řídí Braggovým zákonem:

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

kde  $\lambda$  značí vlnovou délku rentgenového záření,  $n$  je celé číslo, které označuje pořadí difrakce,  $d$  určuje vzdálenost mezi rovnoběžnými rovinami mřížky a úhel  $\theta$  je úhel mezi rentgenovým paprskem a rovinou mřížky. Z vyhodnocení šířky, tvaru a polohy difrakčních píků tak lze získat informace o krystalových vadách vzorku, velikosti krystalů, krystalické fázi, tvarové anizotropii, deformaci a struktuře.

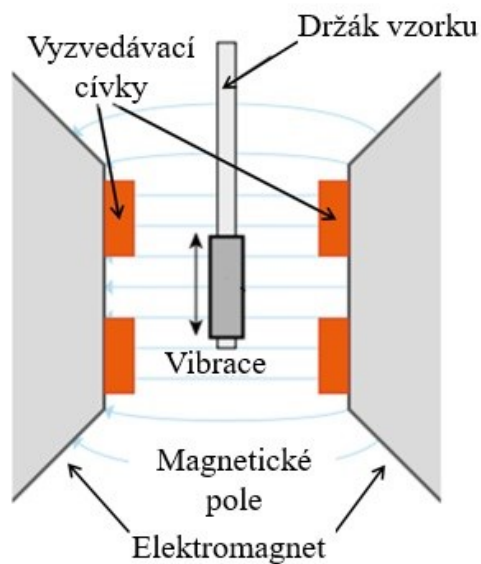
Protože mají nanočástice vysoký poměr povrchu k objemu, jejich vlastnosti se významně liší v závislosti na velikosti. To znamená, že charakterizace těchto nanostruktur je klíčovým krokem k pochopení jejich vlastností na různých molekulárních úrovních. Další charakteristiky jako je textura, krystalická fáze, defekty v krystalové struktuře a velikost krystalů mají vliv na chemické, mechanické a optické vlastnosti nanočástic. V budoucnu je důležité se zaměřit na zlepšení přesnosti a rozlišení techniky rentgenové difrakce. Syntéza nanočástic, které vykazují různorodé fyzikálně-chemické, mechanické a optické vlastnosti, je velmi žádaná a vyžaduje spolehlivé a přesné postupy pro jejich charakterizaci. Aktuální nástroje mají určité nedostatky a v porovnání s technikami určenými pro objemové materiály je jejich analýza obtížnější [18].

### 3.3 Vibrační magnetometrie

Vibrační magnetometrie vzorků (VSM) se řadí mezi přímé metody měření magnetických vlastností, které zachycují celkovou magnetizaci vzorku na mikroskopické úrovni. Tuto techniku a zařízení poprvé vyvinul v 50. letech minulého století Foner. Od té doby se tato metoda stala oblíbenou díky své přesnosti, univerzálnímu využití a jednoduchému ovládní.

Přístroj funguje tak, že pohání oscilátor, ke kterému je připojena tyč se vzorkem, která osciluje s frekvencí mezi 50 až 100 Hz, a pevně stanovenou amplitudou, běžně 1 až 3 mm. Techniku VSM lze použít k získání informací o magnetickém momentu vzorků na základě Faradayova zákona magnetické indukce. Tato metoda měří magnetický moment celého vzorku. Během procesu měření je vzorek podroben konstantním vertikálním vibracím s pevnou frekvencí (*Obrázek 4*). Jakmile se mění magnetický tok, který je přímo úměrný magnetickému momentu vzorku, dochází k indukci střídavého napětí, jež je zachyceno souborem snímacích cívek umístěných blízko elektromagnetických pólů. Změna toku je detekována v momentě, kdy se mění přiložené magnetické pole, poloha cívky nebo poloha vzorku. Toto indukované napětí je pak zpracováváno lock-in zesilovačem k získání informací o magnetickém momentu vzorku. Pomocí metody VSM lze získat magnetizační

křivku, která znázorňuje magnetický moment vzorku v závislosti na intenzitě aplikovaného magnetického pole, spolu s dalšími parametry, jako jsou koercivita, spínací pole a jejich distribuce [19][20].



Obrázek 4: Schematické znázornění měřícího mechanismu vibračního vzorkovacího magnetometru [2]

## 4 APLIKACE MAGNETICKÝCH NANOČÁSTIC V BIOMEDICÍNĚ

Biomedicínské aplikace magnetických nanočástic lze klasifikovat podle jejich použití uvnitř (in vivo) nebo vně (in vitro) těla. Aplikace in vivo mohou být dále rozděleny na terapeutické a diagnostické aplikace. Mezi terapeutické zařazujeme například hypertermii a cílené dodávání léků, mezi diagnostické patří zobrazování pomocí magnetické rezonance. Pro aplikace in vitro je hlavní použití v diagnostice, jako je separace či selekce a magnetorelaxometrie [21].

### 4.1 Hypertermie

Jedná se o léčebný postup spočívající ve zvýšení teploty v oblasti těla, postižené zhoubným nádorem. Tento postup se obvykle aplikuje společně s jinou onkologickou léčbou. Princip hypertermie je založen na zabíjení rakovinných buněk při teplotách v rozmezí 42-45 °C. Využívá se skutečnosti, že rakovinné buňky, vykazují známky apoptózy při zahřátí na tuto teplotu. Nádorové buňky jsou považovány za náchylnější k teplu oproti buňkám normálním z důvodu jejich vyšší rychlosti metabolismu. Tato skutečnost činí z hypertermie velmi slibnou metodu léčby rakoviny. Zvýšení teploty potřebné pro hypertermii lze dosáhnout například použitím magnetických částic oxidu železa. Magnetické nanočástice jsou umístěné v nádorové tkáni. Aplikuje se střídavé magnetické pole s frekvencí v rozmezí 100-1000 kHz a amplitudou  $\leq 15$  kA/m (*Obrázek 5*). Toto pole je dobře tolerované u pacientů. Dochází k reorientaci magnetizace u magnetických nanočástic, což způsobuje tepelné ztráty a ohřev okolní nádorové tkáně. Hlavní výhodou magnetické hypertermie je omezení ohřevu pouze na oblast nádoru. Protože nanočástice absorbují mnohem více energie při tolerovatelných střídavých magnetických polích, je upřednostňováno použití subdoménových magnetických částic s nano- velikostí namísto částic s více doménami [21].



