

12,05

Синтез и свойства гибридных частиц гидроксиапатит–феррит (Fe_3O_4) для гипертермических применений

© Н.В. Ткаченко¹, 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 8 сентября 2015 г.)

Гибридные керамики, состоящие из гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и феррита (Fe_3O_4), синтезированы с использованием двухступенчатой процедуры. На первом этапе синтезировались частицы феррита Fe_3O_4 методом соосаждения и гидроксиапатита. На втором этапе (путем тщательного перемешивания полученных порошков карбонизированного гидроксилатапатита и феррита Fe_3O_4 , взятых в определенных соотношениях, прессования в таблетки и отжига в атмосфере углекислого газа в течение 30 min при температуре 1200°C) синтезирована магнитная гибридная биокерамика гидроксиапатит–феррит. Свойства компонентов и гибридных частиц исследованы с помощью рентгеновской дифракции, сканирующей электронной микроскопии, электронной микроскопии на просвет и мессбауэровской спектроскопии. Намагниченность насыщения гибридной композитной керамики, содержащей 20 wt.% Fe_3O_4 составляла 12 emu/g. Гибридная керамика гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) — феррит Fe_3O_4 , перспективная для магнитотранспорта и гипертермического лечения, синтезирована и исследована впервые.

1. Введение

Ферритовые частицы, в том числе магнетит (Fe_3O_4) и его окись — маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), используются для различных, в частности биомедицинских, приложений: в качестве сред для биосенсоров [1], в магнитно-резонансной томографии [2,3], для иммуноферментного анализа [4], а также в качестве магнитных носителей для доставки лекарственных средств [5] и гипертермии [6].

Гипертермия привлекает значительное внимание как метод лечения злокачественных образований. Гипертермия с использованием магнитных частиц (МЧ) (магнитная гипертермия) была предложена в 1950-х годах [7] и по настоящее время находится в стадии разработки [8]. Техника гипертермии основана на том, что пораженные клетки убиваются при повышении температуры до 43°C в области их образований [9]. Для осуществления такой процедуры в область опухоли доставляются магнитные частицы, которые при приложении внешнего переменного магнитного поля [10] в результате гистерезисных или релаксационных потерь нагреваются до требуемых температур, что приводит к нагреванию ткани, в которой находятся эти МЧ [11]. Однако магнитные материалы, как правило, токсичны для живых организмов. Поэтому магнитные частицы должны быть инкапсулированы в биосовместимые материалы во время или после процесса синтеза для предотвращения изменений от исходного состояния, формирования больших агрегатов и биодеградации при взаимодействии с биологической системой. Такими биосовместимыми покрытиями являются, например, диоксид кремния [12], инертные металлы Ag и Au [13], полимеры, диоксид титана, керамический гидроксиапатит [14,15].

Гидроксиапатит (ГАП) (химическая формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) является одним из биологически активных материалов, который может соединяться с костной тканью [14,15], потому что по химическому составу ГАП подобен неорганической составляющей кости. В настоящее время ГАП привлекает большое внимание из-за перспективности использования для гипертермического лечения раковых заболеваний [16]. Были предложены методы синтеза магнитного биосовместимого композита с использованием ГАП и магнитных наполнителей, например ферритов-шпинелей [17,18], металлического железа [19], гексагональных ферритов [20].

Для биомедицинских приложений *in vivo* магнитные наночастицы должны быть нетоксичными и неиммуногенными и иметь достаточно малые размеры, чтобы оставаться в обращении после инъекции и проходить через капиллярную систему органов и тканей, избегая эмболии сосудов. Они также должны обладать высокой намагниченностью, чтобы их движением в крови можно было управлять с помощью магнитного поля и доставлять их к месту патологической ткани [21]. Разработка методов получения МЧ является наиболее важной проблемой, поскольку от способа синтеза зависят форма и размер наночастиц, распределение по размерам, морфология поверхности частиц, доля структурных дефектов или примесей в частице, распределение этих дефектов внутри частицы, и все это определяет магнитные свойства и магнитное поведение частиц [13,20,22]. В связи с развитием технологий получения наноразмерных частиц возможности их применения для биомедицины существенно расширились, так как частицы размерами менее 100 nm обладают большой высокоэффективной

площадь поверхности, низкими скоростями седиментации, лучшей диффузией в ткани [23] и значительно меньшими магнитными диполь-дипольными взаимодействиями. В настоящее время наиболее часто используемыми для биомедицинских приложений являются частицы оксида железа, такие как магнетит (Fe_3O_4) или его окисленная форма — маггемит ($\gamma-Fe_2O_3$). Для биомедицинских применений предпочтительно использование магнитных частиц, находящихся при комнатной температуре в суперпарамагнитном состоянии [24].

Цель нашего исследования — разработать метод синтеза гибридной керамики ГАП–феррит (магнитный наполнитель на основе Fe_3O_4) с более высокой намагниченностью, чем описанные в литературе, изучить структуру полученных гибридных керамик, а также поведение материала во внешнем переменном магнитном поле. Созданная композитная керамика должна объединять в себе биоактивные и магнитные свойства, достаточные для проведения гипертермического лечения костных злокачественных образований.

