

Магнитная керамика на основе гидроксилapatита, модифицированная частицами гексагонального феррита типа M , для медицинских применений

© Н.В. Ткаченко¹, Л.П. Ольховик¹, А.С. Камзин²

¹ Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Харьков, Украина

² Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: kamzin@mail.ioffe.ru

(Поступила в Редакцию 24 января 2011 г.)

Разработана и исследована магнитная биокерамика на основе гидроксилapatита $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ и частиц гексагонального (бариевого или кальциевого) феррита типа M , обладающая высокой биоактивностью и магнитными характеристиками, позволяющими обеспечить проведение гипертермического лечения онкологических новообразований. Определены фазовый состав, микроструктура и магнитные свойства синтезированной биокерамики. Показано, что полученный биоматериал состоит из биосовместимой матрицы, имеющей структуру апатита, в которую внедрены частицы гексагонального феррита. При этом магнитные параметры синтезированной керамики существенно выше, чем у используемых в медицине биостеклокерамик, модифицированных оксидами железа, что указывает на перспективность и эффективность использования созданной керамики для медицинских целей.

Таким образом, создан новый класс магнитной биокерамики, объединяющей гидроксилapatит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, обладающий высокими свойствами по биосовместимости и биоактивности, и частицы гексагонального феррита типа M , обладающие высокими магнитными характеристиками. Такие материалы необходимы для биомедицинских применений.

Работа выполнена в рамках Международного российско-украинского проекта (2009–2010 гг.) при поддержке Фонда фундаментальных исследований МОН Украины (договор Ф 28/248-09) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 09-02-90447).

1. Введение

Магнитные оксиды железа (магнетит, гематит, маггемит) используются в биомедицине для повышения контрастности магниторезонансного изображения [1,2]. Другие важные и перспективные применения магнетиков — адресная доставка лекарственных препаратов на клеточном уровне, генераторы тепла при гипертермическом лечении раковых опухолей, восстановление костной ткани, детоксикация биологических жидкостей, сепарация клеток и прочее. Требования, предъявляемые к магнитным материалам, предназначенным для различных медико-биологических технологий, весьма разнообразны, но основными являются биологическая совместимость и соответствующие магнитные характеристики.

Для достижения биологической совместимости магнитные частицы покрывались биосовместимыми веществами, например биоорганическими полимерами. Новым решением в создании магнитных материалов для биомедицинского применения было внедрение магнитных частиц в биостекла или биостеклокерамику [3,4]. Такие биоматериалы весьма перспективны для использования при гипертермическом лечении раковых опухолей. При наложении переменного магнитного поля ферритовые частицы генерируют тепло, которое при достижении локальной температуры 42–45°C уничтожает клетки опухоли, не влияя при этом на здоровые

клетки [3]. Тепловой эффект зависит от магнитных свойств частиц, размеров частиц, величины и частоты магнитного поля, а также от силы охлаждающего потока крови в месте имплантации. Нагрев магнитных частиц может осуществляться за счет следующих механизмов: гистерезисных потерь на перемагничивание, релаксации (неелевские потери) и вихревых токов, ферримагнитного резонанса [4,5]. В связи с тем, что размер частиц, используемых для гипертермии, слишком мал, частоты для получения достаточного вихревого тока слишком низкие. Поскольку ферритовые частицы по электрическим свойствам относятся к полупроводникам, вклад в нагрев за счет вихревых токов незначителен. Вклад в нагрев за счет ферримагнитного резонанса также невелик. Поэтому при гипертермическом лечении основную роль при выделении тепла играют два типа потерь: гистерезисные и релаксационные. Оба типа имеют немонотонные зависимости от размера частиц. Таким образом, существует оптимальный размер частиц, при котором вклады от этих двух механизмов значительно различаются. Он определяется узким переходным диапазоном к суперпарамагнитному поведению. При подходе к критическому значению со стороны больших размеров остаточная намагниченность и коэрцитивная сила увеличиваются, повышая при этом магнитную энергию частиц, а значит, и потери на гистерезис. Ниже критического размера остаточная намагниченность и ко-

эрцитивная сила резко падают. В этом диапазоне основными являются релаксационные потери [4]. Причем при критических размерах частиц они значительные (по величине такие, как и гистерезисные), но ограничены узким диапазоном размеров. С уменьшением размеров частиц ниже критического релаксационные потери резко уменьшаются, что ограничивает применение их для гипертермии.

