

03,05,07

Исследование суспензии наночастиц магнетита методами фотометрии и ЯМР-релаксометрии

© Ю.В. Богачев, К.Г. Гареев, Л.Б. Матюшкин, В.А. Мошников, А.Н. Наумова

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет „ЛЭТИ“ им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

E-mail: kggareev@yandex.ru

(Поступила в Редакцию 18 февраля 2013 г.)

Описан способ получения суспензий наночастиц магнетита, стабилизированных пористым диоксидом кремния. С помощью измерения коэффициента пропускания выполнен анализ процесса седиментации наночастиц в суспензиях различного состава и концентрации. Получены спектры коэффициента пропускания для суспензий, содержащих композитные наночастицы: исходный диоксид кремния и макроскопические частицы магнетита. По временным зависимостям коэффициента пропускания рассчитан эффективный средний радиус наночастиц. Показано, что синтезированные наночастицы обладают магнитно-резонансными контрастирующими свойствами.

Работа финансировалась Санкт-Петербургским государственным электротехническим университетом „ЛЭТИ“ им. В.И. Ульянова (Ленина).

1. Введение

В магнитно-резонансной томографии (МРТ) применяются различные типы контрастирующих препаратов. К негативным агентам, сокращающим время спин-спиновой релаксации, относятся покрытые полимерными оболочками суперпарамагнитные наночастицы. Основная область их применения — контрастирование гепатоцитов, клеток ретикулоэндотелиальной системы, лимфоузлов, а также пищеварительного тракта и кровеносной системы [1]. Контрастирующие препараты данного типа на основе магнетита обладают высокой релаксационной эффективностью и стабильностью свойств [2]. Однако, обладая наведенным магнитным моментом во внешнем поле, в отличие от парамагнитных контрастирующих агентов нестабилизированные наночастицы магнетита при воздействии на них сильного магнитного поля могут направленно перемещаться и образовывать агрегаты. Известно, что в МРТ применяются магниты, создающие индукцию магнитного поля до нескольких тесла [3]. Таким образом, задача синтеза магнитных наночастиц заключается в обеспечении их высокой контрастирующей (релаксационной) эффективности и сохранении агрегативной устойчивости в сильном магнитном поле.

Среди методов синтеза магнитных наночастиц можно выделить две основные группы, различающиеся способом предотвращения агрегации. Это методы, основанные на стабилизации частиц путем помещения их в органическую или неорганическую оболочку. Выбор того или иного варианта технологии обусловлен, в частности, предполагаемой средой применения [4]. При рассмотрении возможности использования магнитных частиц в биомедицине необходимым условием является устойчивость суспензии в водных солевых растворах, крови и иных биологических средах. В этом случае

дополнительно возникает задача обеспечить биологическую инертность частиц, прежде всего их оболочек [5].

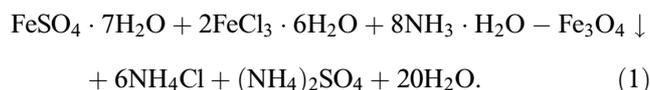
Среди соответствующих этому требованию химических соединений можно выделить диоксид кремния [6]. Данное вещество не токсично и широко применяется в пищевой промышленности. Кроме того, существует возможность синтезировать аморфный SiO_2 с сильно развитой поверхностью. Внедрение дополнительных лекарственных препаратов в поры наночастицы с магнитным ядром позволяет осуществить управляемую доставку требуемого вещества к месту расположения пораженной ткани, а затем контролируемо высвободить его в течение длительного времени [7]. Выбор материала магнитного ядра (например, MnZn -феррит с зависящими от состава частотными характеристиками) может обеспечить тепловое воздействие на препарат за счет нагрева феррита в переменном высокочастотном поле [8–10].

Целью настоящей работы является исследование агрегативной устойчивости и магнитных свойств наночастиц магнетита, осажденных в поры развитой поверхности диоксида кремния, методами оптической спектроскопии и ЯМР-релаксометрии.

