

**Д. А. КОТИКОВ¹, В. В. ПАНЬКОВ¹,
М. И. ИВАНОВСКАЯ², Б. Э. КАШЕВСКИЙ³,
С. Б. КАШЕВСКИЙ³, И. В. ПРОХОРОВ³, Е. Г. ПЕТРОВА¹**

**НАНОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ТВЕРДЫХ РАСТВОРОВ
ФЕРРИТОВ МЕТАЛЛОВ ДЛЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ
МАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ**

*¹Белорусский государственный университет,
Минск, Беларусь*

*²НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета,
Минск, Беларусь*

*³Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси,
Минск, Беларусь*

Наночастицы, обладающие определенными магнитными свойствами, представляют значительный интерес для медицины, что связано с возможностью дистанционного управления ими и конструкциями на их основе при наложении

внешнего магнитного поля. Одной из актуальных областей исследований биомедицинского приложения наночастиц является разработка новых подходов к терапии онкологических заболеваний, а именно — локальная гипертермия опухолей [1].

Данная работа посвящена получению материалов для низкочастотной ($f \sim 1$ кГц) магнитной гипертермии, которая имеет ряд преимуществ по сравнению с широко распространенной высокочастотной гипертермией ($f > 100$ кГц). При использовании переменного магнитного поля низкой частоты теплота выделяется главным образом за счет перемагничивания частиц магнитно-жестких материалов, а ее количество (диссипация, W) пропорционально площади петли магнитного гистерезиса. Для данного вида гипертермии необходимы материалы с коэрцитивной силой $H_c \sim 300$ Э и высокой намагниченностью ($I > 50$ Гс \cdot см³ \cdot г⁻¹), достигаемых при физиологически приемлемых значениях напряженности внешнего магнитного поля ($H < 1500$ Э при $f = 1$ кГц) [2].

Для гипертермии традиционно используются оксиды железа — Fe₃O₄ и γ -Fe₂O₃ — магнитные материалы, обладающие наилучшей биологической совместимостью и высокой стабильностью магнитных характеристик и фазового состава [1]. Однако в умеренном магнитном поле они характеризуются недостаточно высоким значением диссипации магнитной энергии, необходимым для эффективной термодеструкции опухоли.

Известно, что введение в γ -Fe₂O₃ кобальта приводит к увеличению коэрцитивной силы, площади петли гистерезиса и, соответственно, повышению диссипации энергии. Так, моноферрит кобальта имеет большой по величине и положительный по знаку коэффициент магнитной кристаллографической анизотропии (до 0,4 Дж/см³), высокое значение намагниченности насыщения ($I_s = 425$ Гс \cdot см³ \cdot г⁻¹), высокую температуру Кюри (520 °С), а его коэрцитивная сила достигает 400 Э [3]. Особый интерес представляет получение материала на основе оксида железа, равномерно легированного кобальтом (2–4 мол. %) с образованием твердого раствора замещения, а не на основе отдельных фаз оксида железа и феррита кобальта. Использование низкой концентрации кобальта обуславливает низкую токсичность синтезируемого материала для биомедицинских приложений. При разработке методик синтеза важно иметь в виду, что на магнитные характеристики ферритов также существенно влияют фазовый состав материала, степень упорядоченности кристаллической решетки, размеры частиц и их морфология.

Цель данного исследования — установление влияния условий синтеза и структуры наноматериалов на основе твердых растворов ферритов металлов на их магнитные характеристики применительно к низкочастотной магнитной гипертермии злокачественных опухолей.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В данной работе сравнивали структуру и магнитные характеристики индивидуального и допированного кобальтом (2,6 и 4,0 мол. % Со относительно Fe) γ -Fe₂O₃.

Синтез образцов осуществляли щелочным гидролизом водного раствора FeSO_4 до образования суспензии $\text{Fe}(\text{OH})_2$ с последующим окислением кислородом воздуха при $70\text{ }^\circ\text{C}$ при $\text{pH} \sim 7$. В результате окисления формировалась фаза гидратированного магнетита Fe_3O_4 . Выбор данного метода синтеза был обусловлен необходимостью получения достаточно крупных частиц оксида железа, превышающих размер магнитного домена, для обеспечения их ферромагнитного поведения. Применение наиболее распространенного подхода – совместного гидролиза солей Fe^{2+} и Fe^{3+} – позволяет получать образцы в виде стабильного коллоидного раствора, однако размер формирующихся частиц при этом, как правило, меньше (5–20 нм).