2. Синтез гибридных частиц

В качестве биоактивной составляющей был выбран карбонизированный гидроксилатапатит, известный как основной компонент неорганической составляющей кости, а в качестве магнитного компонента — наночастицы магнетита, обладающие биосовместимыми свойствами.

Карбонизированный гидроксилатапатит (КГА) был получен из кальций-фосфатного порошка, синтезированного в результате гетерогенной реакции между карбонатом кальция (Merk, analytical grade) и ортофосфорной кислотой (Merk, analytical grade) [25,26]. После созревания в течение суток осадок кальций-фосфатного порошка центрифугировался и сушился на воздухе при температуре $90^\circ C$. Для синтеза КГА полученный порошок кальцинировался при температуре $850^\circ C$ в течение одного часа в атмосфере двуокиси углерода.

Магнитный компонент, а именно частицы магнитного наполнителя (МН) на основе Fe_3O_4 , синтезировался путем осаждения из непрерывно перемешиваемых водных растворов солей $FeCl_2$ (чда) и $FeCl_3$ (чда), взятых в молярном соотношении 1 : 2 при температуре около $40^\circ C$ с последующим добавлением 25 wt.% раствора NH_4OH [27]. Образовавшийся осадок центрифугировался и промывался дистиллированной водой комнатной температуры до исчезновения щелочной реакции. Промытый осадок сушился в течение суток при $60^\circ C$.

Магнитная биокерамика синтезировалась из смеси порошков карбонизированного гидроксилатапатита и магнетита, взятых в определенных соотношениях. Порошки тщательно перемешивались, и затем в стальной пресс-форме под давлением 120 МПа готовились таблетки, которые спекались в атмосфере углекислого газа в течение 30 min при температуре $1200^\circ C$.

3. Экспериментальные методики

Структурный анализ полученных керамических образцов выполнен на дифрактометре Philips APDW40C (Германия) в интервале дифракционных углов $10 \leq 2\theta \leq 55^\circ$ с использованием CuK_α -излучения с никелевым фильтром. ИК спектры получены с помощью спектрометра BIO–RAD FFS 175 (Германия) в режиме пропускания в интервале волновых чисел $400–4000\text{ cm}^{-1}$. Морфология и микроструктура образцов изучены с помощью сканирующего электронного микроскопа ESEM Qunta 400. Магнитные измерения выполнены на вибрационном магнитометре лабораторного производства при комнатной температуре в интервале полей 0–10 kOe.

Информативным методом изучения свойств магнитных материалов является мессбауэровская спектроскопия. Для исследований магнитной структуры и фазового состояния синтезированного магнитного материала и композитной керамики была использована мессбауэровская спектроскопия на изотопе ^{57}Fe с регистрацией гамма-излучения в геометрии пропускания через исследуемый образец. Опорный сигнал в системе движения доплеровского модулятора в спектрометре имел форму треугольника для задания скорости с постоянным ускорением. Мессбауэровским источником служил ^{57}Co активностью 20 mCi в матрице родия. Скоростная шкала калибровалась с использованием фольги $\alpha-Fe$ при комнатной температуре, а для более высокой точности калибровка проводилась с помощью лазерного интерферометра. Мессбауэровские спектры исследуемых образцов были получены при комнатной температуре. Математическая обработка мессбауэровских спектров проводилась по программе [28], позволяющей определить параметры спектральных линий: положения, амплитуды и ширины линий. С использованием полученных параметров были рассчитаны величины сверхтонких взаимодействий: эффективные магнитные поля на ядрах ионов железа, квадрупольные расщепления и химические сдвиги. Также с использованием программы [28] можно обрабатывать мессбауэровские спектры релаксационного типа.

4. Результаты экспериментов и обсуждение

Рентгеновская дифрактограмма композитного образца представлена на рис. 1. Как можно видеть, в результате синтеза образовался многофазный керамический продукт, в котором кроме основных фаз (КГА и магнетита) присутствует небольшое количество Fe_2O_3 . Наличие Fe_2O_3 , возможно, связано с термическим разложением магнетита. По рентгеновским дифрактограммам невозможно точно определить, принадлежит эта фаза гематиту ($\alpha-Fe_2O_3$) или маггемиту ($\gamma-Fe_2O_3$). С помощью рентгеновских дифрактограмм, используя уравнения Шерера [29] для линий небольшой интенсивности (002),

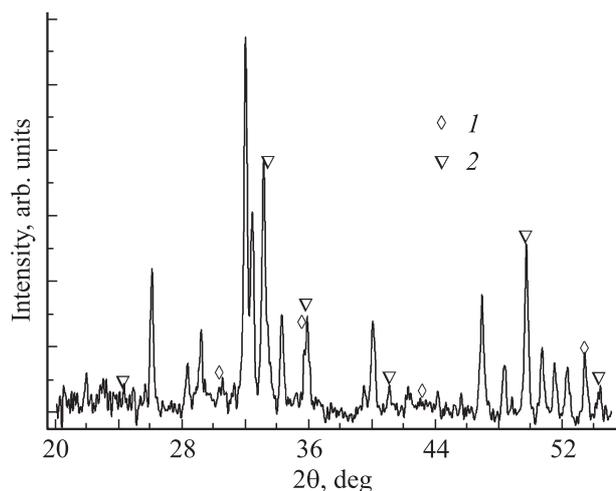


Рис. 1. Дифрактограмма композитного образца гидроксиапатит–магнитный наполнитель. 1 — линии, относящиеся к Fe_3O_4 , 2 — к Fe_2O_3 . Остальные линии относятся к ГАП.