2. Описание методики получения экспериментальных образцов и методов измерения

Синтез наночастиц магнетита состоял из нескольких этапов. Для стабилизации получаемых суспензий было предложено проводить осаждение магнетита непосредственно в присутствии мезопористого диоксида кремния, полученного золь-гель-методом [11]. С этой целью был приготовлен раствор тетраэтоксисилана в изопропиловом спирте, который затем был переведен

в гелеобразное состояние добавлением водного раствора аммиака, высушен при комнатной температуре и отожжен при 300°C в течение 15 min. Полученный высокодисперсный порошок вводился в раствор хлорида и сульфата железа (молярное отношение ионов Fe^{3+} и Fe^{2+} в растворе 2 : 1), затем производилось осаждение частиц магнетита добавлением аммиака с протеканием реакции согласно уравнению



Реакция, описанная уравнением (1), протекает во всем объеме водного раствора солей. Магнетит осаждается на поверхности и в порах SiO_2 , а также в виде отдельных частиц, быстро образующих крупные агрегаты и выпадающих в осадок. Для проведения измерений коэффициентов оптического пропускания и времен спин-спиновой релаксации суспензии были разбавлены до концентраций Fe^{3+} менее 0.58 mmol/l.

Спектры пропускания разбавленных суспензий анализировались на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ (ООО „Экохим“) в режиме измерения спектра (190–1000 nm) и кинетических измерений на одной длине волны. Исходя из сравнения спектров пропускания суспензий различной концентрации для кинетических измерений были выбраны длина волны (400 nm) и время отдельного эксперимента (1 h). Для оценки времени седиментации суспензий t_{sed} полученные кинетические зависимости коэффициента пропускания от времени (или участки зависимостей) линейно аппроксимировались. Средний эффективный радиус частиц определялся по следующему уравнению [12]:

$$\langle r_{\text{eff}} \rangle = \sqrt{9\eta v_{\text{sed}} / 2(\rho - \rho_0)g}, \quad (2)$$

где η — вязкость дисперсионной среды (для воды $10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$), ρ — средняя истинная плотность частиц, составленных из магнетита и SiO_2 (около 4 g/cm^3), ρ_0 — плотность воды (1 g/cm^3), v_{sed} — скорость седиментации, определенная как $v_{\text{sed}} = H/t_{\text{sed}}$. Здесь H — высота столба жидкости в кювете, равная 2 cm.

Для измерения скорости релаксации протонов применялся ЯМР-релаксометр „Спин Трэк“ (ООО „Резонансные системы“) с индукцией магнитного поля 0.33 Т. Резонансная частота на ядрах протонов 14 МГц. Объем образца составлял 1000 μl в пробирках диаметром 10 mm. Для измерения времени спин-спиновой релаксации T_2 и соответственно скорости релаксации $R_2 = 1/T_2$ применялась последовательность импульсов Карра–Перселла–Мейбума–Гилла [13,14]. Контрастирующая способность образцов оценивалась по релаксационной эффективности r_2 , равной угловому коэффициенту зависимости скорости спин-спиновой релаксации R_2 от концентрации ионов железа Fe^{3+} .

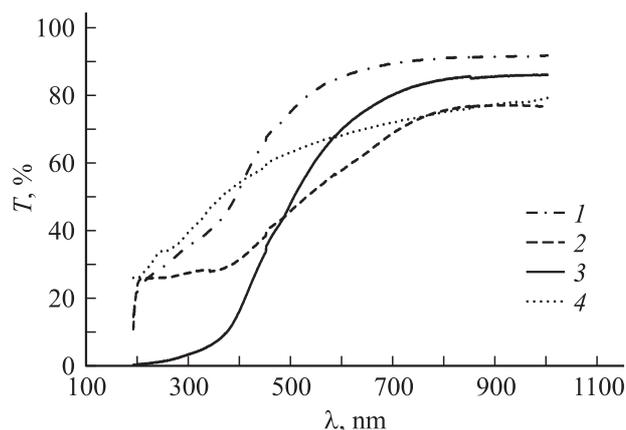


Рис. 1. Спектры пропускания суспензий различного состава. 1 — для суспензий с 0.58 mmol/l Fe^{3+} с SiO_2 , 2 — для тех же суспензий без SiO_2 , 3 — с добавкой 0.15 mmol/l Mn^{2+} , 4 — исходный диоксид кремния.