Для получения кобальтсодержащих материалов на стадии гидролиза в реакционную смесь вводили раствор CoSO_4 . Полученную суспензию отмывали центрифугированием 5 раз и высушивали при $40\text{ }^\circ\text{C}$ для получения порошкообразных образцов. Порошки подвергали термической обработке на воздухе при $50\text{--}600\text{ }^\circ\text{C}$. В результате обработки ожидали формирования оксидных материалов на основе фазы $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

Для установления влияния условий синтеза на кристаллическую структуру и магнитные свойства ферритов приведенную методику модифицировали, включая дополнительные стадии ультразвукового диспергирования суспензии на разных этапах процесса, перевод осадка в состояние золя, окисление суспензии Fe_3O_4 до $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ кислородом воздуха при $100\text{ }^\circ\text{C}$ и старение суспензии в слабощелочном растворе при температуре $90\text{ }^\circ\text{C}$. Для сравнения также применяли модифицированную методику совместного гидролиза солей Fe^{2+} и Fe^{3+} , описанную в [4].

Структуру образцов исследовали методами рентгенофазового анализа (РФА), просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и ИК-спектроскопии.

Рентгенограммы порошкообразных образцов записывали на дифрактометре ДРОН-2.0 с использованием CoK_α -излучения ($\lambda = 0,178896\text{ нм}$) и Ni-монокроматора.

Для выполнения исследований в просвечивающем электронном микроскопе порошкообразные образцы, прокаленные при необходимой температуре, диспергировали ультразвуком в воде или метаноле. Суспензию наносили на опорные медные сетки, покрытые коллодиевой пленкой. Анализ проводили на электронном микроскопе высокого разрешения LEO-906E.

СЭМ-исследования выполняли на микроскопе LEO-1420. Порошкообразные слои в виде суспензии в этаноле наносили на токопроводящий скотч. Для повышения контрастности и четкости изображения на образцы напыляли тонкую пленку золота.

ИК-спектры порошкообразных образцов записывали на спектрометре Thermo Nicolet AVATAR-330 в области $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ с разрешением 1 см^{-1} в режиме диффузного отражения.

Измерения магнитных характеристик проводили в Институте тепло- и массообмена НАН Беларуси (ИТМО) с использованием намагничивающего устройства

Г56 и гистерезиметров Ф5155/1 и Ф5155/2. Измерения в переменном магнитном поле проводили как для порошкообразных образцов, так и для суспензии порошков в поливинилпироллидоне.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структурные исследования. Согласно данным РФА все синтезированные образцы, высушенные при 50 °С и не прошедшие термическую обработку, являются достаточно хорошо закристаллизованными. На дифрактограммах регистрируются наиболее интенсивные рефлексы, соответствующие кристаллической решетке шпинели, которая характерна как для оксидов железа (Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), так и для феррита кобальта. Однако рентгенографически различить указанные фазы невозможно вследствие близости их межплоскостных расстояний. Таким образом, при использовании данных методов синтеза, как и предполагали, уже на стадии соосаждения гидроксидов формируется кристаллическая структура шпинели, что подтверждается и ферромагнитным поведением материалов даже в состоянии золя.

Термообработка порошков при температурах до 450 °С приводит к сужению дифракционных рефлексов без существенного смещения положения максимумов. Это связано с упорядочением кристаллической структуры и возможным укрупнением частиц без изменения их фазового состава.

Для уточнения структурных особенностей образцов дополнительно использовали метод ИК-спектроскопии. Анализировали характеристическую область длин волн ($400\text{--}800\text{ см}^{-1}$), соответствующих колебаниям связей $\text{Me}\text{--}\text{O}$ и $\text{Me}\text{--}\text{O}\text{--}\text{Me}$ в оксидах ($\text{Me} = \text{Fe}, \text{Co}$). ИК-спектр образца оксида железа без

