

УДК 54.03,54.057

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ КУБИЧЕСКОЙ ФОРМЫ

© 2019 г. Т. Л. Нгуен^{1, *}, Т. Р. Низамов¹, М. А. Абакумов^{1, 3}, И. В. Щетинин¹,
А. Г. Мажуга^{1, 2, 4}, А. Г. Савченко¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
“Национальный исследовательский технологический университет “МИСиС”, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, химический факультет, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия

*E-mail: nguen_luan@mail.ru

Поступила в редакцию 10.01.2019 г.

После доработки 13.05.2019 г.

Принята к публикации 27.06.2019 г.

Описаны методики получения магнитных наночастиц кубической формы со средними размерами 16.1 ± 2.2 , 22.3 ± 3.5 , 37.4 ± 5.2 нм. Для полученных образцов исследованы магнитные свойства, проведены рентгеноструктурный анализ, выявлены закономерности изменения коэффициента удельного поглощения (УКП) от частоты и индукции переменного магнитного поля.

DOI: 10.1134/S0367676519100193

ВВЕДЕНИЕ

Перспектива использования магнитных наночастиц (МНЧ) в биомедицине для лечения раковых заболеваний подтверждается многими научными коллективами. В настоящее время проводятся интенсивные исследования по применению МНЧ в качестве транспортных средств для доставки лекарства в раковую опухоль, МРТ контрастных агентов и т.д. [1–3]. Особое внимание уделяется исследованию МНЧ в локальной гипертермии [4]. В настоящее время магнитная гипертермия опухолей перешла из стадии экспериментальной терапии в клиническую, и ее уже применяют для лечения опухолевых заболеваний в Китае, Японии и Германии [5–7]. Однако магнитные наночастицы, которые применяются для этих целей, имеют целый ряд недостатков. Например, низкие значения удельной намагниченности и коэрцитивной силы определяют их низкую нагревательную способность [8], которая характеризуется величиной удельного коэффициента поглощения (УКП). Есть несколько путей решения этой проблемы. Например, в работе [9] сообщается о существенном повышении УКП в результате по-

вышения намагниченности насыщения и коэрцитивной силы МНЧ. В работе [10] было показано, что у кубических наночастиц со средним размером 19 нм значение УКП намного выше, чем у сферических наночастиц того же объема (т.е. увеличение анизотропии наночастиц приводит к возрастанию гипертермического эффекта). Повысить гипертермический эффект можно также путем оптимизации размеров наночастиц [11]. В то же время, зависимость УКП от размера несферических МНЧ, а также от параметров переменного магнитного поля до сих пор не установлена. В этой связи актуальной задачей является исследование влияния структуры и размеров кубических МНЧ на соответствующие значения УКП, а также установление зависимости УКП от частоты и напряженности переменного магнитного поля. Эти данные безусловно будут полезны в будущем при выборе наиболее оптимальных режимов лечения опухолевых заболеваний путем локальной гипертермии в результате подбора для этой процедуры МНЧ нужных размеров, с нужными магнитными свойствами, структурой и морфологией.

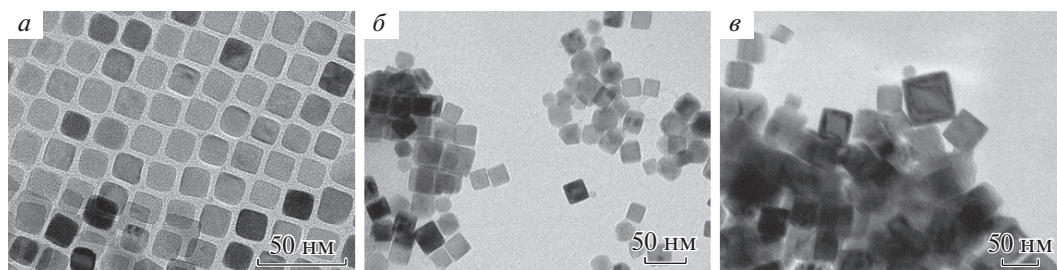


Рис. 1. ПЭМ-микрофотографии наночастиц С16 (а), С22 (б) и С37 (в).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие сведения