*Obrázek 5: Náčrt prototypu aplikátoru střídavého magnetického pole pro magnetickou hypertermii (MFH Hyperthermie systeme GmbH, Berlín, Německo) [22]*

Hypertermie nádoru může být generována aplikací radiofrekvenčního, mikrovlnného pole a laserem, avšak zahřívání pomocí magnetických nanočástic jako mediátoru tepla je lepší hned z několika důvodů. V první řadě poskytuje způsob, jak selektivně zvýšit teplotu nádoru na terapeutickou úroveň. Teplota zdravé tkáně zůstává neovlivněna. Dále lze magnetické nanočástice vizualizovat pomocí MRI, čímž se kombinují diagnostické a terapeutické přístupy. V neposlední řadě mohou být magnetické částice kombinovány s jiným typem léčby, jako je chemoterapie nebo radioterapie. Tepelný potenciál je silně závislý na velikosti a tvaru částic, z tohoto důvodu je nutné mít dobře definované syntetické cesty pro reprodukovatelnost vlastností částic [10].

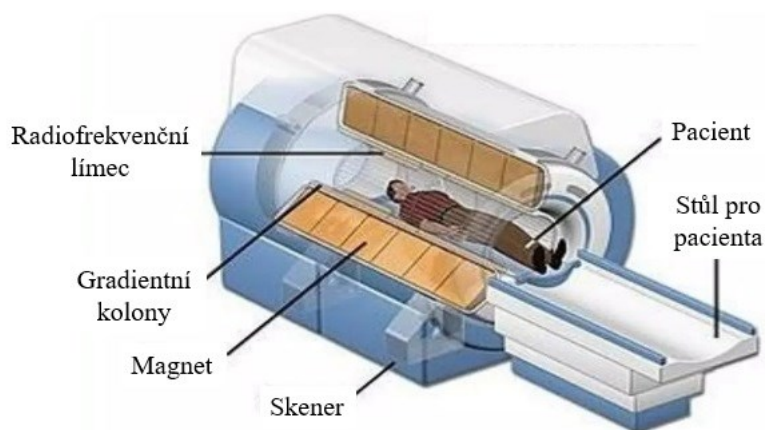
Obecně platí, že kroky podniknuté pro magnetickou nanočásticovou hypertermii zahrnují dopravení částice do nádoru a následné zahřívání pomocí střídavých magnetických polí, aby se dosáhlo požadovaných teplot. Mechanismus ohřevu magnetických nanočástic je založen na Brownově relaxaci – teplo vznikající třením, které je způsobeno celkovými oscilacemi částic a Neelově relaxaci – teplo vznikající rotací magnetického momentu s každou oscilací pole. Tento mechanismus zahřívání se neomezuje pouze na magnetické nanočástice, ale lze ho použít i pro jiné materiály s absorpčními schopnostmi blízkého infračerveného záření, jako jsou zlaté nanočástice nebo uhlíkové nanotrubicе.



V roce 2007 nastal klinický průlom, kdy Maier-Hauff a spol. studovali terapeutickou hypertermii vyvolanou zahříváním implantovaných magnetických nanočástic. V této studii byly čtrnácti pacientům se závažným karcinomem mozku intratumorálně aplikovány nanočástice oxidu železitého potažené aminosilanem. Místa nádoru byla lokalizována pomocí několika komplexních MRI skenů. Pacienti byli následně vystaveni střídavému magnetickému poli, které vyvolalo zahřívání částic. Superparamagnetické nanočástice oxidu železa s velikostí jádra 15 nm byly dispergovány ve vodě při koncentraci železa 112 mg/ml. Výzkumníci prokázali, že všichni pacienti snášeli aplikaci nanočástic bez komplikací. Následná CT vyšetření a reprodukovatelná měření teploty ukázala, že depozity nanočástic byly stabilní po dobu několika týdnů. Pacienti, kterým byly nanočástice aplikovány, žili o 6-13 měsíců déle [10].

## 4.2 Zobrazovací metoda MRI

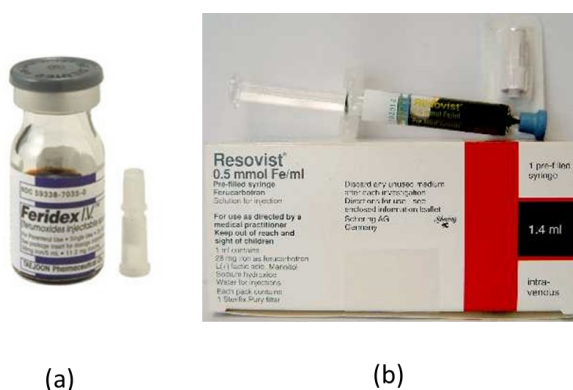
Magnetické nanočástice se používají v zobrazovací metodě MRI pro magnetické označování a monitorování migrace buněk. Při této buněčné terapeutické aplikaci jsou buňky spojené s magnetickými nanočásticemi, a jsou externím magnetickým polem nasměrovány a zaměřeny na požadovaná místa pro úpravu tkáně (Obrázek 6) [10].