3. Результаты экспериментов

Оптические спектры пропускания были исследованы для суспензий $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ с различной концентрацией. Для определения вклада отдельных компонентов раствора в результирующий спектр были приготовлены суспензии магнетита, осажденного без диоксида кремния, и исходного SiO_2 . Кроме того, чтобы оценить возможность повышения релаксационной эффективности [15,16], был приготовлен раствор, содержащий катионы Mn^{2+} и Fe^{3+} , из расчета 0.2 mol Mn^{2+} на 1 mol Fe^{3+} . Полученные оптические спектры пропускания приведены на рис. 1.

Как видно из сравнения спектров пропускания суспензий различного состава, магнетит, осажденный без SiO_2 , характеризуется слабым изменением коэффициента пропускания в области длин волн, меньших 400 nm, в то время как чистый аморфный диоксид кремния отличается дисперсией коэффициента пропускания в коротковолновой области и интенсивным поглощением при $\lambda < 200 \text{ nm}$. Сопоставляя эти кривые с зависимостью коэффициента пропускания от длины волны для суспензии $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, можно видеть присутствие особенностей спектра, характерных для оксида железа и диоксида кремния. Интересные изменения спектра пропускания суспензий наблюдаются при введении в исходный раствор солей хлорида марганца (II). При этом в суспензии, спектр пропускания которой представлен на рис. 1, содержалось 0.58 mmol/l Fe^{3+} и 0.15 mmol/l Mn^{2+} . Меньшее значение коэффициента пропускания данного образца в УФ-области обусловлено собственным поглощением MnO ($E_g \approx 4 \text{ eV}$), а в ближней ИК-области различие коэффициентов пропускания может быть связано с неточностью задания концентрации при разбавлении.

Сравнение спектров пропускания суспензий с различной степенью разбавления (рис. 2) свидетельствует о химической идентичности образцов. Оценка агрега-

тивной устойчивости была произведена при помощи кинетических измерений.

На рис. 3 показаны кинетические зависимости коэффициента пропускания для образцов с различной концентрацией Fe^{3+} , магнетита без SiO_2 и суспензии, содержащей дополнительно $0.15 \text{ mmol/l Mn}^{2+}$. Эффективность применяемой методики стабилизации можно оценить, сопоставив кинетику седиментации со случаем суспензии магнетита равной концентрации, осажденного без SiO_2 . Существование различных фракций частиц магнетита и интенсивная их агрегация обуславливают нелинейный закон изменения коэффициента пропускания, который можно наблюдать для суспензии магнетита и суспензии $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ с концентрацией $C(\text{Fe}^{3+}) = 2.32 \text{ mmol/l}$.

Аппроксимируя полученные зависимости прямыми линиями (для магнетита без SiO_2 на участке до 1000 s) и экстраполируя их до достижения $T = 100\%$, по фор-

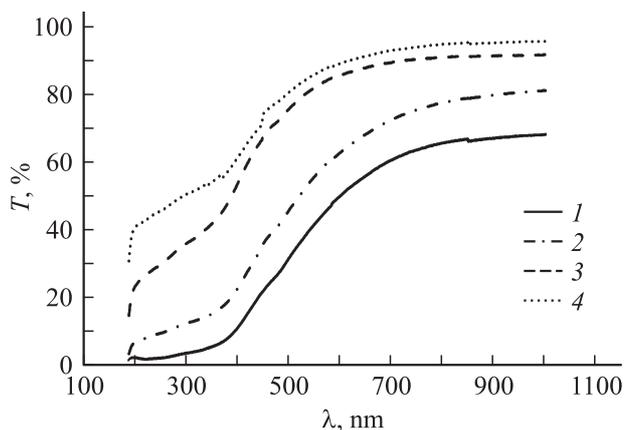


Рис. 2. Спектры пропускания суспензий с концентрацией Fe^{3+} 2.32 (1), 1.16 (2), 0.58 (3) и 0.29 mmol/l (4).