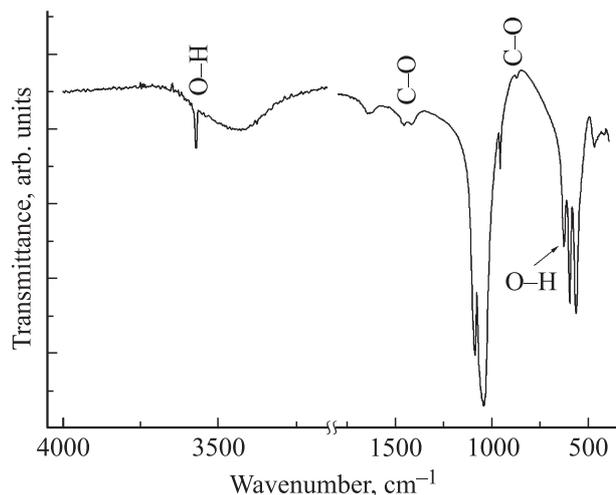


Рис. 2. ИК-спектр композитной керамики гидроксиапатит–магнитный наполнитель.

можно установить размеры кристаллитов ГАП. Расчеты показали, что размеры кристаллитов КГА, синтезированных по использованной методике, варьируются в пределах $1\ \mu\text{m}$. При повышении температуры термообработки размеры кристаллитов однофазного КГА увеличиваются.

На рис. 2 представлен ИК-спектр композитной керамики. Он является типичным для слабокарбонизированной гидроксиапатитной керамики. В нем кроме P–O-колебаний группы PO_4^{3-} ($962\ \text{cm}^{-1}$ (ν_1), 1045 и $1089\ \text{cm}^{-1}$ (ν_3), а также 603 и $568\ \text{cm}^{-1}$ (ν_4)) наблюдаются полосы пропускания при 3572 и $632\ \text{cm}^{-1}$, отвечающие соответственно растягивающим и изгибным колебаниям иона OH^- . О наличии в структуре карбонатных групп свидетельствуют характерные для CO_3^{2-} полосы в интервалах 1400 – $1600\ \text{cm}^{-1}$ (ν_3 , область растягивающих асимметричных колебаний C–O)

и 870 – $880\ \text{cm}^{-1}$ (ν_2 , область изгибных внеплоскостных колебаний C–O) [30–32].

На рис. 3 представлены примеры снимков синтезированного биокомпозита, полученных с помощью электронного микроскопа. На основании данных энергодисперсионного анализа отдельных участков биокерамики, приведенных на вставках к рис. 3, можно утверждать, что наблюдаемые зерна относятся к фазе гидроксиапатита (вставка *a*), а область между зернами или, скорее всего, прикрепленная к зернам составляющая — к магнитной фазе (вставка *b*). Отсюда следует, что полученная биокерамика является многофазной.

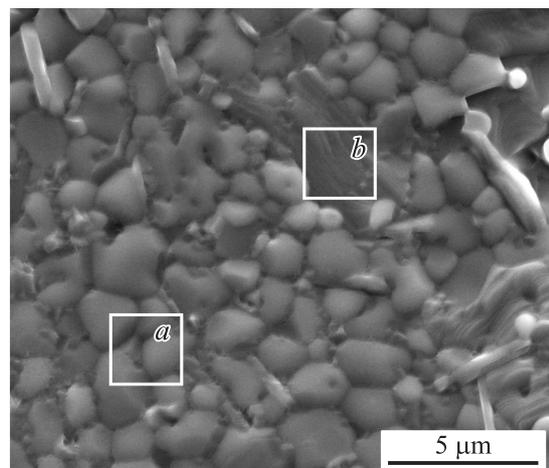
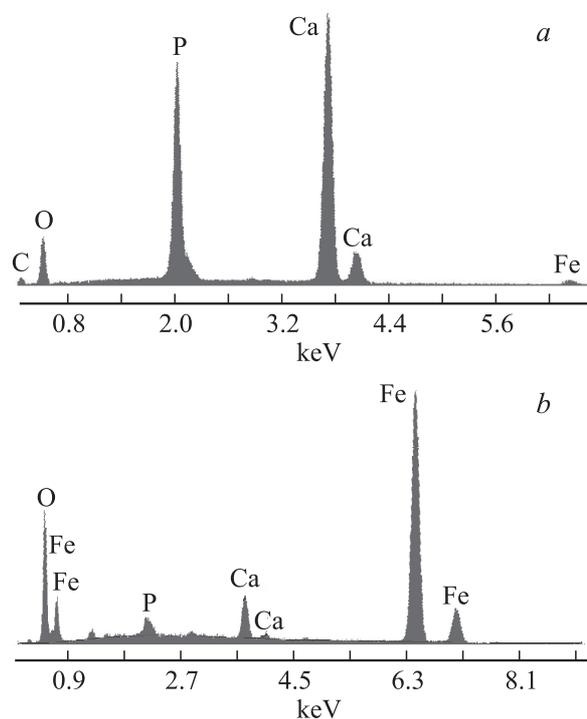


Рис. 3. Полученные с помощью электронного микроскопа снимки композитной керамики гидроксиапатит–магнитный наполнитель и энергодисперсионный анализ кристаллита в гидроксиапатитной фазе (вставка *a*) и межзеренной составляющей в магнитной фазе (вставка *b*).

