

자기 온열 시스템의 열 발생 효율에 관한 실험적 연구

송영진* · 오정환**†

The Experimental Study of Heat Generation Efficiency of Magnetic Hyperthermia System

Youngjin Song and Junghwan Oh

ABSTRACT

We demonstrated heat generation efficiency of the magnetic hyperthermia system to find optimal condition using gelatin tissue phantom. Magnetic hyperthermia induction can be used to make heat generation with different concentration of Fe₃O₄ iron oxide inside tissue phantom and magnetically labeled cells by applying AC magnetic field at a frequency of 145 kHz. It was observed that the maximum temperature achieved in the magnetic gelatin tissue phantom increased with the concentration of Fe₃O₄ iron oxide and alternating magnetic field intensity. Results were discussed with respect to further optimization of therapeutic technique for biomedical application with modified functional nanoparticles.

Key Words : Magnetic nanoparticle, Magnetic hyperthermia, Induction heating, Tissue phantom

기 호 설 명

Alphabets

C_p : Specific heat
 m : Mass
 T : Temperature
 t : Time
 P : Energy loss
 M : Magnetization
 V : Volume

D : Diameter

Greeks

μ : Permeability
 η : Viscosity
 χ : Equilibrium susceptibility
 τ : Relaxation time

1. 서론

나노기술의 발전으로 최근 나노입자의 응용연구가 활발히 진행되고 있으며, 그중에서 특히 자성을 가진 자기 나노입자들은 바이오 의약분야 및 생명의학적 활용을 포함한 다양한 산업적 응용분야에 영향력 있는 미래지향적 재료로 응용되고 있다[1]. 이러한 나노입자들은 생물학적 독립체인 세포, 생물의 미소 기관, 그리고 DNA 등과 비슷한 크기 때문에 약물전달[2], targeting[3], 다기능적 물질[3], 자기 온열치료[4], 세포 분류[5], MRI[6] 및 biosensor[7] 등과 같은 다양한 의공학 분야에 적용된다. 자기 나노입

자에 교류 자기장을 인가시킬 경우 나노입자에 내재된 자기장에 반응하는 고유 특성(eddy current loss, hysteresis loss, Néel and Brownian relaxation)에 따른 입자의 진동에 의해 열이 발생하게 된다. 나노입자의 열 발생 효율은 자기 나노입자의 크기와 형태적 특성, 그리고 입자에 적용되는 자기장의 강도에 의해 영향을 받는다[1].

종양조직에 주입된 자기 나노입자에 고주파 교류 자기장을 적용하면 암세포가 사멸되는 온도로 열을 발생하게 된다. 나노입자로의 진동으로부터 발생된 열은 전도에 의해 암 세포가 존재하는 지역으로 전달되고, 치료가능 온도 42℃를 30분간 유지하게 되면 특정지역에 국한된 온열치료를 수행할 수 있다. 온열치료 시스템의 치료온도인 42~46℃는 암세포의 생존능력을 감소시키며 화학적 치료요법 및 방사선

* 부경대학교 메카트로닉스공학과

** 부경대학교 의공학과

† 연락처, jungoh@pknu.ac.kr

치료요법의 효과를 향상시킨다[8-11]. 이러한 효과는 온열치료가 추가적으로 암세포 성장에 대항하는 숙주 면역체계의 활성화에 영향을 미치기 때문이다. 자기 온열치료 시스템에 의한 암치료과정에서 종양 조직 주변의 혈관은 매우 복잡하게 얽혀있어, 혈류속도가 정상 세포조직의 혈류속도와 비교하여 상대적으로 둔한 움직임을 보이게 된다. 이로 인해 야기된 산소결핍은 종양조직 부위의 열 저항성을 저하시켜 42°C 이상의 고온에서 암세포를 선택적으로 사멸시키게 된다[11,12]. 그러나 정상조직의 혈류속도는 상대적으로 빠른 움직임을 보이므로 산소공급이 원활하여, 종양조직에 비해 열 저항성이 높아 47°C 이하의 온도에서는 쉽게 영향을 받지 않는다[12-14].