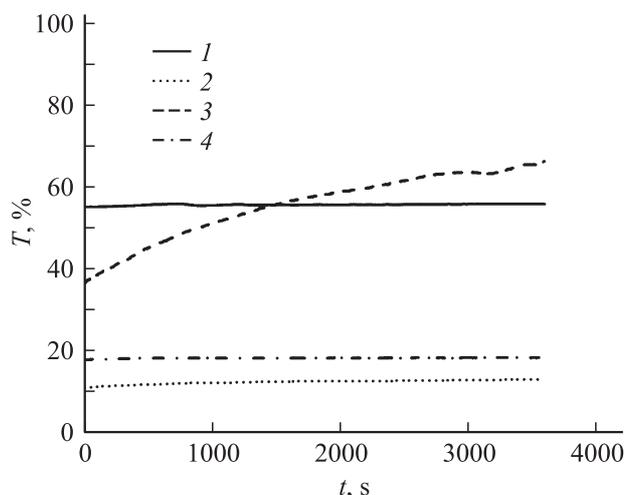


Рис. 3. Временные зависимости коэффициента пропускания на длине волны 400 nm : 1 — для суспензий с $0.58 \text{ mmol/l Fe}^{3+}$, 2 — с $2.32 \text{ mmol/l Fe}^{3+}$, 3 — с $0.58 \text{ mmol/l Fe}^{3+}$ без диоксида кремния, 4 — с добавкой $0.15 \text{ mmol/l Mn}^{2+}$.

Расчет времени седиментации t_{sed} и среднего эффективного радиуса $\langle r_{\text{eff}} \rangle$ частиц при различной концентрации суспензии

Параметр	$C(\text{Fe}^{3+}), \text{ mmol/l}$			
	0.29	0.58	1.16	2.32
$t_{\text{sed}} \text{ h}$	346	124	35	49
$\langle r_{\text{eff}} \rangle \text{ nm}$	50	83	155	131

муле (2) можно оценить средний эффективный радиус частиц, считая закон распределения частиц по размерам симметричным. Полученные значения времени седиментации и эффективного среднего радиуса приведены в таблице.

Наряду с методикой расчета скорости седиментации на основе данных оптического пропускания могут быть использованы иные приемы со схожим принципом, например спектроскопия ферромагнитного резонанса [17].

Расчет эффективного среднего радиуса для суспензии с концентрацией $C(\text{Fe}^{3+}) = 2.32 \text{ mmol/l}$ дает заниженное значение, что, по-видимому, обусловлено ограничениями линейного приближения, так как зависимость $T(t)$ в данном случае нелинейна. Можно сделать предположение, что повышение концентрации до 2.32 mmol/l приводит к значительному снижению агрегативной устойчивости. Оценка $\langle r_{\text{eff}} \rangle$ для суспензии с добавлением $0.15 \text{ mmol/l Mn}^{2+}$ дает значение 47 nm , т.е. увеличение суммарной концентрации катионов железа и марганца не приводит к снижению устойчивости. Средний радиус частиц в суспензии магнетита без диоксида кремния оценить достоверно таким путем нельзя, линейная экстраполяция кривой позволяет получить $\langle r_{\text{eff}} \rangle = 840 \text{ nm}$. Визуально данная суспензия проявляла низкую агрегативную устойчивость с полным временем седиментации несколько часов.

Измерение времен релаксации было проведено для суспензий магнетита, стабилизированных SiO_2 , с различной концентрацией, а также для суспензий Fe_3O_4 с добавлением Mn . На основании полученных значений T_2 были построены линейно аппроксимированные концентрационные зависимости скорости спин-спиновой релаксации $R_2 = 1/T_2$. Угловой коэффициент построенных прямых r_2 есть релаксационная эффективность для данного образца.

На рис. 4 приведены зависимости скорости спин-спиновой релаксации от концентрации для суспензии магнетита, стабилизированного SiO_2 , сразу после разбавления и через 24 h . Релаксационная эффективность r_2 снижается с 173 до $154 \text{ l/mmol} \cdot \text{s}$ за сутки. При этом образцы находились в магнитном поле только в процессе измерения, длительность которого составляла менее 1 min .