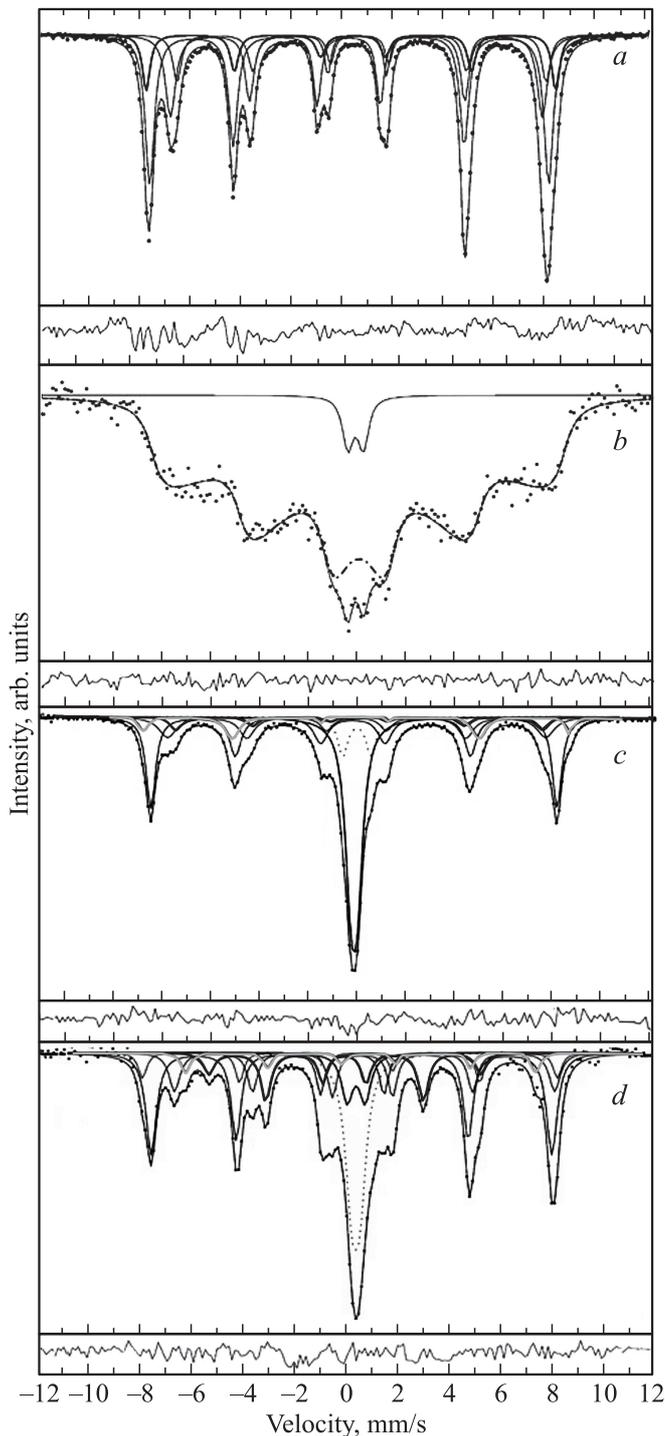


Рис. 4. Экспериментальные мессбауэровские спектры (*a* — макрокристаллов магнитного наполнителя, *b* — магнитного наполнителя, синтезированного в виде нанокристаллического порошка и используемого для синтеза композитной керамики), а также спектры керамики гидроксиапатит–магнитный наполнитель с разной концентрацией последнего (*c* — КГА + 10 wt.% МН, *d* — КГА + 20 wt.% МН). Под каждым спектром показана разность между экспериментальным и модельным спектрами.