Obrázek 6: Průřez MRI skenerem [23]

Vývoj zobrazovací techniky MRI pro klinickou diagnostiku vyvolal potřebu produkce nové třídy léčiv, magnetofarmaceutik. Tyto léky musí být podávány pacientovy za účelem zvýšení kontrastu obrazu mezi normální a nemocnou tkání, indikování stavu orgánových funkcí nebo průtoku krve. Mezi nejčastěji používaná, v dosavadních MRI zobrazovacích studiích, řadíme paramagnetická kontrastní činidla. Superparamagnetické částice představují alternativní

třídu kontrastních látek pro MRI, které se obvykle označují jako kontrastní látky  $T_2$  – příčná relaxační doba. Rychlosti způsobené magnetickými částicemi jsou výsledkem působení několika složitých mechanismů. V přítomnosti statického magnetického pole mají částice velmi velké magnetické momenty a dipolární interakce mezi superparamagnetickými jádry a okolními protony rozpouštědla. To vede ke zvýšení podélné i příčné relaxační rychlosti, zejména u částic o průměru pod 10 nm [21]. V současné době je již schváleno pro použití v medicíně několik přípravků magnetických nanočástic, například „Feridex I.V.“ od společnosti Advanced Magnetics Inc., a Resovist® od Bayer Schering Pharma AG. (Obrázek 7).



Obrázek 7: Komerčně dostupné disperze magnetických nanočástic pro použití v MRI: (a) „Ferides I.V.“ vyrábí společnost Advanced Magnetics Inc.; (b) Resovist® od Bayer Schering Pharma AG.

Pro lokalizaci a diagnostiku mozkových a srdečních infarktů, jaterních lézí nebo nádorů byly použity nanočástice maghemitu jako kontrastní látky. Magnetické nanočástice zde mají tendenci se hromadit ve vyšších hladinách, z důvodu rozdílů ve složení tkáně nebo procesů endocytotického vychytávání [21].

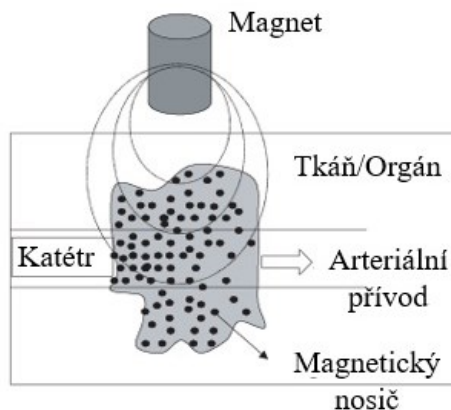
Nedávné posouzení od Yoo a spol. poskytlo podrobnější vysvětlení, kdy příkladem může být použití magnetických oxidových nanočástic železa jako kontrastních činidel k zobrazení jater, sleziny a kostní dřeně díky jejich schopnosti snižovat relaxační čas v těchto tkáních. Bylo prokázáno, že efekty zvýraznění kontrastu jsou přímo spojeny s hodnotou saturační magnetizace magnetických nanočástic. Z tohoto důvodu je v aplikaci MRI klíčová relativní síla magnetického pole magnetických nanočástic a jejich dopad na čas relaxace spin-spin okolních protonů [13].

### 4.3 Cílené dodávání léků

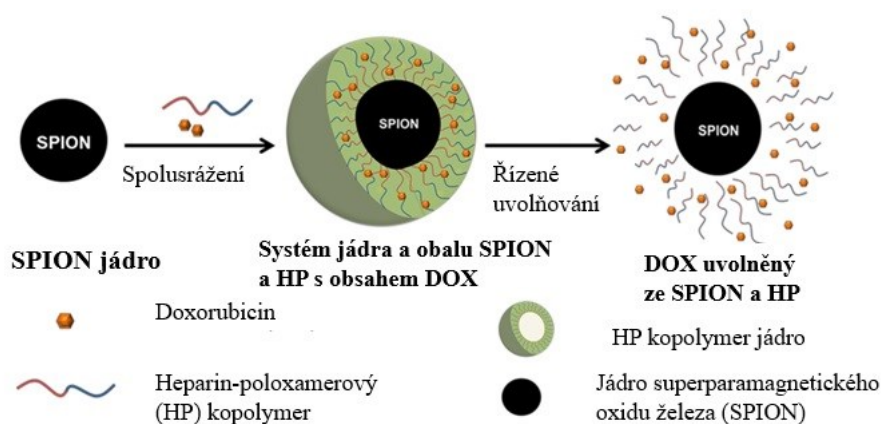
Cílené dodávání léků v boji proti rakovině je jednou z nejžádanějších aplikací nanočástic. Tyto nanočástice jsou funkcionalizovány vhodnými skupinami nabitými léky, jako je polymethylmethakrylát, a nasměrovány a zaměřeny na místa nádoru například externím magnetickým polem. Aby bylo zajištěno, že nanočástice mohou zůstat v oběhu po dlouhou dobu, je obzvlášť důležitá velikost, povrchová chemie a náboj. Nejvhodnější pro aplikace podávání léčiv jsou magnetické nanočástice s velikostí v rozmezí od 10 do 100 nm. Částice, které jsou menší než 10 nm jsou snadno odstranitelné prostřednictvím extravazace a renálního vylučování. Tyto velmi malé částice mohou uniknout z cév a dostat se do okolních tkání nebo prostoru mimo cévy. Částice o velikosti 50-100 nm jsou menší než hranice sleziny, jejíž velikost se pohybuje okolo 200 nm, a mohou tak po systémovém podání proniknout do velkých nádorů. Je známo, že hydrofilní povlak magnetických nanočástic může zvýšit jejich schopnost vyhnout se retikuloendoteliálnímu systému, a tak zlepšit dobu cirkulace in vivo až 6 hodin po injekci. Hydrofilní nanočástice, mezi které řadíme například nanočástice potažené polyvinylpyrolidonem, se vyhýbají retikuloendoteliálnímu systému téměř na 100 % [10].