자기 온열치료(Magnetic Hyperthermia) 시스템을 이용한 암 치료는 다양한 자기 나노입자의 개발과 함께 최근에 활발히 연구가 진행되고 있는 최신의 치료기법이며, 방사선 치료법과 같은 기존의 치료기법들과 비교하여 정상세포에는 영향을 최소화시키고, 특정 암세포만 선택적으로 치료하는 기술이기 때문에 안정성에서 매우 우수한 신기술이다. 온열 치료시에 열의 용량과 치료에 대한 최적화 조건은 현재 정확히 확립되지 않고 있으며, 열치료에서 중요한 인자인 종양내부의 온도나 종양 내 열 치료량과 시간관계에 의해 나타나는 열전달과 열 흡수율에 관한 기초 연구를 세포막내부의 나노입자의 진동에 의하여 실험적으로 증명하였다. 따라서 본 연구에서는 네 종류(1.0 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.%)의 Fe₃O₄ 젤라틴 조직 펜텀과 145 kHz에서 각각 145 Gauss, 218 Gauss 자기장 발생 코일을 제작해 자기 온열치료 시스템의 열 발생 효율에 관한 최적 조건을 도출하고자 한다. 또한, 대식세포(Macrophage cell)를 통한 *in vitro* 실험의 결과를 이용해 실제 적합성을 평가하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 조직 펜텀과 코일 제작

자기 온열치료 시스템의 열 발생 효율 측정 실험

을 위해 인체 조직과 유사한 조직 펜텀을 제작하였다(Fig. 1). 젤라틴은 건조된 얇은 판 형태의 제품을 이용하였고, Fe₃O₄ 자기 나노입자(iron(II, III)oxide nanopowder < 50 nm, ≥98% trace metals basis, Sigma-Aldrich Korea)를 사용하였다. 젤라틴 14.96 g와 Fe₃O₄ 자기 나노입자 1.0 wt.%를 85°C까지 가열한 물 75 mL에 녹여서 30분 동안 고르게 분산될 수 있도록 저어주었다. 열원을 제거한 후 실온에서 2시간 동안 건조하고, 펜텀의 수분을 유지시켜 주기 위해 물속에 넣어 보관하였으며, 동일한 방법을 이용하여, 1.5 wt.%, 2.0 wt.%, 그리고 3.0 wt.%의 펜텀을 추가적으로 제작하였다[14].

자기장 발생 코일 제작에는 1/4 inch 동관을 사용하였고, 제작된 두 원형코일의 지름은 45 mm로 동일하고 코일을 감은 턴의 횟수 또한 8턴으로 동일하게 제작 하였으나, 코일의 턴이 감긴 총 길이는 67 mm, 100 mm로 차이를 두어 제작 하였다. 제작된 67 mm의 코일과 100 mm코일의 주파수는 모두 145 kHz의 고정주파수를 발생시켰다. 두 코일에서 발생하는 자기장의 강도는 67 mm코일의 경우 218Gauss, 100 mm코일의 경우 145Gauss의 자기장을 발생하였다.

2.2. Specific absorption rate(SAR) 측정

Specific absorption rate(SAR)은 자기적 성질을 가진 재료에 교류 자기장을 적용하였을 경우 재료의 열 발생 능력을 의미하기 때문에 SAR값이 높을수록 자기 온열치료에 최적이라 할 수 있으며, 아래와 같이 정의 한다[15].

$$SAR = C_p \frac{m_p}{m_i} \left(\frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \quad (1)$$

식 (1)에서 C_p 는 조직 펜텀의 비열로써 수분을 가지고 있는 젤라틴 펜텀의 특성을 고려하여 물의 비열 4.186 J/g · K을 이용하였고, m_p 는 샘플의 전체 질량, m_i 는 샘플에 혼합되어 있는 나노입자의 질량, 그리고 $\Delta T/\Delta t$ 는 시간의 변화에 따른 온도의 변화를 나타낸다. SAR 측정에는 Induction power supplies

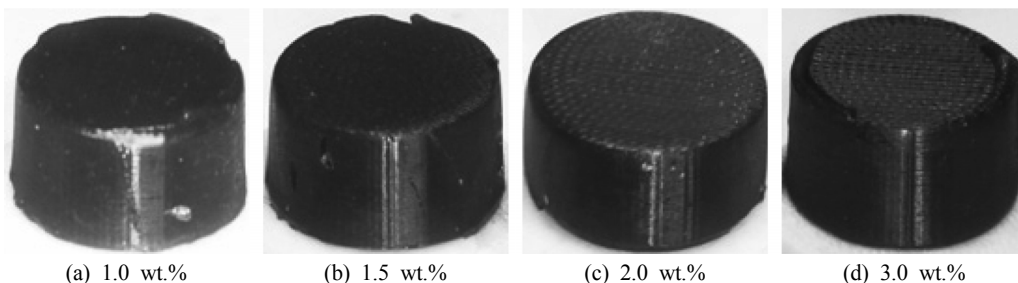


Fig. 1. The tissue phantom shape of different Fe₃O₄ nanoparticle concentration.