На рис. 4 показаны примеры экспериментальных мессбауэровских спектров макрокристаллических кристаллитов МН (рис. 4, *a*), синтезированных нанокристаллитов МН, используемых для синтеза биомгнитных композитов (рис. 4, *b*), а также спектры полученных магнитных биологически совместимых композитов КГА + МН с разной концентрацией используемого МН (рис. 4, *c* и *d*). Как видно из рис. 4, *a*, мессбауэровский спектр синтезированного макрокристаллического порошка МН состоит из разрешенных линий зеемановских секстиплетов. Анализ спектров макрокристаллитов МН (рис. 4, *a*) с использованием программы [28] показал, что они хорошо описываются четырьмя зеемановскими секстиплетами. Три из них принадлежат ионам Fe, расположенным в различных положениях кристаллической решетки магнетита (Fe_3O_4). Это также подтверждается совпадением параметров сверхтонких взаимодействий (СТВ) для данных секстиплетов с параметрами СТВ, приведенными для Fe_3O_4 в литературе (см., например, работы [33,34] и ссылки в них). Рассчитанные из экспериментальных спектров макрокристаллов магнитного наполнителя (рис. 4, *a*) ширины линий, параметры СТВ и процентное соотношение площадей секстиплетов для установленных фаз представлены в табл. 1. Величины изомерных сдвигов рассчитаны по отношению к $\alpha\text{-Fe}$. Параметры СТВ, для четвертого секстиплета соответствуют параметрам СТВ для $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, опубликованным, например, в [35] (см. также ссылки там). С использованием метода вычитания и удаления из экспериментальных спектров линий зеемановского расщепления в области „нуля“ скоростей было установлено, что дополнительные линии в области нуля скоростей, указывающие на присутствие парамагнитной фазы, отсутствуют. Таким образом, использованный в качестве МН порошок состоит из двух фаз, а именно, Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Следует отметить, что на рентгенограммах синтезированных биоконпозитов также наблюдаются линии, принадлежащие этим двум соединениям: Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

Полученный при комнатной температуре мессбауэровский спектр нанокристаллического порошка, используемого при синтезе биомгнитных композитов в качестве магнитного наполнителя, представлен на рис. 4, *b*. Как видно, спектр частиц МН имеет очень необычную форму магнитной сверхтонкой структуры в виде перевернутого пятиступенчатого пьедестала, аналогичного наблюдаемому в [36]. Можно утверждать, что в отсутствие поля спектры имеют коллапсирующий вид, типичный для суперпарамагнетика.

Для объяснения спектра (рис. 4, *b*) следует подчеркнуть, что при превышении определенной температуры в наноразмерных кристаллитах феррита возникают спонтанные тепловые флуктуации магнитных моментов, аналогичные наблюдаемым в случае парамагнитных атомов, и такое поведение наночастиц называется суперпарамагнитным [37]. При этом известно [37], что вид мессбауэровского спектра зависит от времени перемагничивания (или времени релаксации τ) в образце в срав-

Таблица 1. Параметры сверхтонких взаимодействий, полученные при математической обработке экспериментальных мессбауэровских спектров образцов карбонизированный гидроксипатит—магнитный наполнитель (КГА—МН)

	IS, mm/s	QS, mm/s	H_{eff} , Т	S , %
Образец микро-МН				
Фаза γ -Fe ₂ O ₃	0.436 ± 0.004	0.079 ± 0.006	50.328 ± 0.027	14.61
Фаза Fe ₃ O ₄	0.318 ± 0.001	0.019 ± 0.002	49.026 ± 0.015	45.45
	0.626 ± 0.003	0.030 ± 0.007	45.694 ± 0.013	25.53
	0.777 ± 0.007	0.075 ± 0.014	45.359 ± 0.028	14.41
Образец нано-МН				
Дублет	0.362 ± 0.030	0.285 ± 0.020	0	4.6 ± 3.2
Фаза Fe ₃ O ₄	0.294 ± 0.002	0.028 ± 0.004	48.080 ± 0.016	95.4 ± 3.2
	0.646 ± 0.003	0.147 ± 0.005	44.976 ± 0.022	
	0.452 ± 0.003	0.241 ± 0.006	42.523 ± 0.027	
Образец КГА + 10 wt.% МН				
Дублет	-0.105 ± 0.099	1.161 ± 0.205	0	7.2
Дублет	-0.222 ± 0.023	0.270 ± 0.080	0	30.9
Фаза γ -Fe ₂ O ₃	-0.117 ± 0.129	0.038 ± 0.255	54.324 ± 1.331	8.7
Фаза Fe ₃ O ₄	-0.249 ± 0.074	0.040 ± 0.147	51.709 ± 0.248	31.6
	-0.122 ± 0.360	0.010 ± 0.421	48.139 ± 5.169	15.7
	0.013 ± 0.725	0.000 ± 0.825	46.789 ± 3.810	5.7
Образец КГА + 20 wt.% МН				
Дублет	0.507 ± 0.010	0.319 ± 0.012	0	21.34
Дублет	0.636 ± 0.026	0.549 ± 0.033	0	6.90
Фаза γ -Fe ₂ O ₃	0.467 ± 0.016	0.380 ± 0.033	50.488 ± 0.131	7.92
Фаза Fe ₃ O ₄	0.355 ± 0.005	0.026 ± 0.012	48.771 ± 0.045	30.06
	0.813 ± 0.015	-0.080 ± 0.026	46.263 ± 0.143	15.95
	0.867 ± 0.021	0.326 ± 0.042	42.593 ± 0.150	5.03
Fe	0.081 ± 0.016	0.024 ± 0.033	33.147 ± 0.112	12.79

Примечание. IS — изомерный химический сдвиг, OS — квадрупольное расщепление H_{eff} — эффективное магнитное поле, S — содержание компоненты в образце.