В связи с этим актуальным является поиск методов оптимизации химического состава ферритов различных структурных типов, охватывающих как нано-, так и микроразмерный диапазоны частиц. Ранее был создан ряд ферритмагнитных биостекел на основе $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaF}_2$, $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$, $\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$, $\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5$ [1–3,6,7], в матрицы которых внедрены частицы Fe_3O_4 . Также разработана биокерамика с более высокой способностью генерации тепла на базе $\text{CaO}-\text{SiO}_2$ с наполнением частицами феррита-шпинели ZnFe_2O_4 и $\text{SiO}_2\text{20}(\text{CaO},\text{P}_2\text{O}_5)\text{15Na}_2\text{O}$ частицами твердых растворов $\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_{2.6}\text{O}_4$ [3,6–10]. Поиск новых биосовместимых материалов привел к синтезу керамики на основе фосфатов кальция (гидроксилатапата — $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА) с различного рода замещениями в катионной и анионной подрешетках, β -трикальцийфосфата (β -ТКФ), а также двухфазной системы ГА/ β -ТКФ) и апатит-волластонитной стеклокерамики — $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaF}_2$ [6]. Отменная биосовместимость и биоактивность этих материалов обусловлена их химическим и структурным родством с минеральной составляющей кости [1,6,11,12]. Кроме того, эти материалы обладают удовлетворительными механическими свойствами [6]. По биосовместимости искусственный гидроксилатапит не уступает биологическому, получаемому из натуральных материалов [13].

Таким образом, опубликовано множество работ по исследованию биомангнитных материалов для медицины. Тем не менее для нужд биомедицины требуются новые биомангнитные материалы, обладающие максимальной биосовместимостью и биоактивностью, а также лучшими магнитными характеристиками. Важным является также многофункциональность биомангнетиков, что позволило бы использовать их в разных биомедицинских приложениях.

В настоящей работе представлены результаты разработки и исследований новой многофункциональной биокерамики, синтезированной на основе гидроксилатапата, в матрицу которого были внедрены микрочастицы гексагонального феррита, имеющего лучшие, чем у оксидов железа и шпинелей, магнитные характеристики. Предполагается, что нагрев такой биокерамики в переменном поле будет осуществляться путем потерь на перемагничивание.

2. Методика экспериментов

Магнитная биокерамика синтезировалась в два этапа. На первом получались частицы гексагонального феррита

пластинчатой формы по специальной технологии [14–16] и порошок гидроксилатапата ГА [11]. На втором этапе проводилось высокотемпературное спекание таблеток, спрессованных из смеси (взятых в определенных пропорциях) порошка гидроксилатапата и магнитной компоненты, а именно частиц бариевого ($\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$) или кальциевого ($(\text{CaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3)_{97} \cdot (\text{La}_2\text{O}_3)_3$) гексагонального феррита типа М. Для помола шихты использовалась шаровая мельница. Ферритизация шихты осуществлялась в высокотемпературной печи типа СУОЛ-1200.

Для систематических исследований качества полученной магнитной биокерамики были использованы различные методы. Исследования фазового состава и структуры синтезированных материалов проводились с помощью рентгеновского дифрактометра Simens D500 на Cu K_α -излучении, мессбауэровской спектроскопии и электронной микроскопии. Мессбауэровские спектры получены в геометрии пропускания через образец гамма-излучения от мессбауэровского источника Co^{57} в матрице родия, движущегося с ускорением „треугольной“ формы. Спектроскопические исследования в инфракрасной (ИК) области $4000-400\text{ cm}^{-1}$ проводились с использованием спектрометра BIORAD FTS 175. Исследования микроструктуры и элементный анализ проводились с помощью сканирующего электронного микроскопа SEM LEO Gemini 1530. Магнитные характеристики (параметры петли гистерезиса, намагниченность насыщения, остаточная намагниченность и коэрцитивная сила) измерялись с использованием вибрационного магнитометра.

3. Синтез и исследования микрокристаллических ферритовых порошков

Для получения магнитной компоненты в виде изолированных однодоменных пластинчатых частиц шестигранной формы использовался модифицированный метод осаждения из расплава [14–16]. В соответствии с данным методом к смеси ферритообразующих компонентов ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, BaCO_3 или $\text{CaCO}_3 + \text{La}_2\text{O}_3$) добавлялся водно-растворимый флюс в соотношении флюс/феррит (wt.%) — 30/70.