Средний размер и морфологию наночастиц определяли на просвечивающем электронном микроскопе JEOL JEM-2100F/Cs/GIF (200 кВ, 0.8 А). Структурно-фазовый анализ проводили на дифрактометре Rigaku Ultima IV с использованием CoK_α излучения и графитового монохроматора. Измерение гипертермического эффекта МНЧ проводили на генераторе переменного магнитного поля TOR ULTRA НТ, разработанном компанией NanoMaterials (Россия, г. Тамбов).

Химические реактивы

Олеиновая кислота (90%), 1-октадецен (90%), триоктиламин (90%), олеат натрия (95%), хлорид железа (III) (97%) приобретены у компании “Sigma-Aldrich”; изопропанол (99.8%), соляная кислота (Х. Ч.), гексан (98%) — у компании “Компонент-реактив”.

Синтез олеата железа(III)

Для получения прекурсора, из которого затем получали наночастицы, синтез проводился по методике, описанной в работе [12]. Синтез кубических МНЧ (все наночастицы были получены путем термического разложения олеата железа(III) со средним размером 16.1 ± 2.2 нм (образец С16) (рис. 1а) получали по методике, описанной в работе [13]. Кубические МНЧ со средним размером 22.3 ± 3.5 нм (образец С22) (рис. 1б) получали по следующей схеме: смесь олеиновой кислоты (2.5 мл) и триоктилamina (2.5 мл), содержащую 50 мг олеата натрия, нагрели до температуры 350°C в 3-горловой колбе с обратным холодильником в атмосфере аргона, после чего в течение 3 ч со скоростью 3 мл/ч по капельно ввели 0.07 мМ раствора олеата железа(III) в 1-октадецене. МНЧ со средним размером 37.4 ± 5.2 нм (образец С37) (рис. 1в) получали путем по капельного введения в течение 3 ч со скоростью 3 мл/ч 0.07 мМ раствора олеата железа(III) в 1-октадеце-

не в нагретую до температуры 360°C олеиновую кислоту (10 мл).

Просвечивающая электронная микроскопия

Для исследования синтезированных порошков методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на микроскопе JEOL JEM-2100F/Cs/GIF (200 кВ, 0.8 А) были приготовлены коллоидные растворы наночастиц в воде. Раствор был предварительно обработан ультразвуком для избавления от конгломератов. Затем с помощью пипетки 2 мкл раствора наночастиц наносили на медную сетку, покрытую формваром диаметром 3.05 мм (для анализа ПЭМ). Сетку с образцом сушили на воздухе.

Рентгеноструктурный анализ (РСА)

Рентгеновские дифракционные спектры образцов кубических МНЧ получали при следующем режиме съемки: приемная щель на окружности гониометра — 1 мм, приемная щель счетчика — 1 мм; монохроматор — графитовый; изменения дифракционных углов 2θ от 20° до 120° с шагом съемки 0.1° ; экспозиция на точку съемки — 3 с. Для съемки использовали специальные кюветы, в которые насыпали исследуемый порошок и уплотняли его с добавлением спирта, что позволяло исключить появление дополнительных линий (от связующего вещества) и снизить уровень фона.

Магнитные измерения

Гистерезисные свойства порошков измеряли на вибрационном магнитометре VSM-250 в магнитном поле напряженностью до 2 Тл при комнатной температуре. Погрешность определения удельной намагниченности не превышала $0.003 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{kg}$, коэрцитивной силы — 0.005 kA/m .

