

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НАНОКЛАСТЕРОВ
И НАНОМАТЕРИАЛОВ

УДК 544.032.53

ТЕРМОМАГНИТНЫЙ ЭФФЕКТ НАНОЧАСТИЦ ГАММА-ОКСИДА
ЖЕЛЕЗА ИГОЛЬЧАТОЙ ФОРМЫ В НИЗКОЧАСТОТНЫХ ПОЛЯХ

© 2019 г. В. Р. Хабибуллин^{а,*}, Г. В. Степанов^а

^а Государственный орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений, Москва, Россия

* e-mail: Vladhab1995@gmail.com

Поступила в редакцию 10.10.2018 г.

После доработки 10.10.2018 г.

Принята к публикации 13.11.2018 г.

Изучен гипертермический эффект наночастиц оксидов железа сферической и игольчатой формы, покрытых олеиновой и лимонной кислотами в переменном магнитном поле низкой частоты. Изменение магнитных свойств показало суперпарамагнитные свойства наномагнетита и наличие петли гистерезиса у маггемита. Измерение тепловыделения дисперсий проводилось в низкочастотном диапазоне (1.0–5.2 кГц) и магнитных полях (8–31 мТл). По результатам работы была рассчитана количественная характеристика — удельный коэффициент поглощения и построена его зависимость от частоты и силы поля. Выявлен значительный эффект тепловыделения в низкочастотных полях для магнитных частиц игольчатой формы. Показано, что выделение тепла в водной среде больше, чем в пропиленгликоле. Суспензии таких частиц перспективны для применения в лечении онкологических заболеваний методом магнитной гипертермии.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, маггемит, термомагнитный эффект, магнитная гипертермия

DOI: 10.1134/S0044453719070100

В последние годы активно развиваются различные методы лечения онкологических заболеваний. Одним из таких методов является метод магнитной гипертермии. В данном методе используется способность магнитных частиц разогреваться в переменном магнитном поле. Локализация магнитных частиц в области раковой опухоли и разогрев их магнитным полем позволит локально разрушать структуру раковых клеток.

В качестве магнитных частиц предлагается использовать магнитные наночастицы (МНЧ) на основе железа, среди которых, наиболее популярными являются: магнетит и маггемит (Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ соответственно) [1–4], а так же ферриты (MFe_2O_4 , где $\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Mn}, \text{Zn}$ и др. двухвалентные металлы) [5, 6]. Приведенные МНЧ обладают высокой восприимчивостью к внешнему магнитному полю, и способны хорошо разогреваться в переменном магнитном поле.

Существует несколько методов получения наночастиц [7], которые можно разделить на два больших класса: химические и физические методы. К химическим относят методы: золь-гель [8], соосаждения [9, 10], метод микроимпульсии [11] и др. К физическим: микроволновый [12, 13], метод

шарового помола [14] и др. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, однако общей для всех проблемой является стабилизация уже готового продукта.

Нестабильность на воздухе (окисление) и быстрая агрегация в водной среде — это основные причины сложностей в работе с МНЧ. Решением проблем является создание защитной оболочки на поверхности частиц. Ставшие уже классическими покрытия олеиновой [15] и лимонной кислотами [16], углеродом [9, 17], оксидом кремния [17] и ПАВами [18], обеспечивают не только химическую инертность к окислению и стабилизацию от агрегации МНЧ, но и прививают биологическую совместимость к применению *in vivo*. Таким образом, открываются широкие возможности использования МНЧ в различных областях.

В частности, наночастицы магнетита и маггемита перспективны для применения в адресной доставке лекарств, магнитной записи, магнитно-резонансной терапии, магнитной гипертермии [1, 19, 20].

В настоящее время множество работ посвящено магнитной гипертермии с применением МНЧ [2, 15, 20]. Дисперсия частиц вводится в пораженную область организма, где под действием пере-

менного магнитного поля происходит нагрев пораженной области до 44–46°C. При таких температурах раковые клетки отмирают.