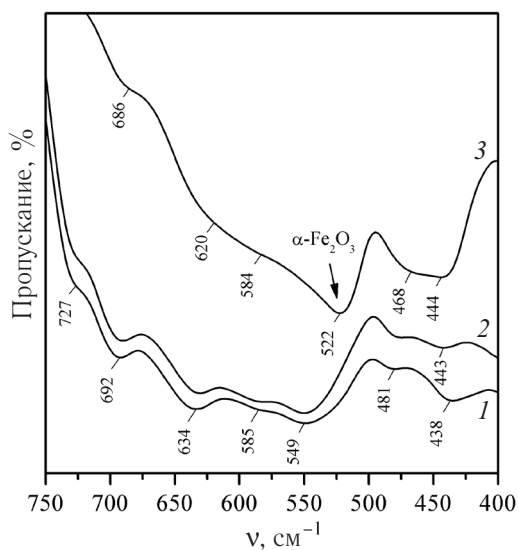


Рис. 1. Фрагменты ИК-спектров порошков: 1 – $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (150 °С); 2 – $\text{Co}\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (4,0 % Co , 150 °С); 3 – $\text{Co}\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (4,0 % Co , 600 °С)

добавления кобальта (150 °С) соответствует кристаллической структуре $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ и практически совпадает со спектром материала, допированного 4,0 мол. % кобальта (рис. 1, спектры 1 и 2) [5]. Фазы индивидуальных оксидов и ферритов кобальта в кобальт-содержащем образце методами РФА и ИК-спектроскопии не обнаруживаются. Можно предположить, что порошки с содержанием кобальта ниже 4,0 % имеют кристаллическую структуру $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ с равномерно распределенными в ней катионами кобальта. Как было установлено в [6], незначительное смещение полос поглощения в ИК-спектрах $\text{Co}\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ по сравнению с $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ связано с частичным замещением в кристаллической решетке индивидуального оксида ионов железа ионами

кобальта, которые различаются значениями силовой постоянной. Вхождению ионов Co^{2+} в октаэдрические позиции решетки шпинели с формированием твердого раствора в широком интервале концентраций способствуют близость ионных радиусов железа и кобальта, а также специально подобранные условия гомогенизации на стадии соосаждения гидроксидов железа и кобальта.

Во всех образцах, полученных без проведения стадии окисления суспензии, подвергнутых термообработке при температуре ниже $150\text{ }^\circ\text{C}$, обнаруживается фаза Fe_3O_4 , а не $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Фазу $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, термически более устойчивую для применения в гипертермии, стабилизировали путем дополнительного окисления кислородом воздуха суспензии или золя Fe_3O_4 либо прокаливанием порошка при $150\text{--}300\text{ }^\circ\text{C}$.

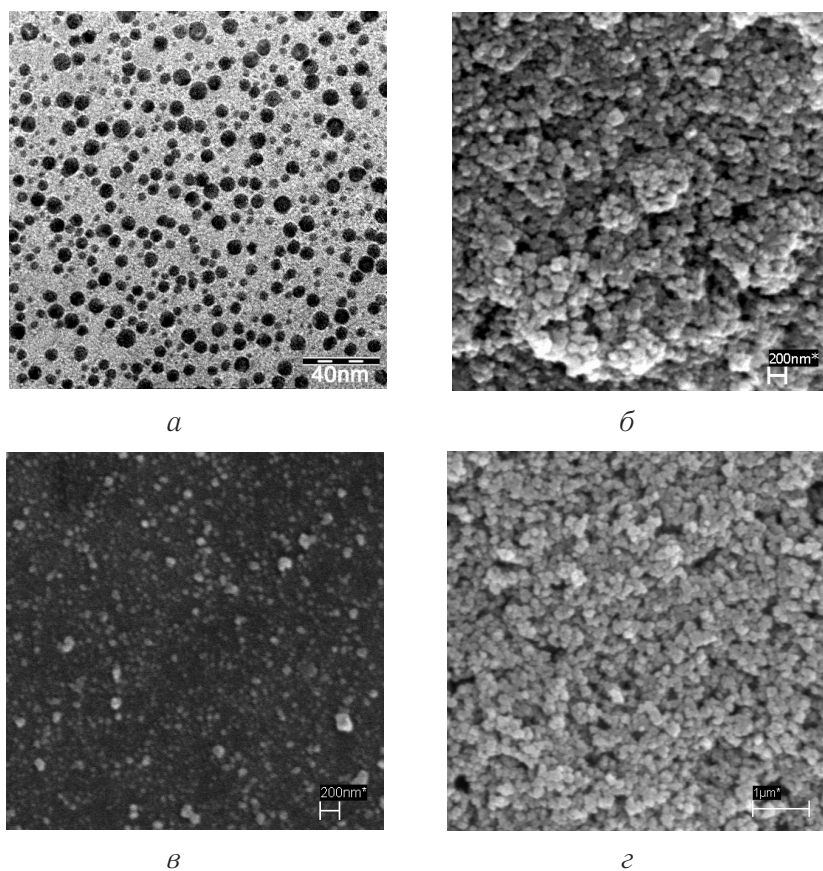


Рис. 2. ЭМ-снимки образцов, прокаленных при $300\text{ }^\circ\text{C}$:

- a* – ПЭМ-снимок $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, полученного совместным гидролизом солей $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$;
- б* – СЭМ-снимок $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, полученного окислением $\text{Fe}(\text{OH})_2$;
- в* – СЭМ-снимок $\text{Co}\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (2,6 %), полученного совместным гидролизом солей $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}/\text{Co}^{2+}$;
- г* – СЭМ-снимок $\text{Co}\text{-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (2,6 %), полученного окислением $\text{Co}(\text{OH})_2 + \text{Fe}(\text{OH})_2$

Для индивидуальных оксидов железа при 450 °С наблюдается частичный переход фазы $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ в термодинамически стабильную $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, о чем свидетельствует появление в ИК-спектрах полос поглощения, характерных для обеих структур. Согласно данным РФА и ИК-спектроскопии, указанный переход для $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ завершается при температуре около 500 °С, в то время как для кобальтсодержащих образцов он смещается в высокотемпературную область (см. рис. 1, спектр 3).

По данным ЭМ частицы образцов $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ и $\text{Co-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ имеют форму, близкую к сферической, но различаются по размерам (рис. 2). Установлено, что в результате соосаждения гидроксидов $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}(\text{Co}^{2+})$ в условиях, способствующих образованию стабильного золя, формируются более мелкие частицы в отличие от образцов, полученных окислением суспензии $\text{Fe}(\text{OH})_2$ или смеси $\text{Co}(\text{OH})_2$ и $\text{Fe}(\text{OH})_2$. Так, в случае синтеза соосаждением образцы $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ и $\text{Co-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (2,6 мол. %) имеют размеры частиц соответственно 5–10 и 10–40 нм (рис. 2, а, в), а в случае окисления гидроксидов – около 100 нм (рис. 2, б, з).

Функциональные исследования. Для оценки принципиальной возможности применения полученных материалов в низкочастотной магнитной гипертермии проводили измерения магнитных свойств образцов в статических условиях. Получали кривые зависимости намагниченности порошков от напряженности внешнего магнитного поля при комнатной температуре. В качестве критериев применимости материала были выбраны следующие параметры: наличие петли гистерезиса с достаточно большой площадью, величиной коэрцитивной силы $H_c \sim 300$ Э и максимальной намагниченностью $I_s > 40$ Гс \cdot см³ \cdot г⁻¹.

На основании статических магнитных измерений было установлено, что в результате совместного гидролиза солей $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}(\text{Co}^{2+})$ с формированием ста-

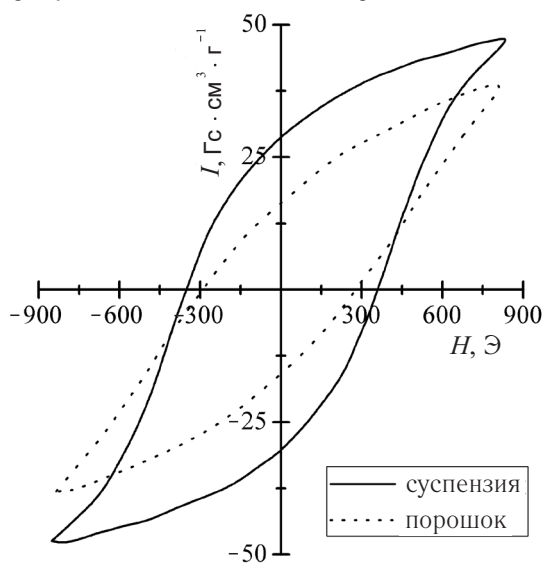


Рис. 3. Магнитный гистерезис в динамических условиях образца $\text{Co-}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (4,0 % Co, 150 °С)

бильного золя образуются материалы, не обладающие приемлемым для гипертермии гистерезисным поведением (коэрцитивная сила и остаточная намагниченность близки к нулю). Вероятно, это связано с недостаточной закристаллизованностью шпинельных фаз, а также малыми размерами частиц порошков, которые близки к диаметру отдельного магнитного домена. О малой степени упорядоченности кристаллической решетки указанных образцов свидетельствуют данные РФА. Так, при относительно большом размере частиц рентгенограммы содержат только наиболее интенсивные и значительно уширенные рефлексы сигналов фаз ферритов.