Поскольку в сильном магнитном поле исследуемые суспензии не обладают достаточной агрегативной устойчивостью, было сделано предположение, что наиболее существенное снижение релаксационной эффективности

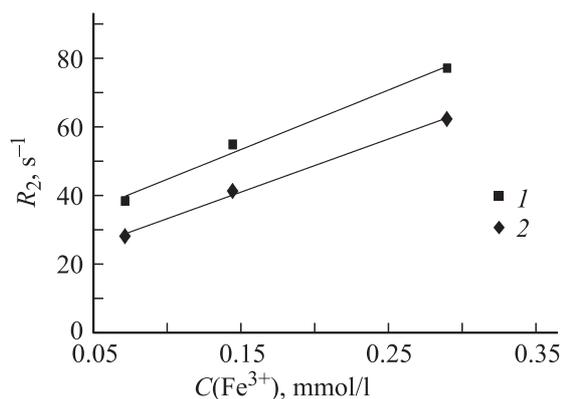


Рис. 4. Зависимости скорости спин-спиновой релаксации R_2 от концентрации Fe^{3+} в начальный момент времени (1) и через сутки хранения (2).

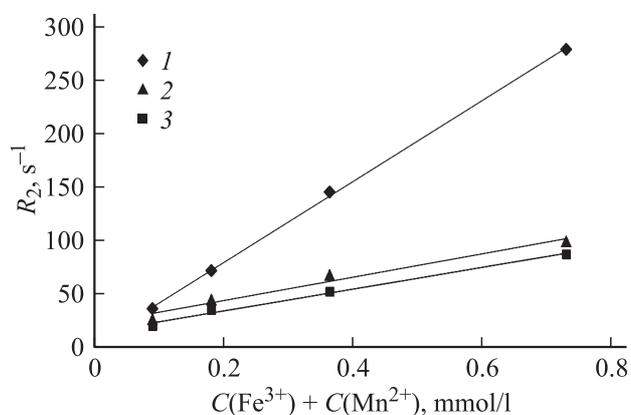


Рис. 5. Зависимости скорости спин-спиновой релаксации R_2 от суммарной концентрации Fe^{3+} и Mn^{2+} при длительности воздействия магнитного поля 0 (1), 2 (2), 10 min (3).

происходит в ходе проведения эксперимента, а вне магнитного поля агрегация более обусловлена концентрационными эффектами. Для проверки данной гипотезы измерение T_2 для суспензии с добавлением марганца проводилось многократно в течение первых 10 min после того, как пробирка помещалась в магнитное поле. На рис. 5 представлены зависимости скорости релаксации от концентрации для разной продолжительности воздействия магнитного поля.

В начальный момент времени релаксационная эффективность существенно выше, чем для суспензии без марганца, однако в течение нескольких минут релаксационная эффективность снижается до $101 \text{ l/mmole} \cdot \text{s}$. Таким образом, можно предположить, что после непродолжительного воздействия постоянного магнитного поля контрастирующие свойства суспензий (в исследуемом диапазоне концентраций) стабилизируются. Однако эта гипотеза требует проверки, так как даже при концентрациях менее 0.1 mmole/l при длительном воздействии поля магнита агрегативная устойчивость суспензий нарушалась. Поэтому в дальнейшем необходимо определить

максимальную индукцию магнитного поля, при которой сохраняется агрегативная устойчивость, в зависимости от содержания катионов Fe^{3+} .

4. Заключение

Фотометрические измерения показали, что в спектрах пропускания суспензий $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ присутствуют особенности, характерные для исходного диоксида кремния и магнетита. В УФ-области спектра при малых концентрациях наблюдается прямая пропорциональность между коэффициентом пропускания и концентрацией Fe^{3+} , т.е. поглощающих центров (Fe_3O_4).

Оценка эффективного среднего радиуса частиц по кинетике седиментации дает значение $50\text{--}150 \text{ nm}$, причем до концентрации 1.16 mmole/l зависимость $\langle r_{\text{эф}} \rangle$ от $C(\text{Fe}^{3+})$ носит линейный характер. Процесс седиментации в случае высоких концентраций и чистого магнетита, не стабилизированного SiO_2 , носит ярко выраженный нелинейный характер, что связано с интенсивной агрегацией частиц и различной скоростью седиментации для разных фракций.