нении со временем ларморовской прецессии τ_L ядерного магнитного момента, составляющим $\tau_L \approx 10^{-8} - 10^{-9}$ s для мессбауэровской спектроскопии на изотопе ^{57}Fe . Следовательно, вид спектра с широкими линиями при комнатной температуре на мессбауэровском спектре на рис. 4, *b* объясняется тем, что времена релаксации в исследуемых частицах $\tau < \tau_L$. Полное разрушение магнитных сверхтонких полей при температурах намного ниже точки Кюри наблюдается в очень мелких магнитных частицах. Наиболее адекватным физическим подходом для описания таких преобразований спектров является модель многоуровневой релаксации (MLRM) [38–40], основанная на квантово-механическом описании однодоменной частицы. Математический анализ спектра (табл. 1) проведен по программе [28]. Полученный расчетный спектр показан сплошной линией на рис. 4, *b*. Этот спектр соответствует оптимальным параметрам изомерного сдвига $IS = 0.462 \pm 0.022$ mm/s и квадрупольного расщепления $QS = -0.018 \pm 0.020$ mm/s. Дополнительный дублет можно объяснить присутствием доли частиц, находящихся в парамагнитном состоянии. Следует отметить, что форма экспериментального спектра в первую очередь вызвана малостью двух ключевых

параметров: относительного разброса частиц по размерам, который указывает на высокое качество исходного МН, и скорости диффузии, что обусловлено слабым взаимодействием между наночастицами.

Для устранения влияния суперпарамагнитной релаксации и определения механически индуцированного перераспределения катионов в наноразмерных измельченных магнетиках необходимы низкотемпературные мессбауэровские измерения при больших внешних магнитных полях [37]. На экспериментальных спектрах (здесь не показаны), полученных при приложении внешнего магнитного поля, наблюдается (по сравнению со спектром, полученным в отсутствие внешнего поля) значительное преобразование сверхтонкой структуры даже в слабом поле $H = 0.3$ kOe, что является дополнительным подтверждением суперпарамагнитного состояния магнитного наполнителя. Более подробное объяснение этих спектров требует обобщения ферромагнитной модели в зависимости от температуры и внешнего магнитного поля, что будет осуществлено в последующих исследованиях. Такое поведение МН аналогично действию внешнего поля, индуцирующего магнитное упорядочение в области точки Кюри, ранее наблюдавшееся

Таблица 2. Средний размер частиц магнетита, намагниченности насыщения, параметры петли гистерезиса композитной керамики, остаточная намагниченность, коэрцитивная сила и потеря магнитной фазы, возникающая в процессе синтеза композитной керамики

Средний размер частиц магнетита, nm	Намагниченность насыщения, emu/g			Остаточная намагниченность композитной керамики, emu/g	Коэрцитивная сила композитной керамики, Oe	Потеря магнитной фазы, %
	Исходный порошок магнетита	Исходный композитный порошок	Композитная керамика			
15	92	18.4	12.0	3.0	77	34.7

в объемном ферромагнетике [41]. Следует отметить, что методы анализа мессбауэровских спектров наночастиц в слабом магнитном поле в трехуровневой модели при многоуровневой релаксации, описанные в [38–40], существенно расширяют возможности мессбауэровской спектроскопии для характеристики наноразмерных магнитных материалов.

Полученные при температуре 300 К мессбауэровские спектры биокомпозитов с содержанием магнитного наполнителя в КГА 10 и 20 wt.% представлены на рис. 4, *c* и *d* соответственно. Даже при визуальном сравнении мессбауэровских спектров биокомпозитов, представленных на рис. 4, *c* и *d*, со спектром макрокристаллов (рис. 4, *a*) видно, что спектральные линии для биокомпозитов совпадают с линиями макрокристаллического образца. Анализ мессбауэровских спектров биокомпозитов (рис. 4, *c* и *d*) показал, что они состоят из секстиплетов, а также присутствует дублет (табл. 1). С помощью математической обработки спектров по программе [28] было установлено, что секстиплеты соответствуют линиям, принадлежащим Fe_3O_4 и $\gamma-Fe_2O_3$. Отличие мессбауэровского спектра образца с содержанием магнитного наполнителя в КГА 20 wt.% (рис. 4, *d*) заключается в том, что в нем присутствует зеемановский секстиплет, параметры сверхтонких взаимодействий которого соответствуют параметрам Fe. Появление фазы Fe можно объяснить тем, что при высокотемпературной обработке смеси порошков МН и КГА, возможно, образуется некоторая доля фазы Fe. Присутствие дублетов в спектрах с содержанием магнитного наполнителя в КГА 10 и 20 wt.% можно объяснить присутствием некоторой доли мелких наночастиц.

В табл. 2 представлены результаты измерений параметров петли гистерезиса композитной керамики, на основании анализа которых можно утверждать, что при спекании порошка гидроксиапатита с магнитным наполнителем происходит частичная потеря исходных магнитных свойств. В частности, намагниченность насыщения уменьшается почти на 35%. Такие изменения, по видимому, связаны с частичным разложением магнетита, определяющего высокие магнитные параметры, до гематита или маггемита. Невзирая на это, магнитные характеристики биокерамики наряду с сохранением высоких биоактивных свойств остаются достаточными для создания гипертермического эффекта в месте имплантации.