Механизм нагрева магнитных частиц под внешним переменным магнитным полем состоит из нескольких составляющих: тепло, выделяемое при перемагничивании ферромагнетика с петлей гистерезиса (так называемый механизм петли гистерезиса), тепло, выделяемое за счет вращения внутреннего магнитного момента частицы (Неелевская релаксация) и за счет вращения самой частицы (Броуновская релаксация). В зависимости от природы и размера применяемых МНЧ, может преобладать тот или иной механизм. Частицы лежащие в диапазоне до 40–60 нм (пример для Fe_3O_4), как правило, являются суперпарамагнетиками и не имеют петли гистерезиса. Для таких частиц преобладающим является механизм Неелевской и Броуновской релаксаций. Более подробная математическая выкладка представлена в работе [21].

В работе [22] исследуются наночастицы золота с покрытием из смешанного оксида железа ($\text{Ag}/\text{Fe}_3\text{O}_4$). Полученные МНЧ лежат выше суперпарамагнитной границы и находятся в пределах оптимального размера для внедрения в клетку (>15 нм и <50 нм соответственно). Измерения гипертермического эффекта проводились при частоте магнитного поля 313 кГц. Другая группа ученых из Китая [23] использовало МНЧ Fe_3O_4 /Хитозан в поле 80 кГц. При этом размеры частиц, как указывает автор, 10.5 нм. Результат измерения температурной зависимости от времени для дисперсии 30 мг/мл показал, что спустя 15 мин нагрев достигает нужных 45°C.

С другой стороны, к относительно крупным ферромагнетикам с петлей гистерезиса необходимо прикладывать поле с большей амплитудой, так как для таких частиц будет преобладать механизм перемагничивания по петле гистерезиса.

В совместной работе группы ученых из Греции и Испании [24] исследуется гипертермический эффект наночастиц железа, покрытых биосовместимым слоем оксида магния (частицы Fe/MgO). Полученные МНЧ имели средний диаметр 75 нм и намагниченность насыщения 210 А м²/кг с ненулевой коэрцитивной силой. Авторы делают акцент на преобладании механизма перемагничивания по петле гистерезиса в магнитном поле. Измерения проводились при постоянной частоте в 765 кГц, в то время как напряженность изменялась в диапазоне 8–29 кА/м. Исследование на цитотоксичность выявило оптимальную концентрацию в 2 ммоль/л. Расчет удельного коэффициента поглощения (УКП) находился в диапазоне 100–500 Вт/г порошка частиц в зависимости от приложенного магнитного поля, и подтверждает возможность применения в клинической гипер-

термии. В другой работе исследователей из Индии [25] получаются частицы $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ с размерами более 100 нм. Образцы обладают коэрцитивной силой и вклад в разогрев также вносит энергия выделяемая на перемагничивание петли гистерезиса. Частота поля при которой проводились измерения – 335 кГц.

В работе Кашевского [26] исследуется поведение наночастиц игольчатой формы $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ в поле с частотой 430 Гц. В работе подробно изложена теоретическая база и изучено тепловыделение МНЧ в твердой и жидкой фазе. В последующей работе [27], группа Кашевского проводит опыт на мышцах (привитых асцитной карциномой Эрлиха). В качестве стабилизатора суспензии игольчатого $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ выступает биосовместимый полимер – поливинилпирролидон. Автор применяет низкочастотное поле (3700 Гц, с амплитудой ≤ 56 кА/м). Необходимая температура (44°C) достигалась за 20 минут. Результат показал рост уровня полного исцеления на 25–50% для чистой гипертермии и на 80% после комбинирования с химеотерапией (циклофосфамид, 50–200 мг/кг за неделю до гипертермии). Таким образом, развивается два направления в магнитной гипертермии – разогрев в высокочастотной области 100–700 кГц, и в низкочастотной до 10 кГц. Преимущество низкочастотной области заключается в более щадящем воздействии электромагнитного поля на весь живой организм. Тепловой эффект в низкочастотной области проявляется за счет перемагничивания частицы с повышенной коэрцитивной силой по петле гистерезиса.

Целью настоящей работы является проверка возможного применения маггемита игольчатой формы в магнитной гипертермии в низкочастотном магнитном поле частотой до 5 кГц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для исследования применялся порошок игольчатого гамма-оксида железа ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), полученного по методике ранее [28], со средним размером 0.5 мкм и отношением длины к толщине частицы = 5 (рис. 1).