Измерение времени спин-спиновой релаксации подтвердило, что вне сильного магнитного поля закон седиментации частиц в суспензиях близок к линейному, однако длительное воздействие постоянного поля ускоряет процесс агрегации. При этом значение релаксационной эффективности стабилизируется и изменяется в дальнейшем существенно медленнее. Если сравнить свойства суспензий с добавлением марганца и без него, то в начальный момент времени r_2 составляет 377 и $172 \text{ l/mmole} \cdot \text{s}$ соответственно. Однако уже через 10 min воздействия магнитного поля с индукцией 0.33 T релаксационная эффективность суспензии с добавкой марганца падает до $101 \text{ l/mmole} \cdot \text{s}$. Зависимость свойств суспензий наночастиц магнетита от напряженности постоянного магнитного поля является одним из направлений дальнейших исследований.

Таким образом, проведенные исследования показали перспективность стабилизации наночастиц магнетита методом осаждения в порах биосовместимого диоксида кремния со временем седиментации 346 h при концентрации Fe^{3+} , равной 0.29 mmole/l .

Список литературы

- [1] Р.А. Джонс, Й. Квернесс, П.А. Ринк, Т.Е. Сатон. Магнитный резонанс в медицине / Под ред. П.А. Ринка. 3-е изд. Пер. с англ. Backwell Scientific Publ., Oxford. (1995). 247 с.
- [2] Ю.В. Богачев, Я.Ю. Марченко, Б.П. Николаев. Изв. СПбГЭТУ „ЛЭТИ“, 2, 10 (1012).
- [3] П. Мэнсфилд. УФН **175**, 10, 144 (2005).
- [4] J.M.D. Coey. Magnetism and magnetic materials. Cambridge University Press, Cambridge. (2010). 633 p.
- [5] H. Markides, M. Rotherham, A.J. El Haj. J. Nanomater. **2012**, ID 614094 (2012).

- [6] С.Н. Ивичева, Ю.Ф. Каргин, Е.А. Овченков, Ю.А. Кокшаров, Г.Ю. Юрков. ФТТ **53**, 6, 1053 (2011).
- [7] C.R. Thomas, D.P. Ferris, J.-H. Lee, E. Choi, M.H. Cho, E.S. Kim, J.F. Stoddart, J.S. Shin, J. Cheon, J.I. Zink. J.Am. Chem. Soc. **132**, 31, 10 623 (2010).
- [8] J. Song, L. Wang, N. Xu, Q. Zhang. J. Mater. Sci. Technol. **26**, 9, 787 (2010).
- [9] V. Babayan, N.E. Kazantseva, R. Moučka, I. Sapurina, Yu.M. Spivak, V.A. Moshnikov. J. Magn. Magn. Mater. **324**, 2, 161 (2012).
- [10] V. Babayan, N.E. Kazantseva, I. Sapurina. Appl. Surf. Sci. **258**, 19 (2012).
- [11] А.И. Максимов, В.А. Мошников, Ю.М. Таиров, О.А. Шилова. Основы золь-гель технологии нанокмпозитов. Элмор, СПб. (2008). 254 с.
- [12] С.С. Воюцкий. Курс коллоидной химии. 2-е изд. Химия, М. (1975). 512 с.
- [13] Т. Фаррар, Э. Беккер. Импульсная и фурье-спектроскопия ЯМР. Пер. с англ. Мир, М. (1973). 166 с.
- [14] А.А. Вашман, И.С. Пронин. Ядерная магнитная релаксационная спектроскопия. Энергоатомиздат, М. (1986). 232 с.
- [15] V.S. Lelyveld, E. Brustad, F.H. Arnold, A. Jasanoff. J. Am. Chem. Soc. **133**, 4, 649 (2011).
- [16] Н.П. Фокина, М.О. Элизбарашвили. ФТТ **47**, 3, 498 (2005).
- [17] И.В. Алексашкин, В.Н. Бержанский, С.Н. Полулях, М.В. Турищев. ФТТ **46**, 8, 1446 (2004).