Обеспечение химической однородности и требуемой дисперсионности шихты ($d \sim 1\ \mu\text{m}$) достигалось дополнительной обработкой $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ в импульсном магнитном поле. Эта технологическая процедура предотвратила обычное комкование частиц шихты при достаточно длительном (6h) режиме помола в шаровой мельнице. Процесс ферритизации проводился в высокотемпературной печи типа СУОЛ-1200 в атмосферной среде при $1000-1100^\circ\text{C}$ (1–2 h). Отделение частиц от флюсовой матрицы осуществлялось многократной отмывкой частиц подогретой до 80°C дистиллированной водой при постоянном перемешивании. Варьируя соотношение флюс/феррит, среду и длительность помола шихты,

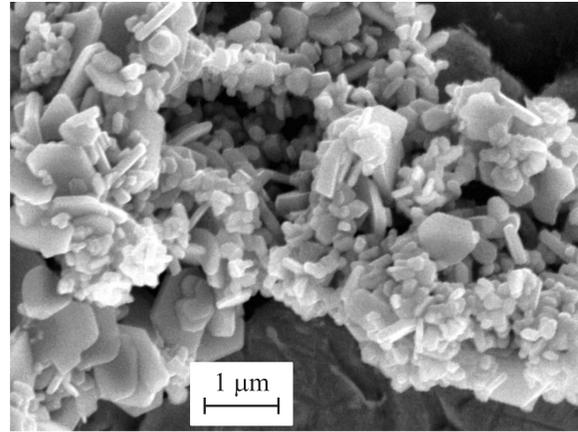
Таблица 1. Химический состав феррита, технологические и магнитные параметры порошковых материалов при 300 К

№	Состав феррита	$T, ^\circ\text{C}$	Длительность синтеза, h	Примесь $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, wt. %	$\sigma_s \pm 2, \text{G} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$H_C \pm 50, \text{Oe}$
1	$\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$	1000	1	0	62	4200
2	$(\text{CaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3)_{97} \cdot (\text{La}_2\text{O}_3)_3$	900	1	3	56	4600

можно задавать достаточно воспроизводимый результат по дисперсности ферритового порошка от $\langle d \rangle = 0.25$ до $0.7 \mu\text{m}$.

Полученные порошковые образцы гексагональных ферритов $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ и $(\text{CaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3)_{97} \cdot (\text{La}_2\text{O}_3)_3$ были аттестованы с помощью рентгеновского фазового анализа, мессбауэровской спектроскопии и электронной микроскопии по следующим показателям: однофазность по составу порошка в целом и соответствие линейных размеров частиц критерию однодоменности ($d \leq 1.42 \mu\text{m}$) [17].

На рис. 1 приведен экспериментальный мессбауэровский спектр (МС) микрокристаллического порошка $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$, полученный при комнатной температуре. Математическая обработка экспериментальных МС проведена с использованием программы, описанной в [18]. Анализ данных математической обработки показал, что МС порошка $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ представляет собой типичный спектр гексаферрита типа M (см. [19] и ссылки там) и состоит из набора зеемановских секстиплетов, возникающих из-за поглощения гамма-квантов изотопами (Fe^{57}) ионов железа, находящимися в различных кристаллографических позициях. Величины параметров сверхтонких взаимодействий (СТВ), рассчитанные из МС порошка $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ (эффективные магнитные поля, квадрупольные расщепления, изомерные химические

**Рис. 2.** Электронно-микроскопический снимок пластинчатых частиц гексагональной формы.

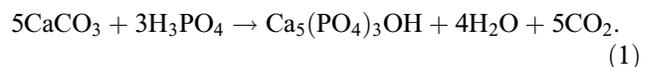
сдвиги), совпадают со значениями параметров СТВ для гексаферрита типа M [19]. Интенсивности линий МС (рис. 1) в секстиплетах соотносятся как 3:2:1:1:2:3, что характерно для порошковых образцов. На МС отсутствуют какие-либо дополнительные линии, указывающие на присутствие в образце другой фазы.

На рис. 2 показаны снимки отдельных частиц кальциевого гексаферрита, подтверждающие соответствие их кристаллической структуры пространственной группе $R\bar{6}_3/mmc$ гексагонального кристалла.