При температуре 300 К намагниченность насыщения наночастиц Fe_3O_4 составляет 3.69 emu/g, что намного меньше, чем у наночастиц Fe_3O_4 размером около 70 nm, полученных гидротермальным методом без каких-либо поверхностно-активных веществ (68.7 emu/g) [35]. Наибольшее значение намагниченности, полученное при 5 К и максимальном значении внешнего поля 50 кОе, составило 17 emu/g, что примерно в 5 раз меньше значения намагниченности насыщения объемного образца маггемита (80 emu/g) [42]. Это уменьшение намагниченности насыщения объясняется разными причинами, в том числе наличием немагнитного поверхностного слоя, неколлинеарностью спиновой структуры на поверхности или даже спин-стекольным состоянием поверхности (см., например, работу [42] и ссылки в ней).

Можно предположить, что малая величина намагниченности насыщения в нашем случае, скорее всего, связана с гораздо меньшими размерами наночастиц Fe_3O_4 , неколлинеарностью магнитных моментов в поверхностном слое и наличием поверхностно-активных веществ на поверхности. В синтезированных наночастицах намагниченность насыщения и коэрцитивная сила при 10 К составляли 4.11 emu/g и 320 Oe соответственно. Тем не менее коэрцитивность при комнатной температуре незначительна, что является типичной характеристикой суперпарамагнитных материалов. Возникновение суперпарамагнетизма при комнатной температуре происходит благодаря тому, что размеры частиц Fe_3O_4 меньше одного домена.

5. Заключение

Получены частицы композита КГА–феррит с использованием двухэтапного синтеза. Первый этап заключается в синтезе ферритовых частиц путем совместного осаждения из водных растворов $FeCl_2$ и $FeCl_3$, а также карбонизированного гидроксиапатита. Феррит, как показали мессбауэровские исследования, состоит из магнетита (Fe_3O_4) и маггемита ($\gamma-Fe_2O_3$). Второй этап представляет собой синтез композитных частиц КГА–феррит посредством смешивания частиц феррита, $CaCO_3$ и H_3PO_4 и отжига при температуре 1200°C. Формирование композита ГАП–феррит подтверждается с помощью рентгеновской дифракции, анализа состава и измерения магнитных свойств. Намагниченность на-

сыщения феррита в композите ГАП–феррит была 46.4 или 48.0 emu/g при условии, что ферритовый компонент состоит из γ -Fe₂O₃ или Fe₃O₄ соответственно.

За последнее десятилетие магнитные наночастицы (МНЧ) все шире используются в области биомедицины благодаря созданию методов синтеза монодисперсных наночастиц с однородными магнитными свойствами. Эта тенденция подтверждается также увеличением количества клинических испытаний магнитных биокомпозитов. Такому развитию способствует то, что модификация некоторых параметров в процессе синтеза МНЧ позволяет управлять их размерами и магнитными свойствами. Биокомпозиты на основе МНЧ позволяют увеличить их функциональность, что повышает эффективность применения таких наночастиц. МНЧ с функцией целевой доставки препаратов продемонстрировали свое превосходство в доставке лекарственных средств и повышении качества изображения по сравнению с нефункционализированными частицами. Тем не менее для применения биокомпозитов к живым организмам необходимы дальнейшие исследования поведения МНЧ в биологических средах, а также долгосрочные исследования токсичности МНЧ при низкой их концентрации. Учитывая хорошую биосовместимость магнитных композитов и расширение их функциональности, можно предположить расширение исследований МНЧ для биомедицинских приложений в ближайшие годы.