Для прививки биосовместимости и стабильности, порошок покрывался олеиновой и лимонной кислотами (ОК и ЛК соответственно). Методика покрытия состояла в смешивании порошка маггемита с модификатором в пропиленгликоле (покрытие олеиновой кислотой, полученный образец: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{ОК}$) и в воде (для лимонной кислоты, полученный образец: и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{ЛК}$ соответственно).

В качестве второго объекта исследования был выбран сферический наномангнетит (Fe_3O_4) и получен методом соосаждения, описанный ранее [29]. После синтеза наномангнетит так же поверх-

ностно модифицировали олеиновой и лимонной кислотами в пропиленгликоле (ПГ) и воде (полученные образцы: $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ОК}$ и $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ЛК}$ соответственно).

Для измерения гипертермического эффекта готовилась 10%-ная дисперсия $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{ОК}$ в ПГ и 14.5%-ная дисперсия $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ОК}$ в ПГ. Далее навеску (3.63 г) образца 10%-ной дисперсии $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{ОК}$ в ПГ помещали в пластиковую пробирку, куда погружалась термопара (рис. 2). Ячейка с термопарой в теплоизоляции помещалась в центр катушки. С помощью генератора задавалась частота (f) переменного тока, подаваемая на усилитель. Усилителем регулировалась магнитная индукция (B). Катушка индуктивности соединялась последовательно с конденсатором определенной емкости, создавая резонансную частоту, таким образом усиливая магнитное поле до нужного значения. Измерения проводились путем считывания показателей с термопары во времени и по начальному наклону кривой “температура–время” находилась скорость разогрева.

Образцы подвергались низкочастотному полю ($f = 1.0\text{--}5.2$ кГц, при $B = \text{const}$) и индукции ($B = 8\text{--}31$ мТл, при $f = \text{const}$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Морфологию и размеры полученных продуктов исследовали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), где была подтверждена игольчатая и сферическая форма для маггемита и магнетита, соответственно. Для образца Fe_3O_4 средний размер частицы составил 30 нм.

Намагниченность насыщения (M_S) для $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ составила $56 \text{ мА} \cdot \text{м}^2/\text{г}$ а для Fe_3O_4 – $64 \text{ мА} \cdot \text{м}^2/\text{г}$. Коэрцитивная сила для гамма-оксида составила 30 мТл (образец “магнито жесткий”), в то время как для наномангнетита – 1 мТл (образец “магнитомягкий”).

Рассмотрим результаты серии экспериментов с образцом $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{ОК}$ в пропиленгликоле. При частоте 1.0 кГц выявлено, что сила поля в 15.9 мТл и меньше не оказывает существенного влияния на дисперсию, а осязаемое нагревание начинается с 21 мТл (рис. 3). При 2 кГц в том же диапазоне полей, при 15.9 мТл нагревание достигает 8 градусов спустя 10 мин, а при 21.1 мТл за тот же период времени эта цифра увеличивается в 3 раза и составляет 24 градуса.

Аналогичные результаты наблюдались и при других частотах выбранного диапазона. В резуль-