Поэтому для модельных испытаний в переменном магнитном поле

были выбраны образцы γ -Fe₂O₃ и Co- γ -Fe₂O₃, полученные по методике окисления суспензии Fe(OH)₂ или суспензии совместно осажденных гидроксидов Co(OH)₂ и Fe(OH)₂.

Петли динамического гистерезиса записывали при частоте 430 Гц для образцов в виде порошков и суспензий. На основании данных измерений получали наиболее важную характеристику для применения в гипертермии – величину диссипации энергии, которая соответствует количеству теплоты, выделяющейся в результате перемагничивания образцов.

Установлено, что максимальные значения диссипации (W 4–8 кДж/г) среди исследованных материалов при высоких значениях приложенного магнитного поля (~1000 Э) демонстрируют образцы Co- γ -Fe₂O₃ с содержанием кобальта 2,6 и 4,0 %, полученные при низких температурах обработки (50 °С).

Лучшими характеристиками при невысоких внешних магнитных полях (500 Э) обладают образцы Co- γ -Fe₂O₃ (2,6 % Co), полученные при температурах 300 °С и 450 °С. Повышение температуры обработки образцов приводит к увеличению остаточной намагниченности и коэрцитивной силы. Это, очевидно, связано с упорядочением структуры и увеличением размера частиц в процессе термообработки. Однако при этом возрастает величина напряженности внешнего магнитного поля, при котором наблюдается максимальная намагниченность. Поэтому для достижения максимально возможной диссипации энергии потребовалось бы приложить слишком сильное магнитное поле, небезопасное для здоровых тканей.

Дальнейшее увеличение температуры обработки порошков приводит к потере гистерезисного поведения материалов вследствие начала перехода ферритмагнитных фаз ферритов в антиферромагнитную фазу γ -Fe₂O₃.

С точки зрения соотношения величин диссипации энергии и физиологической приемлемости напряженности приложенного магнитного поля оптимальными свойствами обладает порошок Co- γ -Fe₂O₃ (4,0 % Co, 150 °С), синтезированный окислением суспензии гидроксидов железа и кобальта. Он характеризуется широкой петлей гистерезиса с параметрами $H_c = 260$ Э и $I_s = 90$ Гс · см³ · г⁻¹ при измерениях в статических условиях. В динамических условиях для данного образца получено значение диссипации энергии $W \sim 5$ кДж · г⁻¹ при $H = 800$ Э (рис. 3). Полученное значение диссипации энергии достаточно для нагрева опухоли до температуры ее деструкции (40–42 °С).

ВЫВОДЫ

1. Оптимизированы условия синтеза низкотемпературных магнитных фаз γ -Fe₂O₃ и Co- γ -Fe₂O₃. Установлено, что метод совместного гидролиза солей Fe²⁺/Fe³⁺(Co²⁺) позволяет получить материалы с размером частиц 5–40 нм, степень закристаллизованности которых невелика, в виде стабильного гидрозоля. Подход, основанный на окислении суспензий Fe(OH)₂ или Co(OH)₂ + Fe(OH)₂, приводит к получению более крупных частиц (~100 нм) с достаточно хорошо упорядоченной кристаллической решеткой, но не позволяет стабилизировать их в виде коллоидного раствора. С использованием приемов химической гомо-

генизации получены однофазные образцы γ -Fe₂O₃, допированного кобальтом (2,6–4,0 мол. %).

2. Показано, что нанопорошки γ -Fe₂O₃ и Co- γ -Fe₂O₃, полученные окислением Fe(OH)₂ или Co(OH)₂ + Fe(OH)₂, характеризуются наличием петли гистерезиса намагниченности при воздействии внешнего магнитного поля, что связано с достаточно большим размером частиц и высокой степенью упорядоченности кристаллической решетки.