Измерение гипертермического эффекта

Образцы для исследований гипертермического эффекта с помощью генератора переменного магнитного поля TOR ULTRA НТ представляли собой

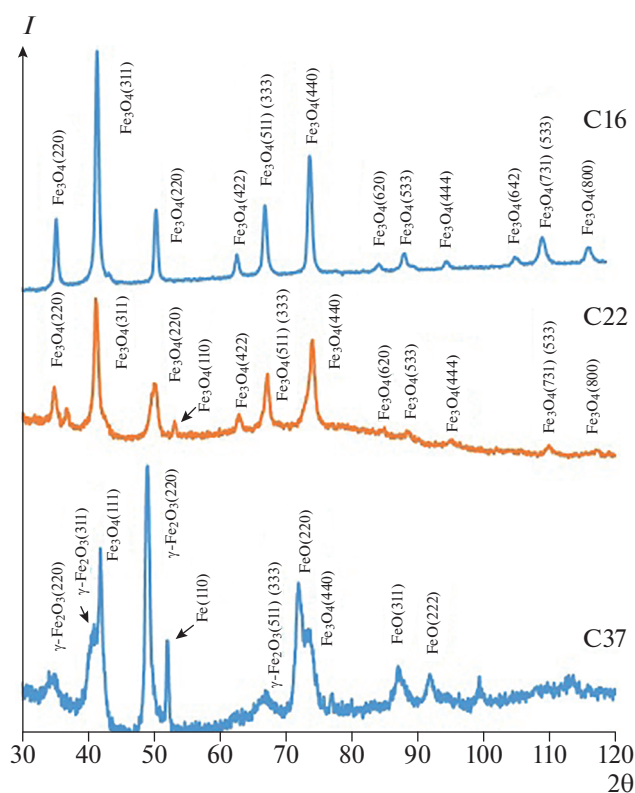


Рис. 2. Дифрактограммы образцов магнитных наночастиц порошков C16, C22 и C37.

кюветы с растворами МНЧ объемом 100 мкл с концентрациями 20 мг/мл по железу, помещенные в плашку. Измерение проводили при частотах переменного магнитного поля 144.6, 181.7, 219.1, 261.4, 393.1 кГц и индукциях магнитного поля 10, 15, 20, 25 мТл. Температуру раствора определяли с помощью инфракрасной камеры. Эффективность нагрева (УКП) рассчитывали по формуле:

$$\text{УКП} = \frac{m_p}{m_{\text{НЧ}}} C_p (\text{ОА}) \frac{\Delta T}{\Delta t},$$

Таблица 1. Результаты электронно-микроскопических и рентгеновских дифракционных исследований магнитных наночастиц порошков C16, C22 и C37

Образец	Средний размер частиц, нм	Фаза	Формула	Объемное процентное соотношение фаз, %	Период решетки, нм	Размер ОКР, нм
C16	16.1 ± 2.2	Магнетит	Fe ₃ O ₄	100	0.8373	12.1
C22	22.3 ± 3.5	Магнетит	Fe ₃ O ₄	99	0.8399	8.6
		Железо	Fe	1	0.2823	17.8
C37	37.4 ± 5.2	Вюстит	FeO	56.7	0.4313	15.4
		Железо	Fe	7.3	0.2878	13.5
		Маггемит	γ-Fe ₂ O ₃	36	0.8475	7.2

где $C_p(\text{ОА}) = 2.1 \text{ Дж} \cdot \text{моль/К}$ – теплоемкость олеиновой кислоты, m_p – масса раствора, $m_{\text{НЧ}}$ – масса наночастиц, ΔT – изменение температуры, Δt – промежуток времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфология, фазовый состав и структура синтезированных порошков

На рис. 1 приведены микрофотографии магнитных наночастиц C16 (а), C22 (б) и C37 (в), полученные с помощью просвечивающего электронного микроскопа. Как видно, наночастицы всех синтезированных образцов имеют кубическую форму, характеризуются довольно узкими распределениями по размерам: C16 – $16.1 \pm 2.2 \text{ нм}$, C22 – $22.3 \pm 3.5 \text{ нм}$ и C37 – $37.4 \pm 5.2 \text{ нм}$, и практически не обнаруживают склонности к агломерации.