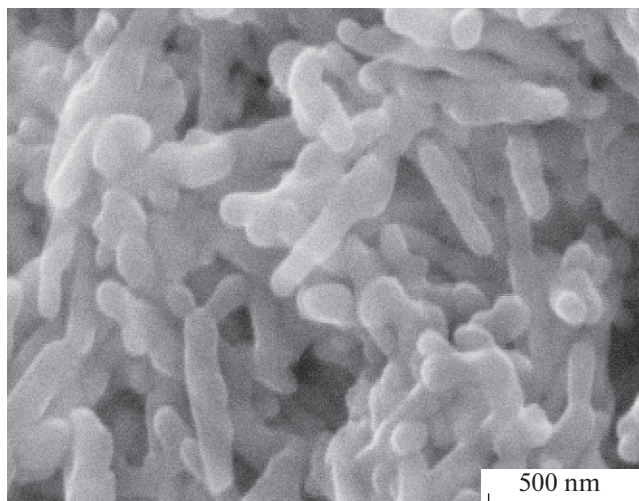


Рис. 1. Микрофотография $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

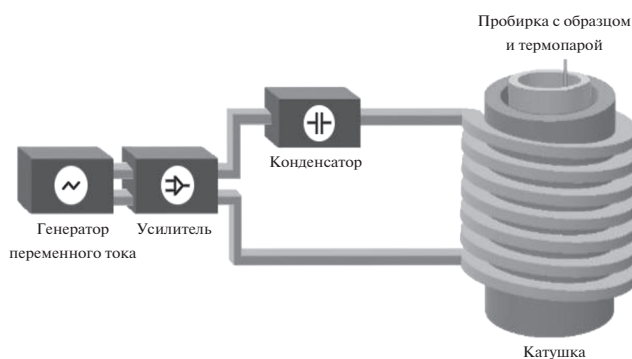


Рис. 2. Схема прибора для измерения гипертермического эффекта дисперсий МНЧ.

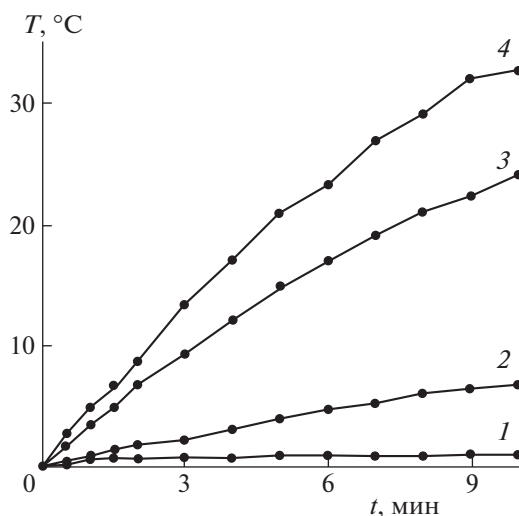


Рис. 3. Тепловыделение образца $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{ОК}$ при частоте 1.0 кГц, где: 1 – 15.9, 2 – 21.1, 3 – 26.4, 4 – 31.7 мТл.

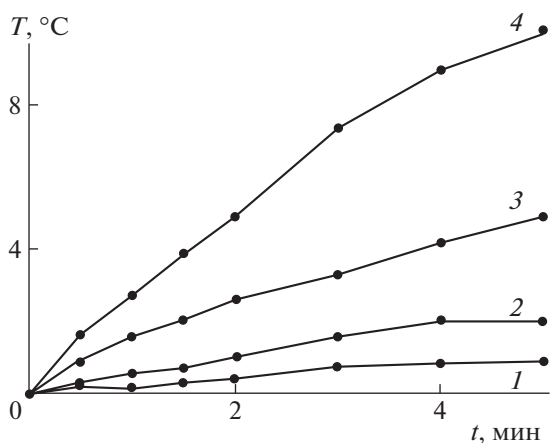


Рис. 4. Влияние частоты на тепловыделение частиц при $B = 10.9$ мТл, где 1 – 3.1, 2 – 3.8, 3 – 4.5, 4 – 5.2 кГц.

тате можно сделать вывод, что с ростом индукции поля, выделение тепла дисперсией увеличивается.

С увеличением частоты поля наблюдается такая же зависимость. На рис. 4 представлены графики тепловыделения частиц во времени, при постоянной индукции поля.

Расчитанные значения удельного коэффициента поглощения представлены в табл. 1. Скорость нагрева рассчитывали как отношение изменения температуры от времени для первых пяти минут эксперимента, т.е. за время в течение которого не наблюдаются теплотери через тепло-

Таблица 1. Скорость нагрева образцов

f , кГц	H , мТл	УКП, Вт/г
1	15.5	0.7
	21.1	4.8
	26.4	18.7
	31.7	26.3
2	10.6	0.7
	15.5	7.3
	21.1	20.3
3	11.3	2.8
3.8	8.5	1.4
	10.6	3.8
	15.5	21.7
	21.1	26.3
5.2	8.5	3.0
	9.7	17.1

изоляцию пробирки. Расчет УКП выполнялся с использованием формулы:

$$\text{УКП} = \left(\frac{dT}{dt} \right) \left(C_p \frac{m_p}{m_M} \right), \quad (1)$$

где m_p – масса магнитной суспензии (г), m_M – масса магнитного материала в суспензии (г), C_p – удельная теплоемкость раствора ($2.3 \text{ Дж г}^{-1} \text{ К}^{-1}$), ΔT – изменение температуры (начальный наклон кривой).