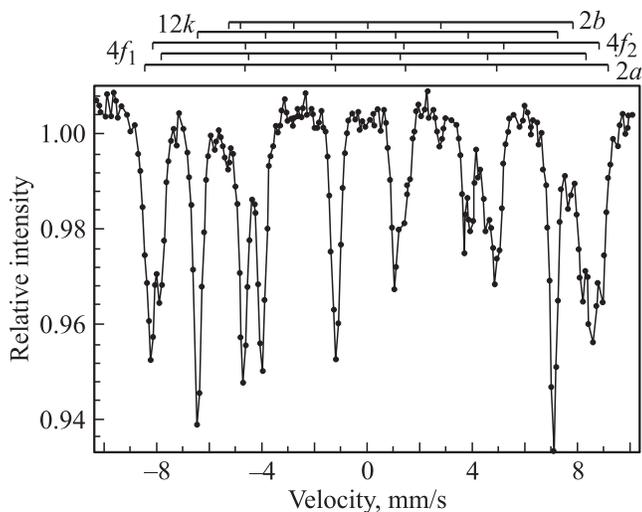
В табл. 1 приведены конкретные технологические параметры (температура и длительность ферритизации), средний диаметр частиц $\langle d \rangle$, удельная намагниченность насыщения σ_s и коэрцитивная сила H_C , полученная из предельной петли гистерезиса в поле $H = 20 \text{ kOe}$.

4. Синтез и исследования биоактивной компоненты и композитной керамики

Гидроксилapatитный порошок синтезировался по стандартной методике в соответствии с химической реакцией



При стехиометрическом соотношении между карбонатом кальция и ортофосфорной кислотой (молярное отношение $\text{Ca}/\text{P} = 1.67$) из полученного высушенного

**Рис. 1.** Мессбауэровский спектр высокодисперсного порошка гексагонального феррита при 300 К. $2a$, $2b$, $12k$, $4f_1$ и $4f_2$ — положения линий поглощения ионами железа Fe^{3+} , локализованными в соответствующих кристаллографических неэквивалентных позициях.

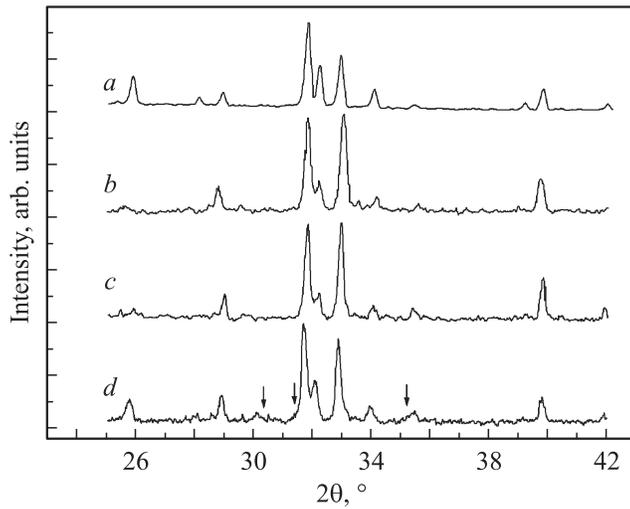


Рис. 3. Дифрактограммы композитной керамики с содержанием магнитного наполнителя в виде частиц $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ 0 (*a*), 5 (*b*), 10 (*c*), 20 wt.% (*d*). Стрелками отмечены линии феррита бария согласно стандарта ASTM.

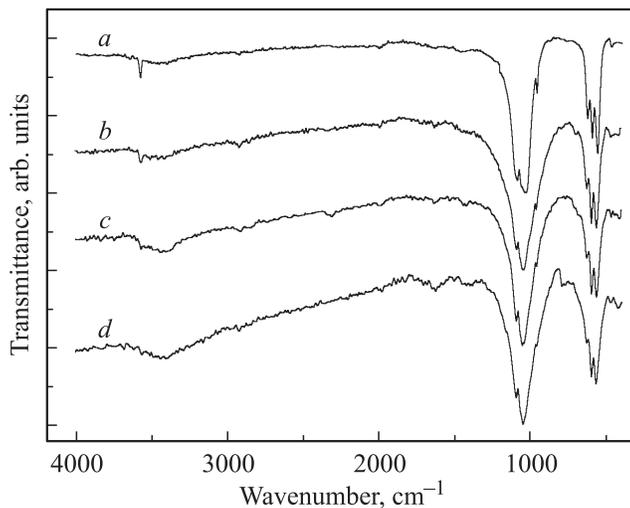


Рис. 4. Инфракрасные спектры композитной керамики с содержанием магнитного наполнителя в виде частиц $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ 0 (*a*), 5 (*b*), 10 (*c*), 20 wt.% (*d*).