Рентгеновские дифракционные спектры нанопорошков C16, C22 и C37 приведены на рис. 2. Их анализ (табл. 1) показывает, что образец C16 является однофазным, при этом присутствующая в нем фаза имеет структуру шпинели с параметром решетки чуть меньшим, чем значение параметра решетки массивного магнетита (Fe₃O₄) ($a = 0.8397 \text{ нм}$ [14, 15]) и превосходит период решетки маггемита (γ-Fe₂O₃) ($a = 0.83565 \text{ нм}$) [16]. Можно предположить, что фаза образца C16 является нестехиометрическим магнетитом. Размер областей когерентного рассеяния (ОКР), как это видно из полученных результатов, практически совпадает со средним размером наночастиц, что указывает на то, что наночастицы образца C16 являются монокристаллическими.

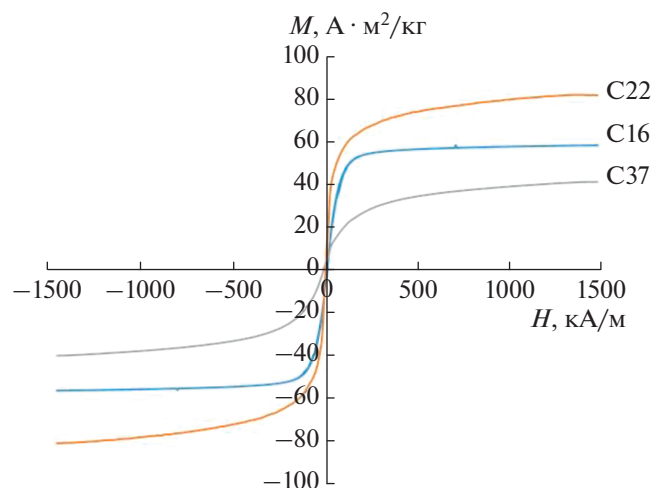
Рентгеновский фазовый анализ дифрактограмм порошков C37 показывает, что они состоят из 3-х фаз: железа (Fe), вюstitа (FeO) и маггемита (γ-Fe₂O₃). Объемное содержание указанных фаз приведено в табл. 1. Размеры ОКР подтверждают поликристаллическое строение соответ-

Таблица 2. Гистерезисные свойства магнитных наночастиц порошков С16, С22 и С37

Образец	Коэрцитивная сила H_c , кА/м	Удельная намагниченность в поле 1.8 МА/м $\sigma_{1.8}$, $A \cdot m^2/kg$	Удельная остаточная намагниченность σ_r , $A \cdot m^2/kg$
С16	2.6	59.1	2.6
С22	7.3	74	11.1
С37	17.6	34.8	4.7

ствующих наночастиц. Основываясь на результатах электронно-микроскопических исследований и рентгеновского фазового анализа, можно предположить, что в процессе синтеза в олеиновой кислоте образуются наночастицы, имеющие структуру матрешки, где ядром является железо, затем идет слой вюститита и, наконец, слой магнетита (если судить по величине параметра решетки и рыжей окраске раствора наночастиц в олеиновой кислоте). Возможно, такая структура получилась благодаря тому, что большое количество олеиновой кислоты препятствует диффузии кислорода в решетку железа на начальном этапе формирования наночастицы. Однако по мере роста наночастицы кислороду становится легче проникнуть в решетку железа, в результате образуется слой FeO, а, в завершение, и γ -Fe₂O₃.

Порошки образца С22 также являются поликристаллическими. Если же судить по дифрактограмме (рис. 2), то они, предположительно, имеют структуру типа “ядро–оболочка”, где ядром является кластер железа, а оболочка представлена фазой магнетита (Fe₃O₄) (если судить по соответствующему значению периода решетки, который близок к справочному значению для периода решетки магнетита, и по черной окраске раствора полученных наночастиц).

**Рис. 3.** Петли гистерезиса магнитных нанопорошков С16, С22 и С37.

Гистерезисные свойства полученных порошков МНЧ

Петли гистерезиса порошков С16, С22 и С37 приведены на рис. 3 и, как это следует из их вида, свидетельствуют о том, что нанопорошки, полученные термическим разложением, являются магнитомягкими, с низкими значениями коэрцитивной силы (табл. 2). Тем не менее, изменения коэрцитивной силы в зависимости от размеров МНЧ вполне закономерны, — она увеличивается по мере увеличения среднего размера наночастиц, стремясь к максимальному значению, соответствующему критическому размеру однодоменного состояния.