На рис. 5 представлены кривые зависимости УКП от частоты (а) и индукции поля (б). Кривые имеют степенную зависимость на начальной стадии, что согласуется с теорией тепловыделения частиц.

Был проведен сравнительный анализ влияния дисперсионной среды на тепловыделение частиц (табл. 2). Получено, что в ПГ частицы выделяют тепла значительно меньше, чем в водной среде. Это может быть объяснимо с позиции вязкости, которая при данных условиях оказывает тормозящее влияние и Броуновская составляющая нагрева отсутствует либо несоизмеримо мала.

Аналогичные исследования были проведены для 10% дисперсии наномагнетита покрытого олеиновой кислотой. В заданном частотном диапазоне, дисперсия наномагнетита практически не разогревается. Как следует из общей теории и литературных данных, при очень малой петле гистерезиса, заметное тепловыделение наблюдается только при высоких частотах, порядка 500 кГц.

Таким образом, синтезированы и поверхностно модифицированы наночастицы магнетита и маггемита. Анализ намагниченности подтверждает суперпарамагнитные свойства наномагнетита и наличие петли гистерезиса у маггемита. Исследование влияния переменного магнитного поля на разогрев магнитных частиц в суспензии пропиленгликоля выявило несколько меньший тепловой эффект по сравнению с водной средой. Выявлено так же, что с ростом силы и частоты переменного магнитного поля скорость разогрева дисперсии гамма-оксида железа увеличивается. В

Таблица 2. Тепловыделение в различных дисперсных системах

f , кГц	B , мТл	Вода	ПГ
2	10.6	6.5 ± 0.8	0.7 ± 0.3
	15.5	11.2 ± 0.8	7.3 ± 0.6
	21.5	26 ± 2	20.3 ± 0.8
3.8	8.5	5.3 ± 0.5	1.4 ± 0.6
	10.6	11 ± 1	3.8 ± 0.2
	15.5	45 ± 4	22 ± 1

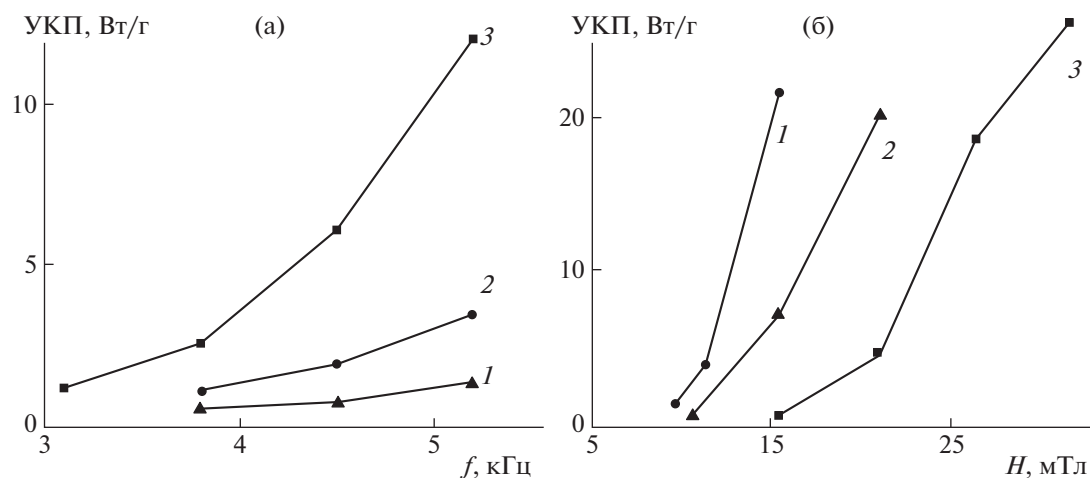


Рис. 5. Влияние величины удельного коэффициента поглощения (а) от частоты: 1 – 8.0, 2 – 9.0, 3 – 10.9 мТл и от индукции (б): 1 – 3.8 кГц, 2 – 2.0 кГц, 3 – 1.0 кГц.