Proces lokalizace léčiva pomocí magnetických nosičů je založen na konkurenci mezi silami působícími na částice v krevním řečišti a magnetickými silami generovanými magnetem (*Obrázek 8*). Jestliže dojde k překročení lineární rychlosti průtoku krve v tepnách či kapilárách magnetickými silami, jsou magnetické částice zadržovány v cílovém místě, a mohou být internalizovány endoteliálními buňkami cílové tkáně. Pro tuto aplikaci je použití nanočástic výhodné pro transport kapilárními systémy orgánů a tkání, čímž se zabrání cévní embolii [21].

Aby mohly sloužit jako nosiče léčiva, jsou magnetické nanočástice funkcionalizované molekulami termocitlivého polymeru. Léčivo je zakomponované do těchto molekul. Při aplikaci střídavého magnetického pole se nanočástice zahřívají, dochází ke změně konformace polymeru a uvolnění léčiva (*Obrázek 9*) [24].



Obrázek 8: Schematické znázornění magneticky řízeného transportu léčiv do určité oblasti [21]

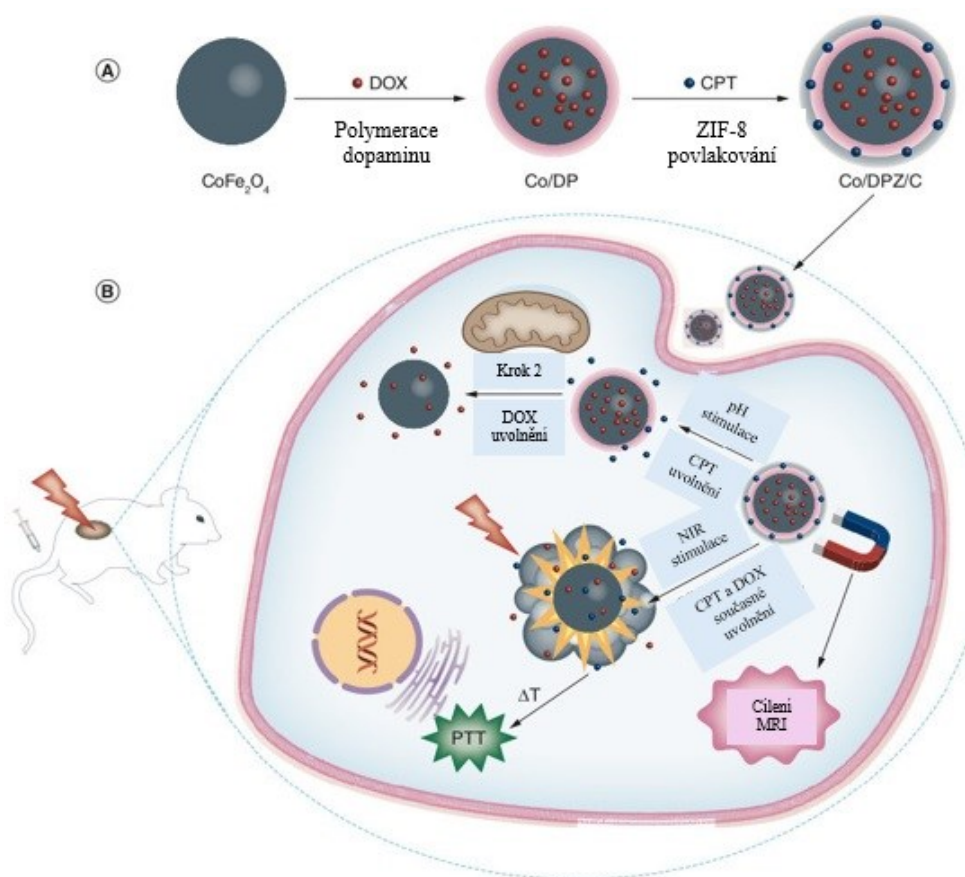


Obrázek 9: Schematické znázornění řízeného uvolňování léčiva při zahřívání magnetických nanočástic oxidu železa ve vnějším střídavém magnetickém poli [24]

Systémy pro dodávání léčiv založené na magnetických nanočásticích byly vyvíjeny již od 70. let. První pokus na zvířatech s využitím magnetického nosiče léků provedl Lubbe a spol., při němž bylo malé množství magnetické kapaliny použito jako nosič pro lokální koncentraci epirubicinu v nádorech. Studie prokázala, že magnetická kapalina nezpůsobila žádné hlavní abnormality a nebyla zjištěna LD50, což je dávka látky, která je smrtelná pro polovinu populace organismů, na kterých je testována. Z tohoto důvodu byl fluid označen za bezpečný a lze ho využívat k léčbě rakoviny. Tyto výsledky vedly ke klinickým studiím fáze I a fáze II stejnou výzkumnou skupinou v letech 1996 a 2001. Studie ukázala, že magnetické cílení léků s epirubicinem bylo dobře snášeno pacienty a že nanočástice byly úspěšně nasměrovány na nádory u přibližně poloviny pacientů. V nedávné době několik výzkumných skupin

hlásilo úspěšné cytotoxické dodání a remisi nádorů u několika zvířecích modelů včetně prasat, králíků a potkanů [10].