(7.5 kW WI-840, DIK, Korea)를 이용해 교류 자기장을 발생시키고 이를 인가해 실험을 수행하였으며, 인가된 교류 자기장은 218 Gauss, 145 kHz의 주파수를 사용하였다. SAR 측정 실험수행 시 발생할 수 있는 열손실 방지를 위해 자기장의 영향을 받지 않는 단열재를 코일에 삽입하여 펜텀 실험단을 자체적으로 제작해 실험에 사용하였다.

2.3. 자기 온열치료의 열 발생 메커니즘

교류 자기장에서의 자기 나노입자의 에너지 손실은 다양한 메커니즘을 통하여 발생한다. 가장 직접적인 메커니즘은 hysteresis loss이다. 그러나 일반적으로 자기 온열치료에 많이 사용되는 초상자성체의 경우 hysteresis loss 이외에 Néel relaxation and Brown relaxation time 메커니즘을 통하여 에너지 손실이 발생한다. 초상자성체 자기 나노입자의 에너지 손실은 아래와 같이 기술된다[16].

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

식 (2)에서 μ_0 는 자유공간의 투자율($4\pi \times 10^{-7}$ Tm/A), H_0 와 f 는 각각 교류자기장의 진폭과 주파수, $\chi_0 = (\mu_0 M_s^2 V) / (kT)$ 는 평형 민감성, M_s 는 포화자화, V 는 나노입자 부피, k 는 Boltzmann 상수이다. 그리고 τ 는 유효 relaxation time이며 아래와 같이 쓰인다.

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \quad (3)$$

여기에서 τ_N , τ_B 은 Néel relaxation과 Brown relaxation time이며 각각 다음과 같다.

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp(I)}{\sqrt{I}} \quad (4)$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (5)$$

여기에서 τ_0 는 열 변동 응답에 평균 relaxation time, η 는 매체의 점성, V_H 는 자기 나노입자의 유체부피, k 는 Boltzmann 상수(1.38×10^{-23} J/K), $\Gamma = KV_M/kT$ (K 는 비등방성 계수)이다. 그리고 나노입자의 부피 V_M 과 유체부피를 포함하는 리간드 층 V_H 는 아래와 같이 사용된다.

$$V_M = \frac{\pi D^3}{6} \quad (6)$$

$$V_H = \frac{\pi(D+2\delta)^3}{6} \quad (7)$$

여기에서 D 는 나노입자의 지름, δ 은 리간드 층 두께이다.

2.4. 자기 온열치료 시스템 최적화

Fig. 2는 자기 온열치료 시스템 최적화 실험의 장비 구성도이다. 자기 나노입자의 농도차이에 따른 네 종류의 젤라틴 조직 펜텀을 이용한 자기 온열치료 실험은 모두 초기온도 20°C에서 실시하였다. 한 종류의 조직 펜텀에 최대 40분 동안 자기장을 적용하였으며, 조직 펜텀의 온도가 50°C 이상에 도달할 경우 실험을 종료하였다. 온열치료 실험에 사용한 교류 자기장의 경우 145 kHz의 고정주파수를 이용하였고, 첫 번째 실험의 경우 자기장 강도 218 Gauss를 발생시키는 코일내부에 4가지 농도로 구분되는 자성 조직 펜텀(1.0 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.%, 그리고 3.0 wt.%)을 제작된 단열 실험단을 이용하여 설치하였다. 두 번째 실험의 경우에는 자기장 강도 145 Gauss를 발생시키는 코일을 이용하여 위와 동일한 실험을 수행하였다. 자기장의 강도에 따른 조직 펜텀의 온도변화는 적외선 카메라(FLIR i5, FLIR systems, Sweden)를 사용하여 실시간으로 온도 상승효과를 측정하였고, 1분 간격으로 온도변화 이미지를 기록하였다.