Наибольшие значения удельной намагниченности в поле 1.8 МА/м ($\sigma_{1.8}$) и удельной остаточной намагниченности (σ_r) наблюдаются у образца С22, наименьшие — у образца С37. Это закономерно, поскольку порошки С22 на 99% состоят из фазы магнетита, обладающей высоким значением намагниченности при таких размерах наночастиц [17], тогда как больше половины объема порошков С37 (почти 57%) занимает немагнитная фаза FeO¹ с низким значением намагниченности [18]. В пересчете на магнитные фазы $\sigma_{1.8}(С37) \approx 80 A \cdot m^2/kg$, т.е. даже больше, чем экспериментально полученное значение $\sigma_{1.8}(С22)$. Сравнительно низкое значение $\sigma_{1.8}$ порошков С16 ($\approx 59.1 A \cdot m^2/kg$) можно объяснить нестехиометричностью фазы магнетита и присутствием наночастиц, размеры которых меньше критического размера перехода в суперпарамагнитное состояние.

Гипертермический эффект магнитных наночастиц

Зависимости УКП от частоты f и индукции B внешнего магнитного поля для нанопорошков С16, С22 и С37 приведены на рис. 4 и 5, соответственно. Как видно, во всех случаях эти зависимости имеют квадратичный характер, что хорошо согласуется с теорией, изложенной в [19], а также с результатами теоретических расчетов [20], со-

¹ Вюстит (FeO) — антиферромагнетик с температурой Нееля 198 К.