Список литературы

- [1] P.M. Levine, P. Gong, R. Levicky, K.L. Shepard. *Biosens. Bioelectron.* **24**, 1995 (2009).
- [2] R. Weissleder, A. Bogdanov, E.A. Neuwelt, M. Papisov. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **16**, 321 (1995).
- [3] N. Lee, T. Hyeon. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 2575 (2012).
- [4] J.W. Choi, C.H. Ahn, S. Bhansali, H.T. Henderson. *Sens. Actuators B* **68**, 34 (2000).
- [5] J. Klostergaard, C.E. Seoney. *Nanomedicine* **8**, S37 (2012).
- [6] K.Y. Choi, G. Liu, S. Lee, X. Chen. *Nanoscale* **4**, 330 (2012).
- [7] R.K. Gilchrist, R. Medal, W.D. Shorey, R.C. Hanselman, J.C. Parrot, C. Taylor. *Ann. Surg.* **146**, 596 (1957).
- [8] A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, M. Johannsen, P. Wust, J. Nodobny, H. Schirra, H. Schmidt, S. Deger, S. Loening, W. Lanksch, R. Felix. *J. Magn. Magn. Mater.* **225**, 118 (2001).
- [9] R. Medal, W.D. Shorey, R.K. Gilchrist, W. Barker, R. Hanselman. *AMA Arch Surg.* **79**, 427 (1959).
- [10] R. Hiergeist, W. Andrak, N. Buske, R. Hergt, I. Hilger, U. Richter, W. Kaiser. *J. Magn. Magn. Mater.* **201**, 420 (1999).
- [11] R.E. Rosensweig. *J. Magn. Magn. Mater.* **252**, 370 (2002).
- [12] S. Dandamudi, R.B. Campbell. *Biomaterials* **28**, 4673 (2007).
- [13] W. Zheng, F. Gao, H. Gu. *J. Magn. Magn. Mater.* **288**, 403 (2005).
- [14] S.V. Dorozhkin. *Mater. Sci. Eng. C* **55**, 272 (2015).
- [15] Н.В. Ткаченко, А.С. Камзин. *ФТТ* **57**, 2, 388 (2015).
- [16] N. Roveri, M. Iafisco. *Nanotechnol. Sci. Appl.* **3**, 107 (2010).
- [17] W. Pon-On, S. Meejoo, I.-M. Tang. *Mater. Res. Bull.* **43**, 2137 (2008).
- [18] A. Inukai, N. Sakamoto, H. Aono, O. Sakurai, K. Shinozaki, H. Suzuki, N. Wakiya. *J. Magn. Magn. Mater.* **323**, 965 (2011).
- [19] W. Pon-On, S. Meejoo, I.-M. Tang. *Int. J. Nanosci.* **6**, 9 (2007).
- [20] M.V. Tkachenko, A.S. Kamzin, L.P. Ol'khovik, T.M. Tkachenko, S. Keshri. *Solid State Phenom.* **215**, 480 (2014).
- [21] D.L.J. Thorek, A. Chen, J. Czupryna, A. Tsourkas. *Ann. Biomed. Eng.* **34**, 23 (2006).
- [22] Y. Lee, J. Lee, C.J. Bae, J.G. Park, H.J. Noh, J.-H. Park, T. Hyeon. *Adv. Funct. Mater.* **15**, 3, 503 (2005).
- [23] J. Park, E. Lee, N.M. Hwang, M.S. Kang, S.C. Kim, Y. Hwang, J.G. Park, H.J. Noh, J.Y. Kim, J.H. Park, T. Hyeon. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 19 2872 (2005).
- [24] M. Mahmoudi, S. Sant, B. Wang, S. Laurent, T. Sen. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **63**, 24 (2011).
- [25] Z. Zyman, I. Ivanov, D. Rochmistrov, V. Glushko, N. Tkachenko, S. Kijko. *J. Biomed. Mater. Res.* **54**, 256 (2001).
- [26] Z.Z. Zyman, M.V. Tkachenko, D.V. Polevodin. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **19**, 2819 (2008).
- [27] Y.S. Kang, S. Risbud, J.F. Rabolt, P. Stroeve. *Chem. Mater.* **8**, 2209 (1996).
- [28] M.E. Matsnev, V.S. Rusakov. *AIP Conf. Proc.* **1489**, 178 (2012).
- [29] N.Y. Mostafa. *Mater. Chem. Phys.* **94**, 333 (2005).
- [30] Z. Li, M. Kawashita, N. Araki, M. Mitsumori, M. Hiraoka, M. Doi. *Mater. Sci. Eng. C* **30**, 990 (2010).
- [31] Y. Wang, F. Xu, C. Zhang, D. Lei, Y. Tang, H. Xu, Z. Zhang, H. Lu, X. Du, G.Y. Yang. *Nanomedicine* **7**, 6, 1009 (2011).
- [32] S. Parveen, R. Misra, S.K. Sahoo. *Nanomedicine* **8**, 2, 147 (2011).
- [33] J.P. Gaviria, A. Bohe, A. Pasquevich, D.M. Pasquevich. *Physica B* **389**, 198 (2007).
- [34] E. Schmidbauer, M. Keller. *J. Magn. Magn. Mater.* **297**, 107 (2006).
- [35] S. Kubuki, Y. Watanabe, K. Akiyama, M. Ristić, S. Krehula, Z. Homonnay, E. Kuzmann, T. Nichida. *AIP Conf. Proc.* **1622**, 134 (2014).
- [36] V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, S.Yu. Shishkov. *Solid State Phenom.* **190**, 455 (2012).
- [37] G.J. Long. *Mössbauer spectroscopy applied to inorganic chemistry*. Plenum Press, N.Y. (1987). V. 2. 626 p.
- [38] D.H. Jones, K.K.P. Srivastava. *Phys. Rev. B* **34**, 7542 (1986).
- [39] М.А. Чуев. *Письма в ЖЭТФ* **83**, 572 (2006).
- [40] R. Gabbasov, M. Polikarpov, V. Cherepanov, M. Chuev, I. Mischenko, A. Lomov, A. Wang, V. Panchenko. *J. Magn. Magn. Mater.* **380**, 111 (2015).
- [41] А.С. Камзин, Л.А. Григорьев. *ФТТ* **3**, 5, 1271 (1994).
- [42] M. Fardis, A.P. Douvalis, D. Tsitrouli, I. Rabias, D. Stamopoulos, Th. Kehagias, E. Karakosta, G. Dianantopoulos, T. Bakas, G. Papavassiliou. *J. Phys.: Condens. Matter.* **24**, 156 001 (2012).