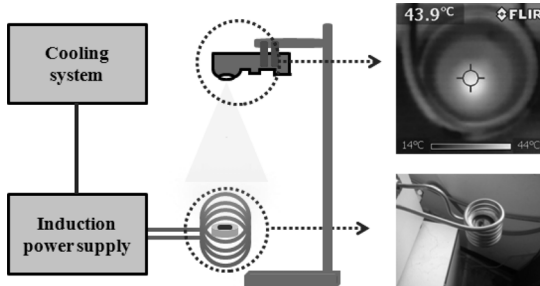


Fig. 2. Schematic diagram of magnetic hyperthermia system.

2.5. Cell Study

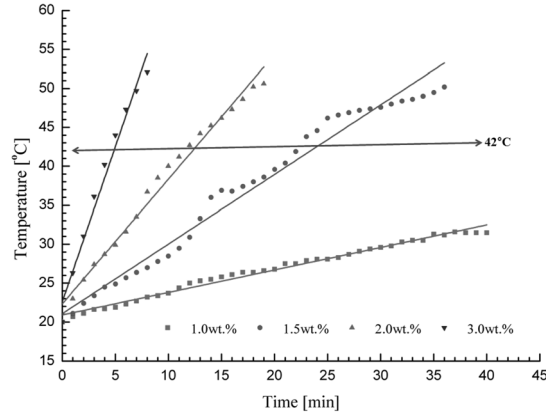
모든 *in vitro* 실험에는 대식세포를 사용하였다. 대식세포의 배양에는 세포성장에 필수적인 배지를 최소한으로 공급하였다. 배지는 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)에 10%v/v FBS(Fetal Bovine Serum)를 혼합하여 사용하였고, 인큐베이터 내부에서 세포의 양을 4×10^8 (일반적으로 암세포 조직 1 g의 경우 세포양은 1×10^9)으로 설정하였다. 1.5 wt.%의 나노입자를 대식세포에 주입한 후, 대식세포의 나노입자 흡수여부를 확인하기 위해 Prussian blue

stain을 이용하여 실험을 수행하였다.

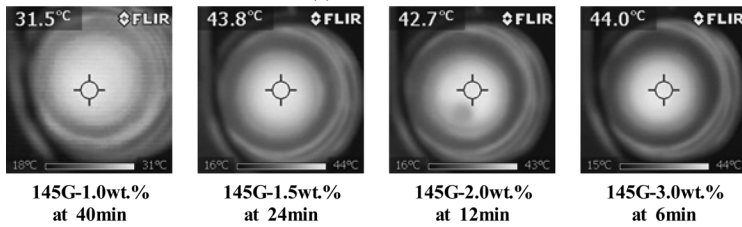
3. 연구 결과

3.1. Specific absorption rate(SAR)

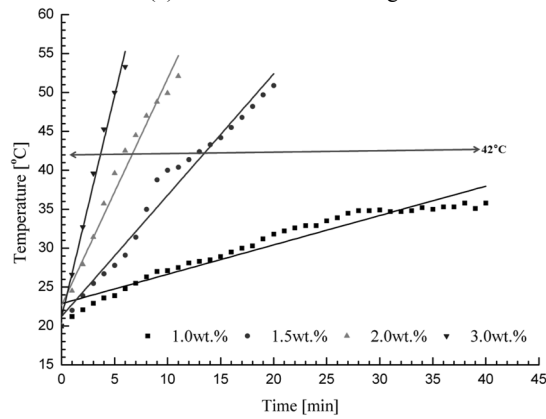
Specific absorption rate(SAR)의 측정을 위해 145 kHz의 고정주파수와 218 Gauss의 자기장을 이용해 온도 상승실험을 수행하였다. 펜텀의 온도 상승이 42°C에 도달하는 시간을 이용하여 SAR 값을 산정하였고, SAR 수치의 계산에는 식 (1)을 사용하였다.



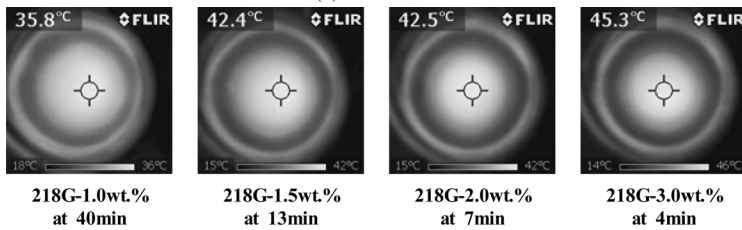
(a) 145 Gauss



(b) FLIR thermacam image



(c) 218 Gauss



(d) FLIR thermacam image

Fig. 3. Graph depicting temperature change at different concentration of Fe₃O₄ nanoparticles with FLIR thermacam image.