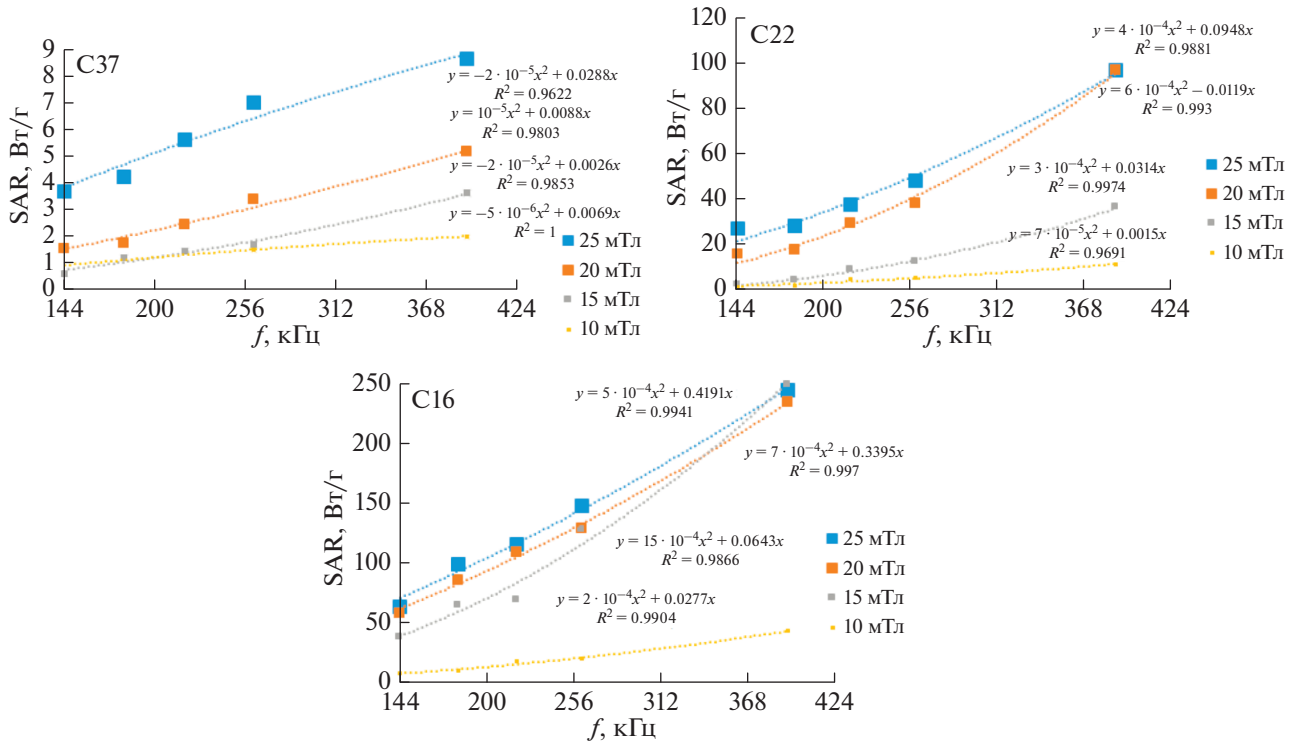


Рис. 4. Зависимости УКП от частоты внешнего магнитного поля для нанопорошков С37, С22 и С16.

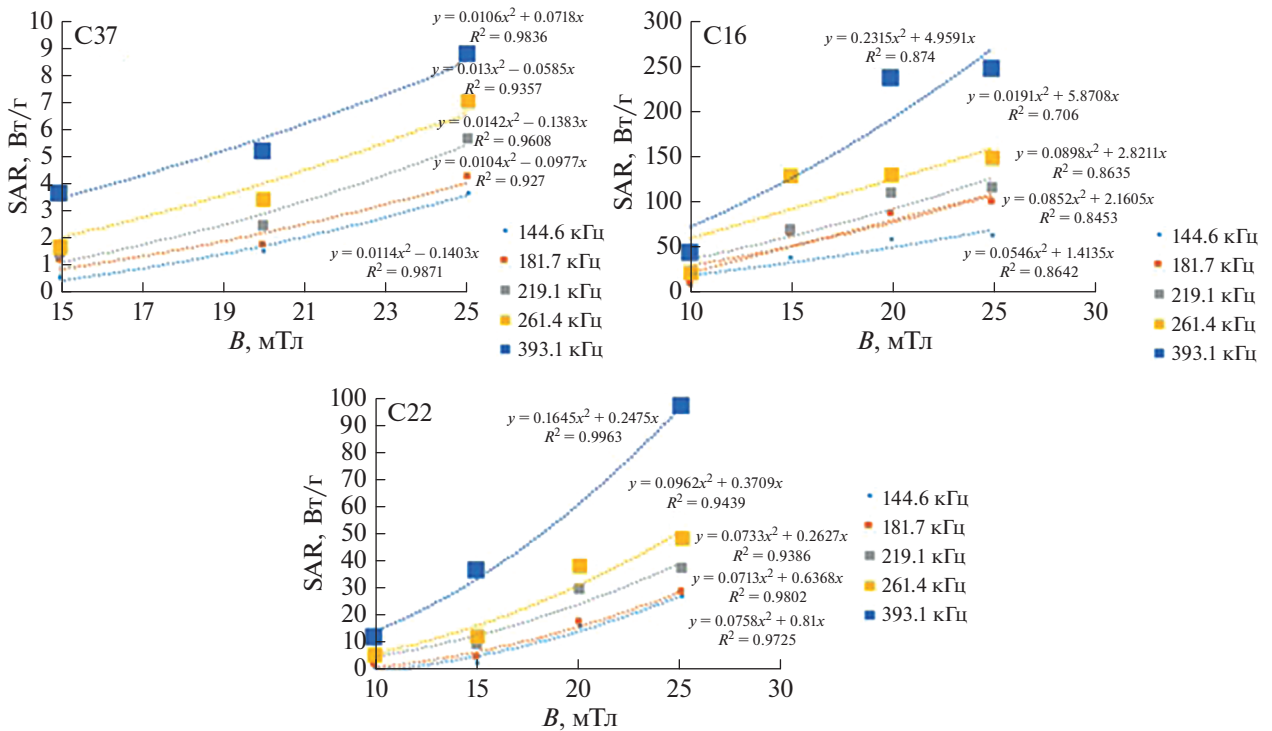


Рис. 5. Зависимости УКП от индукции внешнего переменного магнитного поля для нанопорошков С37, С22 и С16.