и затем отожженного при температуре 860°C осадка образуется ГА. Композитная керамика готовилась следующим образом: из смеси порошков ГА и гексагонального феррита в соотношении 20:1, 10:1 и 5:1 прессовались образцы, которые затем спекались при температуре 1200°C во влажной атмосфере, создаваемой продувкой паров воды через объем печи.

На рис. 3 приведены дифрактограммы композитной керамики с различной концентрацией магнитного наполнителя. Видно, что по мере увеличения концентрации вплоть до 20 wt.% на фоне максимумов основной фазы появляются отражения (показаны стрелками), отвечающие ферриту. Таким образом, композит представляет собой двухфазную систему ГА — $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$.

Исследования полученной керамики в ИК-области спектра проводились с использованием образцов, запрессованных в KBr. Результаты ИК-спектроскопии представлены на рис. 4. На спектрах (рис. 4) хорошо видны полосы поглощения, связанные с OH^- и PO_4^{3-} группами, характерными для ГА фазы. Эти данные подтверждают факт сохранения кристаллической структуры ГА. Незначительное уменьшение интенсивности полос группы OH^- при увеличении концентрации магнитных добавок является доказательством того, что в процессе спекания частично происходит твердофазная реакция между ферритом бария и ГА. Возможно, в процессе этой реакции OH^- группы гидросилапатита замещаются ионами кислорода O^{2-} , которые освобождаются при частичном изменении химического состава на границе раздела двух фаз (ГА—феррит). Подтверждением этому служат данные о микроструктуре композитной керамики и элементного состава областей, в которых сосредоточены частицы феррита и зерна гидросилапатита (рис. 5 и 6). Так, на рис. 5 область *a* соответствует сосредоточению магнитных частиц, а область *b* — гидросилапатитной матрице. Однако такие химические процессы на границе раздела двух фаз не приводят к существенным изменениям состава матрицы. Частицы бариевого феррита (рис. 6, *a*) внедряются в матрицу гидросилапатита, представленную на рис. 6, *b*, и образуют высокоинтегрированную композитную керамику, показанную на рис. 6, *c*. При этом компоненты

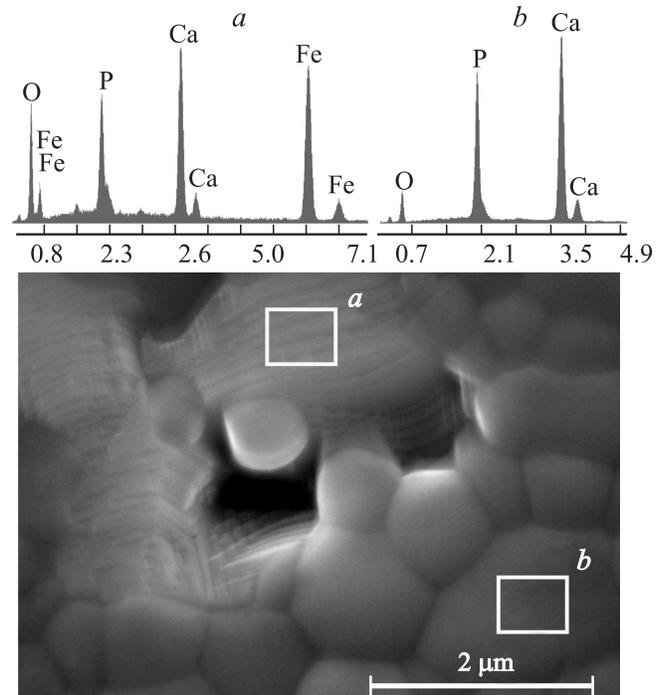


Рис. 5. Микроструктура композитной керамики с добавками 5 wt.% $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ и элементный состав областей, в которых сосредоточены частицы феррита (*a*) и зерна гидросилапатита (*b*). Числа в верхней части — значения энергии облучающих электронов в keV.

композитной керамики существенно не изменяют свою первоначальную форму.