Fe₃O₄ 자기 나노입자의 농도(1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.%)가 다른 세 종류의 젤라틴 조직 펜텀은 초기온도 20°C에서 42°C까지 도달 시간이 각각 780, 324, 그리고 204초가 소요되는 것으로 확인되었고, 1.0 wt.% 펜텀의 경우 42°C까지 온도 도달에 실패하였다. 자성 조직 펜텀의 SAR 수치는 2.756 W/g, 7.871 W/g, 14.212 W/g, 그리고 15.048 W/g으로 각각 계산되었다. SAR 수치가 높은 것은 실험 결과에서 암세포 사멸온도인 42°C에 도달하는 시간이 짧기 때문에 더 많은 발열량을 가지고 있다는 것을 나타낸다.

3.2. 조직 펜텀의 농도 및 자기장의 강도에 따른 온도변화

Fig. 3은 나노입자 농도 및 자기장의 강도에 따른 젤라틴 조직 펜텀의 자기 온열치료 실험결과로서 시간에 따른 온도상승 그래프와 적외선카메라 이미지를 나타내고 있다. Fig. 3(a)의 그래프는 각각 다른 농도(1.0 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.%)의 펜텀에 145 Gauss 자기장을 각각 인가해 이에 따른 온도의 상승효과를 나타내고 있다. 145 Gauss 자기장을 인가한 1.0 wt.% 펜텀의 온열치료 실험은 35분 만에 30°C까지 도달한 후 5분 동안 30°C부근에서 안정화되는 현상을 나타냈으며, 주어진 임계 실험시간 40분이 모두 소요되었으나 목표온도인 42°C까지 상승하지 못하였다. 따라서 이 실험의 경우 자기 온열치료 시스템에 적합하지 않으며, 1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.% 조직 펜텀의 경우 모두 암세포 사멸온도 42°C에 도달하였고 도달 시간은 각각 25분, 12분 그리고 5분이 소요되었다. 또한 1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.% 펜텀은 각각 35분, 18분 그리고 8분이 경과한 후 임계 실험온도 50°C에 도달하였다.

Fig. 3(b)은 네 종류의 펜텀(1.0 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.%)에 145 Gauss 자기장을 각각 적용해 온도상승 효과를 적외선카메라 이미지로 기록한 것이다. 적외선 카메라를 이용한 실시간 온도 측정과 1분 간격의 촬영 이미지 중 42°C 이상의 온도를 달성한 최초의 이미지를 나타내고 있다. 1.0 wt.% 펜텀의 경우 임계 실험시간 40분에 31.5°C의 온도가 기록되었다. 1.5 wt.% 펜텀은 실험시작 24분에 43.8°C의 온도가 기록되었고, 2.0 wt.% 펜텀의 경우 실험시작 12분후에 42.7°C 그리고 3.0 wt.% 펜텀은 6분 만에 44.0°C의 이미지가 기록되었다. Fig. 3(c)의 그래프는 자기장 강도 218 Gauss 인가에 따른 온도의 상승효과를 나타내고 있다. 1.0 wt.% 펜텀을 이용한 자기 온열치료 실험수행의 경우 28분 만에 35°C에 도달한 후 12분 동안 35°C부근에서 미세한 온도