Yang a kolektiv navrhli nanočástice reagující na pH a blízké infračervené záření (NIR). Nanočástice se skládají z mezopórního jádra  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  a obalu z polydopaminu a zeolitu imidazolátu (ZIF) (Obrázek 10). Nanonosiče byly použity k zapouzdření dvou léků: doxorubicinu (DOX) v jádře  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  a kamptotecinu (CPT) v plášti ZIF. Fototermální účinnost nanočástic byla zajištěna polydopaminem a ZIF. Kromě toho nanočástice poskytly vylepšení kontrastu MRI po injekci myším s nádorem HepG2 a úplnou eradikaci nádoru v přítomnosti laseru a externího magnetu. Autoři dospěli k závěru, že tyto nanočástice jsou slibným prostředkem pro kombinovanou MRI a léčbu nádorů [25].

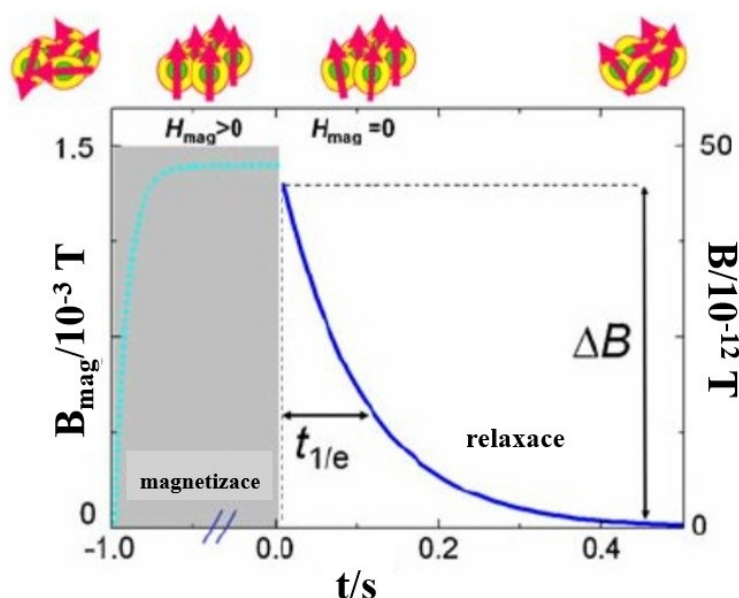


Obrázek 10: Magnetický theranostický nanonosič pro kombinovanou multi-drug chemoterapii pod kontrolou MRI [25]

#### 4.4 Magnetorelaxometrie

Magnetorelaxometrie je nová technika využívaná pro specifickou detekci vazebných reakcí. Zavedenou analytickou metodou pro citlivou detekci různých analytů je imunoanalýza, proto byly zavedeny imunoanalýzy na pevné fázi – magnetické relaxační imunoanalýzy [26].

Magnetorelaxometrie je metoda založená na magnetizaci magnetických nanočástic v magnetickém poli a následné detekci relaxační magnetizace těchto částic po vypnutí magnetického pole (Obrázek 11). Specifičnost této metody závisí na rozdílu mechanismu magnetické relaxace magnetických nanočástic, které jsou suspendovány v kapalně fázi a imobilizovaných magnetických nanočástic. V kapalně fázi jsou nanočástice volně pohyblivé v okolní tekutině, což vede k zániku magnetizace vzorků hlavně kvůli rotační difúzi magnetických nanočástic. V tomto případě se jedná o Brownův relaxační magnetismus. Pokud je však pohyblivost magnetických nanočástic snížena, například vazbou na pevnou fázi, magnetizace vzorku se rozkládá prostřednictvím Neelova relaxačního mechanismu. Tyto dva relaxační mechanismy se liší časovými konstantami, přičemž Neelova relaxace je u použitých nanočástic pomalejším mechanismem. Systém využívající nově vyvinutý elektronický gradientometr, skládající se ze dvou supravodivých kvantových mezikusů s nízkým teplotním kritickým bodem magnetometrů, byl navržen k provádění měření magnetické relaxace [27].



Obrázek 11: Princip magnetorelaxometrie [26]

Imunoanalýzy na pevné fázi pro stanovení lidského imunoglobulinu G byly provedeny jako enzymově vázané imunosorbentní testy a jako magnetické relaxační imunoanalýzy.

V prvním experimentálním uspořádání byly biotinilované protilátky proti lidskému imunoglobulinu G inkubovány v mikrotitračních destičkách potažených antigenem a signál byl vyvolán další inkubací se streptavidinem, který byl konjugován s magnetickými nanočásticemi. V druhém experimentálním provedení byly protilátky proti lidskému imunoglobulinu G nejprve konjugovány s generátory signálu magnetických nanočástic. Tyto protilátkové konjugáty byly inkubovány v mikrotitračních destičkách potažených lidským imunoglobulinem G. Oba typy testů poskytly srovnatelné výsledky s detekčním limitem v rozmezí přibližně 0,1 ng imunoglobulinu G. Výsledky testů magnetické relaxační imunoanalýzy ukázaly, že oba magnetické testy poskytly Neelovy relaxační signály v čase od 20 do 500 ms po vypnutí magnetizačního pole. Tím obě imunoanalýzy na pevné fázi odhalily specifickou magnetorelaxometrii pro detekci vazebných reakcí i v přítomnosti přebytku navázaných magnetických nanočástic. Sendvičová imunoanalýza provedená s magnetickými nanočásticemi konjugovanými se streptavidinem poskytla vyšší amplitudy signálu než přímá imunoanalýza s magnetickými nanočásticemi konjugovanými s protilátkou. Fotonová korelační spektroskopie poskytla střední hydrodynamický průměr 150 nm pro sondy s antibody-nanočásticemi ve srovnání s přibližně 80 nm pro sondy se streptavidin-nanočásticemi. Snížená amplituda signálu může být také způsobena sníženou afinitou konjugátu protilátka-nanočástice ve srovnání s volnými protilátkami. Bylo možné prokázat, že měření relaxace magnetických nanočástic lze použít jako citlivý nástroj pro přímé stanovení vazby protilátek na jejich antigeny. Prezentované výsledky také ukazují potenciál relaxačních měření magnetických nanočástic jako nové metody pro specifickou detekci vazby magneticky značených látek na jejich receptory v lékařském zobrazování. Tato měření lze provádět v každém diamagnetickém prostředí, jako jsou tkáně živých bytostí [27].

## ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo provést rešerši na téma využití magnetických nanomateriálů v medicíně. V práci jsou shrnuty informace o magnetických vlastnostech materiálů obecně, kde magnetické chování bylo rozděleno do 5 skupin – diamagnetické, paramagnetické, ferromagnetické, antiferromagnetické a ferrimagnetické. Mezi typické ferromagnetické prvky patřily železo, kobalt a nikl. Závislost magnetické indukce na intenzitě magnetického pole ve ferromagnetickém materiálu představovala hysterezní smyčka, která je specifická pro každý materiál a zprostředkovává informace o jeho magnetických vlastnostech v závislosti na druhu materiálu či teplotě.

Mezi studované magnetické částice patřily oxidy železa, konkrétně magnetit a maghemit, a to z důvodu vhodných magnetických vlastností a díky biokompatibilitě s organismem. Rešerše byla zaměřena i na jejich přípravu. K nejběžnějším metodám patřila metoda koprecipitace, dále tepelný rozklad či hydrotermální syntézy. Dalšími magnetickými částicemi, které byly popsány, jsou kobaltnaté ferity. Jedná se o jedny z nejvíce prozkoumaných magnetických nanočástic, díky svým vynikajícím fyzikálním a chemickým vlastnostem, mechanické tvrdosti, vysoké koercivitě a magnetizaci. Bylo zjištěno, že se kobaltnaté ferity využívají zejména při cíleném dodávání léčiv, magnetické hypertermii a bioseparaci. Mezi jejich hlavní nevýhody patří vysoká agregační tendence, možná cytotoxicita způsobená kobaltnatým iontem a slabá embryotoxicita.

Další část práce byla věnována metodám charakterizací nanočástic, kam zařazujeme skenovací a transmisní elektronovou mikroskopii, rentgenovou difrakci a vibrační magnetometrii. Bylo zjištěno, že k pozorování nanočástic jsou nejvhodnější elektronové mikroskopy, jelikož využívají elektronů namísto fotonů, kvůli jejich kratší vlnové délce. SEM se soustředí na povrchové charakteristiky, tudíž je tato metoda vhodnější pro zkoumání povrchových vlastností jako je textura, morfologie či chemické složení. U transmisní elektronové mikroskopie elektronový paprsek prochází přes tenký vzorek a mikroskop zachytává elektrony, které prošly skrz. Lze pozorovat vnitřní struktury vzorku na atomové nebo molekulární úrovni. Mezi nedestruktivní analytické metody založené na difrakci rentgenového záření na krystalu byla zařazena metoda rentgenové difrakce. Měří se zde kritický úhel, při kterém dochází k difrakci. Při náklonu splňujícím difrakční podmínku se objeví difrakční pík, z jehož šířky, tvaru a polohy lze získat informace o velikosti krystalu, krystalické fázi, deformaci a struktuře. Poslední přímou metodou měření magnetických



vlastností částic byla vibrační magnetometrie. Jedná se o velmi přesnou metodu s univerzálním využitím a jednoduchým ovládním.