Результаты измерений магнитных характеристик композитной керамики приведены в табл. 2. Параметры петли гистерезиса полученной керамики с добавкой (например, 20 wt.%) гексагонального феррита бария, а именно намагниченность насыщения, остаточная намагниченность и коэрцитивная сила, составляют соответственно $\sim 15 \text{ G} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, $\sim 6.5 \text{ G} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, 350 Ое. Эти величины не уступают значениям, приведенным в литературе для магнитной стеклокерамики [3–5,20].

Магнитные характеристики синтезированной керамики вполне достаточны для создания (при наложении внешнего переменного магнитного поля) термического

Таблица 2. Намагниченность насыщения σ_s , остаточная намагниченность σ_r и коэрцитивная сила H_C ферритового порошка и композитной керамики при 300 К

Номер образца	Состав	$\sigma_s \pm 2$, $\text{G} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$\sigma_r \pm 2$, $\text{G} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$H_C \pm 50$, Ое
1	$\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ (наполнитель)	62.0	35.0	4000
2	ГА + 5 wt.% наполнителя	0.5	0.2	60
3	ГА + 10 wt.% наполнителя	3.7	1.2	230
4	ГА + 20 wt.% наполнителя	12.5	5.5	500

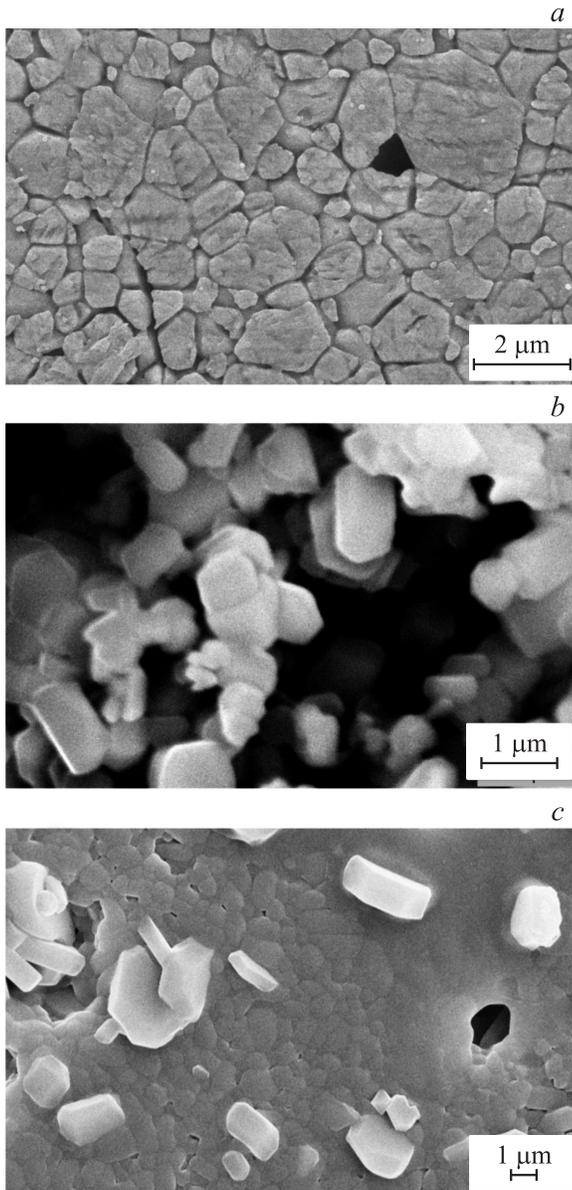


Рис. 6. Электронно-микроскопические снимки микроструктуры ГА-керамики (a), частиц бариевого феррита (b) и композитной керамики (c).

эффекта, необходимого для разрушения патологических образований при гипертермическом лечении.

5. Заключение

В результате проведенных исследований создана магнитная биокерамика, представляющая собой двухфазный композит на основе гидроксилapatита, в матрицу которого внедрены магнитные частицы гексагонального феррита типа *M*. Показано, что значительная концентрация магнитного наполнителя существенно не повлияла на фазовый состав биоактивной матрицы ГА как на структурном, так и на молекулярном уровне; следовательно, созданная керамика сохранила высокие биоактивные свойства ГА. Полученная биокерамика является перспективной для использования в биомедицине. Так, магнитные частицы могут выступать в качестве термозерен при наложении внешнего переменного магнитного поля и тем самым создавать гипертермический эффект в костном дефекте.