변화가 발생하면서 더 이상 온도가 발생하지 않았고, 자기장 강도 145 Gauss 인가 실험의 경우와 동일하게 위에서 언급된 임계 실험시간 40분을 모두 소요하였으나 목표온도까지 도달하지 못하였다. 따라서 1.0 wt.% 농도에 218 Gauss를 인가한 실험은 자기 온열치료를 적합하지 않음이 확인되었다. 동일한 자기장에서 다른 농도 조직 펜텀(1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.%)의 경우 각각 13분, 6분 그리고 4분 만에 암세포 사멸 온도인 42°C에 빠르게 도달하였다. 또한 1.5 wt.%, 2.0 wt.% 그리고 3.0 wt.% 펜텀은 각각 19분, 10분 그리고 5분이 경과한 후 임계 실험온도 50°C에 도달 하였다. Fig. 3(a), (c) 두 경우 각기 다른 농도 펜텀의 온도상승 곡선이 모두 선형에 가까운 형태를 나타내고 있으며, 자기장 강도가 강할수록 암세포 사멸온도까지 도달 시간이 빠르게 나타났고, 내제된 나노입자의 농도가 높을수록 온도상승이 빨라짐에 따라 그래프의 상승 기울기가 더 가파르게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. Fig. 3(d)의 경우 1.0 wt.% 펜텀은 임계 실험시간 40분에 35.8°C의 온도가 기록되었고 1.5 wt.% 펜텀은 실험시작 13분에 42.4°C의 온도가 기록되었으며, 2.0 wt.% 펜텀의 경우 실험시작 7분후에 42.5°C 그리고 3.0 wt.% 펜텀은 4분 만에 45.3°C의 이미지가 기록되었다.

3.3. 자기 온열치료 최적조건

자기 온열치료 최적조건을 도출하기 위해 본 연구는 자기장의 강도와 Fe₃O₄ 자기 나노입자의 농도에 따른 온도변화를 측정하여 비교하였다. Fig. 4의 온도상승 그래프는 젤라틴 조직 펜텀을 이용한 전체 실험결과 비교 데이터를 보여주고 있다. 218 Gauss 자기장 강도와 3.0 wt.% 농도의 젤라틴 펜텀의 조합이 가장 빠르게 암세포 사멸온도인 42°C 이상에 도달하였기 때문에 최적의 자기장 발생 조건이라고

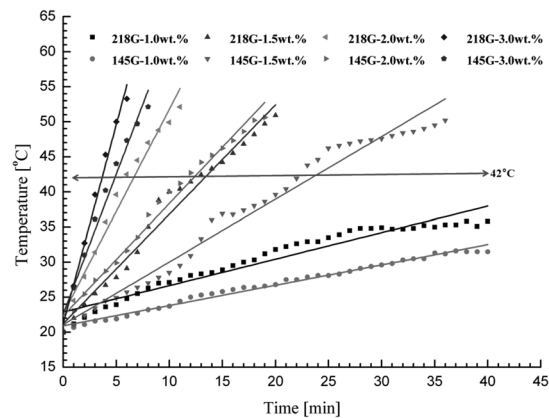


Fig. 4. Temperature versus time graph for gelatin-iron oxide at 218 Gauss and 145 Gauss.

할 수 있으나, 세포를 이용한 *in vitro* 실험 및 *in vivo* 실험 수행의 경우 나노입자에 내제되어 있는 세포 독성으로 인한 부작용 및 인체내부에 잔존 할 가능성이 있기 때문에 주입량을 최소로 설정할 필요성이 있다. 따라서 실험결과 중 1.5 wt.% 자성 조직 펜텀이 최소량의 나노입자를 내포하면서, 자기 온열치료 온도 42°C 이상의 발열을 하기 때문에 최적의 비율이다. 또한, 218 Gauss, 145 Gauss 자기장을 적용하여 비교한 결과 펜텀에 적용되는 자기장의 강도가 강할수록 온도 상승효과가 탁월해 지는 것을 확인할 수 있었기 때문에, 218 Gauss-1.5 wt.% 젤라틴 조직 펜텀이 고려한 실험범위에서 가장 우수한 결과를 나타냈다.

3.4. 세포실험

자기 온열치료 시스템 최적화 실험을 통해 도출된 최적조건을 이용하여 대식세포를 사용한 *in vitro* 실험을 수행하였다. 대식세포에 자기 나노입자를 주입하고 4시간의 incubation 시간을 가진 후, Prussian blue stain을 통해 세포의 나노입자 흡수 유무를 평가하였다. Fig. 5(a)의 경우 나노입자가 내재된 대식세포 펜텀의 온도상승 효과를 그래프로 나타낸 것