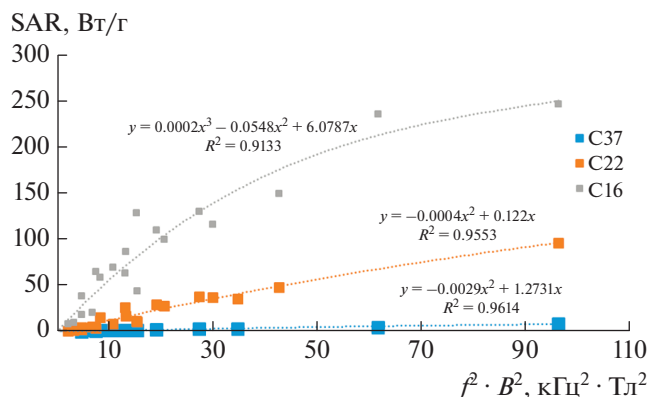


Рис. 6. Зависимости УКП от $f^2 \cdot B^2$ для нанопорошков С37, С22 и С16.

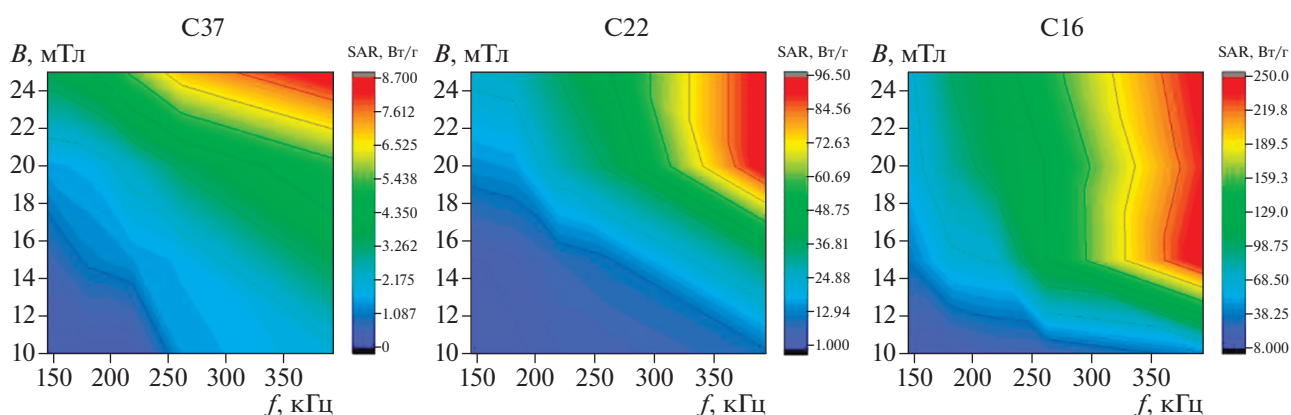


Рис. 7. Зависимости УКП от частоты и индукции внешнего переменного магнитного поля для нанопорошков С37, С22 и С16.

гласно которым на малых частотах зависимости УКП от частоты описывается квадратичной функцией, хотя в работе [10] говорится, что эта зависимость – линейная. С другой стороны, по мере уменьшения размеров наночастиц, отклонения от линейной зависимости УКП даже от произведения $f^2 B^2$ (рис. 6) становятся все более выраженными, т.е. зависимости УКП от частоты более сложная, чем это предполагается в работах [10, 20], а результирующую величину УКП определяют не менее двух, разных по своей физической природе, механизмов диссипации.