Poslední část bakalářské práce je věnována aplikacím nanomateriálů v biomedicíně. Prvním léčebným postupem byla hypertermie. Aplikace, která spočívá ve zvýšení teploty na 42-45 °C v oblasti, která je postižená zhoubným nádorem. Používá se zvýšené teploty z důvodu náchylnosti nádorových buněk na teplo. Byla popsána studie od Maier-Hauff a spol., v níž studovali terapeutickou hypertermii vyvolanou zahříváním implantovaných magnetických nanočástic. Studie vedla k závěru, že pacienti, na kterých byl pokus prováděn, žili o 6-13 měsíců déle. Také byla popsána aplikace pro MRI, jakožto buněčná terapeutická aplikace, při které jsou buňky spojené s magnetickými nanočásticemi a jsou pomocí externího magnetického pole nasměrovány a zaměřeny na požadovaná místa pro úpravu tkáně. Díky této technice začala být produkována léčiva zvaná magnetofarmaceutika. Studie Yoo a spol. poskytla vysvětlení použití magnetických oxidových nanočástic železa jako kontrastních činidel k zobrazení jater, sleziny, kostní dřevě a další. V neposlední řadě se práce zaměřila na aplikaci cíleného dodávání léčiv. Jedná se o jednu z nejžádanějších aplikací nanočástic. První pokusy na zvířatech s využitím magnetického nosiče léků provedl Lubbe a spol. Studie prokázala magnetickou kapalinu, která byla použita jako nosič pro epirubicin, za bezpečnou a vhodnou k využívání léčby rakoviny. Poslední popisovanou metodou byla magnetorelaxometrie. Jedná se o novou techniku, která je určena pro specifickou detekci vazebných reakcí. Metoda byla popsána z důvodu její specifčnosti, která závisí na rozdílu mechanismu magnetické relaxace magnetických nanočástic, které jsou suspendovány v kapalně fázi a imobilizovaných magnetických nanočástic. Byly popsány imunoanalýzy na pevné fázi pro stanovení lidského imunoglobulinu G. Provedeny byly právě dva typy testů, kdy oba poskytly srovnatelné výsledky s detekčním limitem imunoglobulinu G.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Moskowitz, B., 2007. Hitchhiker's Guide to Magnetism. [https://magneticmicrosphere.com/urs/resources/hitchhikers\\_guide.php](https://magneticmicrosphere.com/urs/resources/hitchhikers_guide.php), Accessed 07 November 2023.f
- [2] SMOLKOVÁ, Ilona. *Nanočástice oxidu železa a kompozitní materiály na jejich bázi pro magnetickou hypertermii*. Disertace. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2014.
- [3] BLAHOVEC, Antonín. *Elektrotechnika I*. Praha: Informatorium, 1995. ISBN 80-854-2772-9.
- [4] TKOTZ, Klaus. *Průručka pro elektrotechnika*. 2., dopl. vyd. Praha: Europa-Sobotáles, 2006. ISBN 80-867-0613-3.
- [5] HUANG, Chuanhui; CHEN, Xiangyu; XUE, Zhenjie a WANG, Tie. Effect of structure: A new insight into nanoparticle assemblies from inanimate to animate. Online. *Science Advances*. 2020, roč. 6, č. 20. ISSN 2375-2548. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba1321>. [cit. 2023-11-22].
- [6] BAIG, Nadeem; KAMMAKAKAM, Irshad a FALATH, Wail. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. Online. *Materials Advances*. 2021, roč. 2, č. 6, s. 1821-1871. ISSN 2633-5409. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/D0MA00807A>. [cit. 2023-11-24].
- [7] KOLHATKAR, Arati; JAMISON, Andrew; LITVINOV, Dmitri; WILLSON, Richard a LEE, T. Tuning the Magnetic Properties of Nanoparticles. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013, roč. 14, č. 8, s. 15977-16009. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms140815977>. [cit. 2023-11-09].
- [8] PANKHURST, Q. A.; CONNOLLY, J.; JONES, S. K. a DOBSON, J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. Online. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2003, roč. 36, č. 13, s. 167-181. Dostupné z: <https://doi.org/10.1088/0022-3727/36/13/201>. [cit. 2023-10-18].
- [9] KRISHNAN, Kannan M. Biomedical Nanomagnetism: A Spin Through Possibilities in Imaging, Diagnostics, and Therapy. Online. *IEEE Transactions on Magnetics*.

- 2010, roč. 46, č. 7, s. 2523-2558. ISSN 0018-9464. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/TMAG.2010.2046907>. [cit. 2023-11-16].
- [10] TRAN, Nhiem a WEBSTER, Thomas J. Magnetic nanoparticles: biomedical applications and challenges. Online. *Journal of Materials Chemistry*. 2010, roč. 20, č. 40. ISSN 0959-9428. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c0jm00994f>. [cit. 2023-10-18].
- [11] WU, Wei; HE, Quanguo a JIANG, Changzhong. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies. Online. *Nanoscale Research Letters*. 2008, roč. 3, č. 11, s. 397–415. ISSN 1556-276X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11671-008-9174-9>. [cit. 2024-03-14].
- [12] LU, An-Hui; SALABAS, E. L. a SCHÜTH, Ferdi. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application. Online. *Angewandte Chemie International Edition*. 2007, roč. 46, č. 8, s. 1222-1244. ISSN 1433-7851. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anie.200602866>. [cit. 2024-03-14].
- [13] SRINIVASAN, Sumithra Y; PAKNIKAR, Kishore M; BODAS, Dhananjay a GAJBHIYE, Virendra. Applications of cobalt ferrite nanoparticles in biomedical nanotechnology. Online. *Nanomedicine*. 2018, roč. 13, č. 10, s. 1221-1238. Dostupné z: <https://doi.org/10.2217/nmm-2017-0379>. [cit. 2023-10-19].
- [14] SHAKIL, Md Salman; BHUIYA, Md Simul; MORSHED, Md Reaz; BABU, Golap; NILOY, Mahruba Sultana et al. Cobalt Ferrite Nanoparticle's Safety in Biomedical and Agricultural Applications: A Review of Recent Progress. Online. *Current Medicinal Chemistry*. 2023, roč. 30, č. 15, s. 1756-1775. ISSN 09298673. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/0929867329666221007113951>. [cit. 2024-03-05].
- [15] KASHID, Priyanka; SHEDAM, Mahadev; KULKARNI, Akshay B.; MATHAD, Shridhar N. a SHEDAM, Rakesh. Synthesis and Structural Studies of Nano Co<sub>0.85</sub>Cd<sub>0.15</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Ferrite by Co-Precipitation Method. Online. *Journal of Advanced Physics*. 2017, roč. 6, č. 4, s. 545-548. ISSN 2168-1996. Dostupné z: <https://doi.org/10.1166/jap.2017.1373>. [cit. 2023-10-27].
- [16] SALUNKHE, A.B.; KHOT, V.M.; PHADATARE, M.R. a PAWAR, S.H. Combustion synthesis of cobalt ferrite nanoparticles—Influence of fuel to oxidizer ratio. Online. *Journal of Alloys and Compounds*. 2012, roč. 514, s. 91-96. ISSN