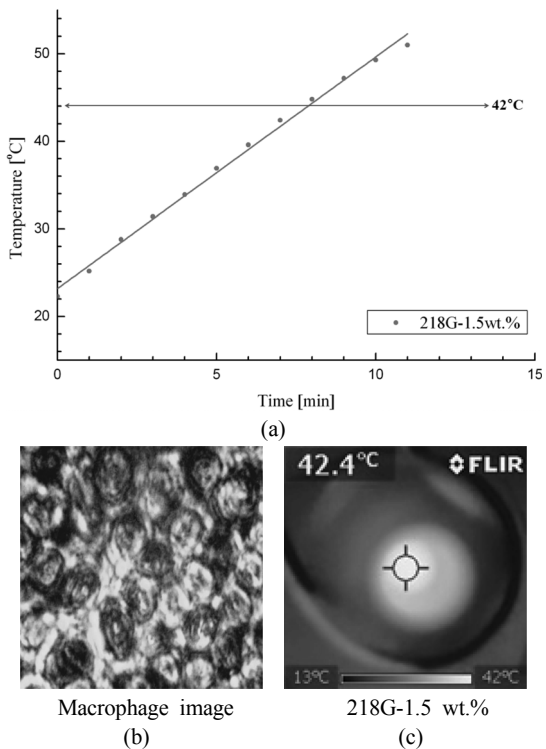


Fig. 5. Temperature versus time graph for *in vitro* experiment using macrophage (a), Prussian blue staining (b), FLIR thermacam image (c).

이며, 나노입자를 주입한 대식세포에 145 kHz 주파수와 218 Gauss 자기장을 적용한 실험결과는 선형에 근접한 온도상승 그래프를 나타냈다. Fig. 5(b)의 경우 대식세포의 Prussian blue stain의 결과이며, 원형 대식세포의 중심부에 푸른색이 발견되었다. 이것은 대식세포가 세포이물흡수 과정을 통해 나노입자를 흡수하였음을 나타낸다. 나노입자를 흡수한 대식세포는 22.1°C의 초기온도에서 암세포 사멸온도인 42°C 까지 도달에 413초의 시간이 소요되었고, 임계 실험 온도인 50°C까지 상승에 624초가 소요되었다. 식 (1)을 통해 SAR 수치는 13.447 W/g으로 계산되었고, 이 수치는 2.0 wt.%펜텀의 SAR 값과 비슷한 수치를 나타내고 있다.

4. 결론

본 연구에서는 Fe₃O₄ 자기 나노입자의 농도차이를 이용한 젤라틴 조직 펜텀(Fe₃O₄ 나노입자 농도: 1.0 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.%, 그리고 3.0 wt.%)을 네 종류로 각각 제작하였다. 또한 자기 온열치료 실험을 수행하기 위한 시스템 구성을 위해 145 kHz의 고정주파수에서 각기 다른 강도의 자기장을 발생(각각 145 Gauss, 218 Gauss)시키는 두 종류의 코일을 설계 및 제작하여, 다양한 자기 온열치료 실험 조건을 준비하였다. 그리고 준비된 실험조건을 적용해 각각의 조건에서 최적의 실험을 수행하였다. 이러한 실험결과를 통해 도출된 자료를 이용, 자기 온열치료 시스템 구성에 최적으로 부합할 수 있는 Fe₃O₄ 나노입자의 농도(1.5 wt.%)를 증명하였다. 또한, 나노입자의 농도에 따른 SAR 수치의 증가를 확인하였다. 자기장 강도의 차이에 따른 나노입자의 열 발생 효율의 비교분석을 통해, 온열치료 수행 시 최적의 자기장 강도(218 Gauss)를 도출하였고, 이를 토대로 대식세포를 이용해 *in vitro* 실험을 수행, 자기 온열치료 온도 42°C까지 8분, 임계 실험온도까지 11분 만에 빠르게 도달하는 것을 확인하였다. 또한, 13.447 W/g의 SAR 값을 획득하여 고려한 실험범위 내에서 자기 온열치료 최적조건을 확보하고, 세포 실험을 통한 치료 효과의 가능성을 확인하였다. 향후 보다 효율적인 자기 온열치료 시스템의 구성을 위해 다양한 자기 나노입자와 시스템의 개발과, 이를 이용한 다기능화 및 약물전달 매체 개발을 통한 자기 온열치료 시스템의 최적화와 암세포를 이용한 세포사멸실험을 수행할 수 있을 것이다.

후기

이 논문은 2008학년도 부경대학교의 신진연구인력 지원사업을 통해 수행된 연구임(PKS-2008-008).