Таким образом, создан новый класс магнитной биокерамики, объединяющей гидроксилapatит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, обладающий отличными биосовместимыми и биоактивными свойствами, и частицы гексагонального феррита типа *M*, обладающие высокими магнитными характеристиками.

Список литературы

- [1] S.V. Dorozhkin. J. Mater. Sci. **44**, 2343 (2009).
- [2] D.L.J. Thorek, A.K. Chen, J. Czupryna, A. Tsourkas. Annals Biomed. Eng. **34**, 1, 23 (2006).
- [3] R.K. Singh, A. Srinivasan. J. Magn. Magn. Mater. **323**, 330 (2011).
- [4] R. Hergt, W. Andră, C. d'Ambly, I. Hilger, W. Kaiser, U. Richter, H. Schmidt. IEEE Trans. Magn. **34**, 3745 (1998).
- [5] A.G. Roca, R. Costo, A.F. Rebolledo, S. Veintemillas-Verdaguer, P. Tartaj, T. Gonzalez-Carreno, M.P. Morales, C.J. Serna. J. Phys. D: Appl. Phys. **42**, 224 002 (2009).
- [6] R.K. Singh, A. Srinivasan. Ceramic. Inter. **36**, 283 (2010).

- [7] E. Ruiz-Hernandez, M.C. Serrano, D. Arcos, M. Vallet-Regi. *J. Biomed Mater. Res.* **79A**, 533 (2006).
- [8] Z.Z. Zuman, M.V. Tkachenko, L.P. Olkhovik. *Int. Conf. „Functional materials“*. Partenit, Crimea, Ukraine (2007). P. 503.
- [9] Л.П. Ольховик, З.И. Сизова, Н.В. Ткаченко, В.О. Шейн, П.С. Калинин, Е.Н. Хацько, Е.Я. Левитин, А.А. Коваль. *ФНТ* **36**, 3, 297 (2010).
- [10] Л.П. Ольховик, Н.В. Ткаченко, А.С. Камзин. *Изв. РАН. Сер. физ.* **175**, 2, 428 (2011).
- [11] Z. Zuman, I. Ivanov, D. Rochmistrov, V. Glushko, N. Tkachenko, S. Kijko. *J. Biomed. Mater. Res.* **54**, 256 (2001).
- [12] Z. Zuman, V. Glushko, V. Filippenko, V. Radchenko, V. Mezentsev. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **15**, 551 (2004).
- [13] P. Gupta, H.S. Paschalis, E.P. Roschger. *J. Mater. Chem.* **14**, 2115 (2004).
- [14] Л.П. Ольховик, Н.М. Борисова, М.В. Ткаченко, К.О. Мокуль, С.В. Блажевич, Т.Г. Кузьмичева, С.В. Черников, А.С. Камзин. Способ получения ультратонких пластинчатых частиц гексагональных феритов. Патент 54514 Украина. Заявка № U 2010 06455 от 27.05.2010; опубл. 10.11.10, Бюл. № 21.
- [15] Л.П. Ольховик, Н.В. Ткаченко, З.З. Зиман, С.В. Блажевич, Т.Г. Кузьмичева, С.В. Черников, А.С. Казьмин. Способ получения высокодисперсного порошка кальцийсодержащего гексагонального феррита. Патент 48345 Украина. МПК G01B 49/00, B22F 9/16, H01F 1/12. № u 2009 10633; заявл. 21.10.09; опубл. 10.03.10, Бюл. № 5.
- [16] Л.П. Ольховик, Н.М. Борисова, З.В. Голубенко, З.И. Сизова, А.С. Камзин. *Письма в ЖТФ* **36**, 16, 12 (2010).
- [17] M. Kawashita, M. Tanaka, T. Kokubo, Y. Inoue, T. Yao, S. Hamada, T. Shinjo. *Biomater.* **26**, 2231 (2005).
- [18] В.С. Русаков. *Изв. РАН. Сер. физ.* **63**, 7, 1389 (1999).
- [19] А.С. Камзин, Л.П. Ольховик, В.Л. Розенбаум. *ЖЭТФ* **111**, 4, 1426 (1997).
- [20] Th. Leventouri, A.C. Kis, J.R. Thompson, I.M. Anderson. *Biomater.* **26**, 4924 (2005).