09258388. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2011.10.094>. [cit. 2024-03-14].
- [17] LIU, Fei; WU, Junshu; CHEN, Kunfeng a XUE, Dongfeng. Morphology Study by Using Scanning Electron Microscopy. Online. *Microscopy: Science, Technology, Applications and Education*. 2010, s. 1781-1792. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/267205237\\_Morphology\\_Study\\_by\\_Using\\_Scanning\\_Electron\\_Microscopy](https://www.researchgate.net/publication/267205237_Morphology_Study_by_Using_Scanning_Electron_Microscopy). [cit. 2024-03-19].
- [18] CHHANTYAL, Parva. *The Use of X-Ray Diffraction for Nanoparticle Characterization*. Online. 2022. Dostupné z: <https://www.azooptics.com/Article.aspx?ArticleID=2180>. [cit. 2024-03-21].
- [19] THOMSON, T. *Metallic Films for Electronic, Optical and Magnetic Applications*. Online. Woodhead Publishing, 2014. ISBN 978-0-85709-057-7. Dostupné z: <https://doi.org/10.1533/9780857096296.2.454>. [cit. 2024-04-07].
- [20] ADEYEYE, A. O. a G. SHIMON. Chapter 1 - Growth and Characterization of Magnetic Thin Film and Nanostructures. *Handbook of Surface Science* [online]. 2015, vol. 5, s. 1-41. ISSN 1573-4331. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444626349000011>.
- [21] TARTAJ, Pedro; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, Sabino; MORALES, Mar'ia del Puerto; SERNA, Carlos J a GONZALEZ-CARRE, Teresita. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. Online. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2003, roč. 36, s. 182-197. Dostupné z: <https://doi.org/10.1088/0022-3727/36/13/202>. [cit. 2023-10-19].
- [22] JORDAN, Andreas; SCHOLZ, Regina; MAIER-HAUFF, Klaus; JOHANNSEN, Manfred; WUST, Peter et al. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. Online. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2001, roč. 225, č. 1-2, s. 118-126. ISSN 03048853. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(00\)01239-7](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(00)01239-7). [cit. 2024-05-06].
- [23] RAVINDRA, Sanjana. *Basic principles of magnetic resonance imaging for beginner*. Online. In: Slideshare. 2018. Dostupné z: <https://www.slideshare.net/Docsanjana/basic-principles-of-magnetic-resonance-imaging-for-beginner>. [cit. 2024-05-07].

- [24] HOANG THI, Thai; NGUYEN TRAN, Diem-Huong; BACH, Long; VU-QUANG, Hieu; NGUYEN, Duy et al. Functional Magnetic Core-Shell System-Based Iron Oxide Nanoparticle Coated with Biocompatible Copolymer for Anticancer Drug Delivery. Online. *Pharmaceutics*. 2019, roč. 11, č. 3. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030120>. [cit. 2024-05-09].
- [25] YANG, Ji-Chun; CHEN, Yang; LI, Yu-Hao a YIN, Xue-Bo. Magnetic Resonance Imaging-Guided Multi-Drug Chemotherapy and Photothermal Synergistic Therapy with pH and NIR-Stimulation Release. Online. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017, roč. 9, č. 27, s. 22278-22288. ISSN 1944-8244. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b06105>. [cit. 2024-05-09].
- [26] WIEKHORST, Frank; STEINHOFF, Uwe; EBERBECK, Dietmar a TRAHMS, Lutz. Magnetorelaxometry Assisting Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles. Online. *Pharmaceutical Research*. 2012, roč. 29, č. 5, s. 1189-1202. ISSN 0724-8741. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0630-3>. [cit. 2023-11-22].
- [27] LANGE, J; KÖTITZ, R; HALLER, A; TRAHMS, L; SEMMLER, W et al. Magnetorelaxometry—a new binding specific detection method based on magnetic nanoparticles. Online. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2002, roč. 252, č. 252, s. 381-383. ISSN 03048853. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(02\)00657-1](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(02)00657-1). [cit. 2024-04-10].

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

CPT kamptotecin

DOX doxorubicin

MRI Magnetická rezonance

NIR blízké infračervené záření

SEM Skenovací elektronová mikroskopie

TEM Transmisní elektronová mikroskopie

ZIF zeolit imidazolát

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

<i>Obrázek 1: Vyrovnávání jednotlivých atomových magnetických momentů v různých typech materiálů [2].....</i>	<i>9</i>
<i>Obrázek 2: Magnetizační křivka [3].....</i>	<i>11</i>
<i>Obrázek 3: Přechod od superparamagnetického režimu k režimu s více doménami [7] ....</i>	<i>13</i>
<i>Obrázek 4: Schematické znázornění měřicího mechanismu vibračního vzorkovacího magnetometru [2] .....</i>	<i>22</i>
<i>Obrázek 5: Náčrt prototypu aplikátoru střídavého magnetického pole pro magnetickou hypertermii (MFH Hyperthermie systeme GmbH, Berlín, Německo) [22] .....</i>	<i>24</i>
<i>Obrázek 6: Průřez MRI skenerem [23] .....</i>	<i>25</i>
<i>Obrázek 7: Komerčně dostupné disperze magnetických nanočástic pro použití v MRI: (a) „Ferides I.V.“ vyrábí společnost Advanced Magnetics Inc.; (b) Resovist® od Bayer Schering Pharma AG. ....</i>	<i>26</i>
<i>Obrázek 8: Schematické znázornění magneticky řízeného transportu léčiv do určité oblasti [21] .....</i>	<i>28</i>
<i>Obrázek 9: Schematické znázornění řízeného uvolňování léčiva při zahřívání magnetických nanočástic oxidu železa ve vnějším střídavém magnetickém poli [24] .....</i>	<i>28</i>
<i>Obrázek 10: Magnetický theranostický nanonosič pro kombinovanou multi-drug chemoterapii pod kontrolou MRI [25].....</i>	<i>29</i>
<i>Obrázek 11: Princip magnetorelaxometrie [26] .....</i>	<i>30</i>

**SEZNAM TABULEK**

*Tabulka 1. Srovnání metod syntézy magnetických nanočástic oxidu železa [10] ..... 15*