то же время сферический магнетит в представленном диапазоне частот и полей практически не выделяет тепло.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта № 18-33-00947).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morup S., Hansen M.F., Frandsen C. Magnetic Nanoparticles: Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology, 2018. P. 52.
- Arriortua O.K., Insausti M., Lezama L. et al. // Colloids Surf B Biointerfaces. 2018. V. 165. P. 315.
- Magdalena A.G., Silva I.M.B., Marques R.F.C. et al. // J. Phys. Chem. Solids. 2018. V. 113. P. 5.
- Wang J., Shao X., Zhang Q. et al. // J. Mol. Liq. 2017. V. 248. P. 13.
- Bao X., Qiang Z., Ling W., Chang J.-H. // Sep. Purif. Technol. 2013. V. 117. P. 104.
- Leala E., Dantasa J., Araújo dos Santos P.T. et al. // Appl. Surf. Sci. 2018. V. 445. P. 635.
- Wegmann M., Scharr M. Synthesis of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles. In: Precision Medicine, 2018. P. 145–181.
- Mantilla J., León Félix L., Rodríguez M.A. et al. // Mater. Chem. Phys. 2018. V. 213. P. 1.
- Bao X., Qiang Z., Chang J.-H. et al. // J. Environ. Sci. 2014. V. 26. P. 962.
- Teja A.S., Koh P.-Y. // Prog. Cryst. Growth Charact. Mater. 2009. V. 55. P. 22.
- Kale A., Gubbala S., Misra R.D.K. // J. Magn. Magn. Mater. 2004. V. 277. P. 350.
- Yue L., Zhang S., Zhao H. et al. // J. Alloys Compd. 2018. V. 765. P. 1263.
- Phuruangrat A., Kuntalue B., Thongtem S., Thongtem T. // Mater. Lett. 2016. V. 167. P. 65.
- Yadav R.S., Havlica J., Hnatko M. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 2015. V. 378. P. 190.
- Darwish M.S.A. // J. Mol. Liq. 2017. V. 231. P. 80.
- Liua J., Daia C., Hu Y. // Environ. Res. 2018. V. 161. P. 49.
- Cheng J.P., Ma R., Li M. et al. // Chem. Eng. J. 2012. V. 210. P. 80.
- Khoshnevisan K., Barkhi M., Zare D. et al. // Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem. 2012. V. 42. P. 644.
- Fatima H., Kim K.-S. // Adv. Powder Technol. 2018. V. 29. P. 2678.
- Skumiel A. // J. Magn. Magn. Mater. 2006. V. 307. P. 85.
- Abenojara E.C., Wickramasinghea S., Bas-Concepciona J., Samia A.C.S. // Prog. Nat. Sci. Mater. Int. 2016. V. 26. P. 440.
- Brollo M.E.F., Orozco-Henao J.M., Lopez-Ruiz R. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 2016. V. 397. P. 20.
- Qu J., Liu G., Wang Y., Hong R. // Adv. Powder Technol. 2010. V. 21. P. 461.
- Chalkidou A., Simeonidis K., Angelakeris M. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 2011. V. 323. P. 775.
- Deka S., Singh R.K., Kannan S. // Ceram. Int. 2015. V. 41. P. 13164.
- Kashevsky B.E., Prokhorov I.V., Kashevsky S.B. // China Particuology. 2007. V. 5. P. 84.
- Kashevsky B.E., Kashevsky S.B., Korenkov V.S. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 2015. V. 380. P. 335.
- Степанов Г.В., Попов В.В., Горбунов А.И., Левина Е.Ф. // Хим. пром. сегодня. 2004. № 10. С. 10.
- Егунова О.Р., Решетникова И.С., Герман С.В., и др. // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2016. Т. 16. Вып. 1. С. 48.