참고문헌

- [1] M. Shinkai, "Functional Magnetic Particles for Medical Application", *Journal of Bioscience and Bioengineering*, Vol. 94, No. 6, 2002, pp. 606-613
- [2] James A. Ritter, Armin D. Ebner, Karen D. Daniel and Krystle L. Stewart, "Application of high gradient magnetic separation principles to magnetic drug targeting", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 280, 2004, pp. 184-201
- [3] N. Nasongkla, E. Bey, J. Ren, H. Ai, C. Khemtong, J. S Guthi, S. F. Chin, A. D. Sherry, D. A. Boothman and J. Gao, "Multifunctional Polymeric Micelles as Cancer-Targeted, MRI-Ultrasensitive Drug Delivery System", *Nano Lett*, Vol. 6, No. 11, 2006, pp. 2427-2430
- [4] J. P. Fortin, C. Willhelm, J. Servais, C. Menager, J. C. Bacri and F. Gazeau, "Size-Sorted Anionic Iron Oxide Nanomagnets as Colloidal Mediators for Magnetic Hyperthermia", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 129, No. 9, 2007, pp. 2628-2635
- [5] I. Safarik and M. Safarikova, "Use of magnetic techniques for the isolation of cells", *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, Vol. 722, 1999, pp. 33-53
- [6] D. R. Baselt, G. U. Lee, K. M. Hansen, L. A. Chrissy and R. L. Colton, "A high-sensitivity micromachined biosensor", *IEEE*, Vol. 85, 1997, pp. 672-680
- [7] Y. R. Chemla, H. L. Grossman, Y. Poon, R. McDermott, R. Stevens, M. D. Alper and J. Clarke, "Ultrasensitive magnetic biosensor for homogeneous immunoassay", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 97, No. 26, pp. 14268-14272
- [8] I. Hilger, W. Andrä, R. Hergt, R. Hiergeist, H. Schubert and W. A. Kaiser, "Electromagnetic Heating of Breast Tumors in Interventional Radiology: In Vitro and in Vivo Studies in Human Cadavers and Mice", *Radiology*, Vol. 218, 2001, pp. 570-575
- [9] M. Johannsen, B. Thiesen, A. Jordan, K. Taymorian, U. Gneveckow, N. Waldofner, R. Scholz, M. Koch, M. Lein, K. Jung and S. A. Loening, "Magnetic fluid hyperthermia(MFH) reduces prostate cancer growth in the orthotopic Dunning R3327 rat model", Vol. 64, 2005, pp. 283-292
- [10] B. Emami, R. J. Myerson, C. Scott, F. Gibbs, C. Lee, and C. A. Perez. "Phase I/II study, combination of radiotherapy and hyperthermia in patients with deep-seated malignant tumors: Report of a pilot study by the Radiation Therapy Oncology Group", *International Journal of Radiation Oncology*, Vol. 20, 1991, pp. 73-79
- [11] K. Maier-Hauff, R. Rothe, R. Scholz, U. Gneveckow, P. Wust, B. Thiesen, A. Feussner, A. von Deimling, N. Waldoefner, R. Felix and A. Jordan, "Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: Results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme", *Journal of Neuro-oncology*, Vol. 81, 2007, pp. 53-60
- [12] R. T. Gordon, J. R. Hines and D. Gordon, "Intracellular hyperthermia a biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations", *Medical Hypotheses*, Vol. 5, 1979, pp. 83-102
- [13] Dong-Hyun Kim, David E. Nikles, Duane T. Johnson, Christopher S. Brazel, "Heat generation of aqueously dispersed CoFe₂O₄ nanoparticles as heating agents for magnetically activated drug delivery and hyperthermia", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 320, No. 19, 2008, pp. 2390-2396
- [14] K. L. Ang, S. Venkatraman, R. V. Ramanujan, "Magnetic PNIPA hydrogels for hyperthermia applications in cancer therapy", *Materials Science & Engineering C*, Vol. 27 No. 3, 2007, pp. 347-351
- [15] N. K. Prasad, K. Rathinasamy, D. Panda and D. Bahadur, "Mechanism of cell death induced by magnetic hyperthermia with nanoparticles of [gamma]-MnxFe_{2-x}O₃ synthesized by a single step process", *Journal of Materials Chemistry*, Vol.17, No.48, 2007, pp. 5013-5112
- [16] R. E. Rosensweig, "Heating magnetic fluid with alternating magnetic field", *Journal of magnetism and magnetic materials*, Vol. 252, 2002, pp. 370-374