3. Установлены зависимости влияния условий синтеза, состава и структуры оксида железа, допированного ионами кобальта, на его магнитные свойства в статических и динамических условиях. Показано, что образец Co- γ -Fe₂O₃ (4,0 % Co, 150 °С), полученный окислением суспензии Co(OH)₂ + Fe(OH)₂, обладает наилучшими характеристиками для использования в низкочастотной магнитной гипертермии опухолей. Он характеризуется значением диссипации энергии $W \sim 5$ кДж · г⁻¹ при напряженности внешнего магнитного поля $H = 800$ Э.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Interrante L. V., Caspar L. A., Ellis A. B.* // Materials chemistry. An emerging discipline. Washington : American Chemical Society. 1995. 555 p.
2. *Kashevsky B., Istomin Y., Ulashchik V.* [et al.] // Proc. 8th International Conference on the scientific and clinical applications of magnetic carriers. 2010. Vol. 1311. P. 280–287.
3. *Рабкин Л. И., Соскин С. А., Эпштейн Б. Ш.* // Ферриты: строение, свойства, технология производства. Л. : Энергия, 1968. 384 с.
4. *Котиков Д. А., Ивановская М. И.* // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2005. № 2. С. 11–15.
5. *Schwertmann U., Cornell R. M.* // Iron oxides in the laboratory. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH. 1991. 138 p.
6. *Gillot B., Jemali F., Rousset A.* // J. Solid State Chem. 1983. Vol. 50. P. 138–145.

Поступила в редакцию 28.03.2012.

УДК 544.163:165:541.67:541.451:615.84:537.622:544.77

Котиков Д. А., Паньков В. В., Ивановская М. И., Кашевский Б. Э., Кашевский С. Б., Прохоров И. В., Петрова Е. Г. **Наноматериалы на основе твердых растворов ферритов для низкочастотной магнитной гипертермии злокачественных опухолей** // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 8. Минск, 2012. С. 59.

Оптимизированы условия синтеза низкотемпературных магнитных фаз γ -Fe₂O₃ и Co- γ -Fe₂O₃ (2,6 и 4,0 мол. % Co) для низкочастотной локальной магнитной гипертермии опухолей. Синтез осуществляли совместным гидролизом солей Fe²⁺/Fe³⁺(Co²⁺) и окислением суспензии Fe(OH)₂ или Co(OH)₂ + Fe(OH)₂. Структуру образцов исследовали методами РФА, ЭМ и ИК-спектроскопии. Магнитные измерения проводили в статических и динамических условиях. Установлены зависимости влияния условий синтеза, состава и структуры оксидов железа, допированных ионами кобальта, на их магнитные свойства. Методом окисления суспензии Co(OH)₂ + Fe(OH)₂ получен образец Co- γ -Fe₂O₃ (4,0 % Co, 150 °С), характеризующийся значением диссипации энергии $W \sim 5$ кДж · г⁻¹ при напряженности внешнего магнитного поля $H = 800$ Э.

Библиогр. 6 назв., ил. 3.

Kotsikau D. A., Pankov V. V., Ivanovskaya M. I., Kashevsky B. E., Kashevsky S. B., Prokhorov I. V., Petrova E. G. **Nanomaterials based on solid solutions of ferrites for low-frequency magnetic hyperthermia of cancer tumors** // Sviridov readings. Iss. 8. Minsk, 2012. P. 59.

Conditions of synthesis of low-temperature γ -Fe₂O₃ and Co- γ -Fe₂O₃ (2.6 и 4.0 mol. % Co) magnetic phases have been optimized for low-frequency local magnetic hyperthermia of tumors. The samples were obtained by combined hydrolysis of Fe²⁺/Fe³⁺(Co²⁺) salts, and by oxidation of Fe(OH)₂ or Co(OH)₂ + Fe(OH)₂ suspensions. The structure of samples was characterized by XRD, TEM, SEM and IR-spectroscopy. Magnetic measurements were carried out in static and dynamic modes. The influence of the synthesis conditions, composition and structure of Co-doped iron oxides on their magnetic features has been revealed. The samples of Co- γ -Fe₂O₃ (4.0 % Co, 150 °C) obtained by oxidation of Co(OH)₂ + Fe(OH)₂ suspension is characterized by specific energy adsorption $W \sim 5 \text{ kJ} \cdot \text{g}^{-1}$ under applied external magnetic field with $H = 800 \text{ Oe}$.