На рис. 7 хорошо видно, что эффективнее всего нагреваются наночастицы со средним размером 16 нм, что согласуется с результатами работы [17]. Однако нельзя исключать и того, что одной из причин низких значений УКП у этих образцов по сравнению с С16 является нестабильность соответствующих растворов [18]: при проведении экспериментов по гипертермии растворы нанопорошков С37 и С22 в олеиновой кислоте были

нестабильными (выпадали в осадок), тогда как взвесь нанопорошков С16 оставалась стабильной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненных исследований влияния фазового состава, структуры и размеров кубических МНЧ на соответствующие значения УКП в зависимости от частоты и напряженности переменного магнитного поля установлено, что:

1. Размеры и фазовый состав наночастиц оказывают определяющее влияние на их физико-химические свойства.
2. Наибольший гипертермический эффект наблюдается для наименьших из исследованных кубических МНЧ (в диапазоне средних размеров от 16 до 37 нм).
3. Функции УКП(f) и УКП(B) являются квадратичными, однако обнаруживают отклонения от линейной зависимости УКП($f^2 B^2$) по мере уменьшения размеров наночастиц.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-53-560025).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pankhurst Q.A., Connolly J., Jones S.K., Dobson J.* // J. Phys. D. 2003. V. 36. № 13. P. R167.
2. *Karkan S.F., Mohammadhosseini M., Panahi Y. et al.* // Artific. Cell. Nanomed. Biotechnol. 2017. V. 45. № 1. P. 1.
3. *Fenton O.S., Olafson K.N., Pillai P.S. et al.* // Adv. Mater. 2018. V. 30. № 29. Art. № 1705328.
4. *Kumar C.S.S.R., Mohammad F.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2011. V. 63. № 9. P. 789.
5. *Luo S., Wang L.F., Ding W.J. et al.* // OA Cancer. 2014. V. 2. № 1. P. 2.
6. *Kobayashi T.* // Biotechnol. J. 2011. V. 6. P. 1342.
7. *Zhao L.-Y.* // Chin. Phys. B. 2013. V. 22. № 10. Art. № 108104.
8. *Mehdaoui B., Meffre A., Lacroix L.-M. et al.* // J. Magn. Mater. 2010. V. 322. № 19. P. L49.
9. *Simeonidis K., Martinez-Boubeta C., Balcells Ll. et al.* // J. Appl. Phys. 2013. V. 114. № 10. Art. № 103904.
10. *Guardia P., Di Corato R., Lartigue L. et al.* // ACS Nano. 2012. V. 6. № 4. P. 3080.
11. *Nemati Z.* // J. Phys. Chem. C. 2018. V. 122. № 4. P. 2367.
12. *Park J., An K., Hwang Y. et al.* // Nat. Mater. 2004. V. 3. № 12. P. 891.
13. *Hai H.T., Yang H.T., Kura H. et al.* // J. Colloid Interface Sci. 2010. V. 346. № 1. P. 37.
14. *Teja A.S., Koh P.Y.* // Progr. Cryst. Growth Charact. Mater. 2009. V. 55. № 1-2. P. 22.
15. *Салихов С.В., Савченко А.Г., Гребенников И.С., Юртов Е.В.* // Изв. РАН. Сер. физ. 2015. Т. 79. № 9. С. 1251; *Salikhov S.V., Savchenko A.G., Grebennikov I.S., Yurtov E.V.* // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2015. V. 79. № 9. P. 1106.
16. *Guivar J.A.R., Martínez A.I., Anaya A.O. et al.* // Adv. Nanopart. 2014. V. 3. P. 114.
17. *Mehdaoui B., Meffre A., Carrey J. et al.* // Adv. Funct. Mater. 2011. V. 21. № 23. P. 4573.
18. *Cabrera D., Camarero J., Ortega D., Teran F.J. et al.* // J. Nanopart. Res. 2015. V. 17. № 3. P. 121.
19. *Rosensweig R.E.* // J. Magn. Mater. 2002. V. 252. P. 370.
20. *Абубаقر А.Ф.Г.* Математическое моделирование динамики магнитной частицы во внешнем поле. Дисс. ... канд. физ.-мат. наук. Екатеринбург: УрФУ, 2016.