

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ ФЕРРИТОВ ДЛЯ МАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Т.Н. Брусенцова¹, В.Д. Кузнецов¹, В.Н. Никифоров²

¹ Российский Химико-Технологический Университет им. Д.И. Менделеева, Москва

² Кафедра физики низких температур,
Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Введение

Для успешного применения магнитных жидкостей в качестве агента магнитной гипертермии злокачественных опухолей [1, 2, 3] требуется строго контролировать температуру пораженных тканей, чтобы избежать сворачивания белковых веществ и перегрева окружающих здоровых тканей [4]. Термометры, вводимые для этих целей в ткань, не могут в принципе обеспечить стабилизацию температуры, поскольку ткани имеют ограниченную теплопроводность. Поэтому перегревы на клеточном уровне неизбежны. Кроме того, размещение в опухоли датчиков температуры часто бывает просто невозможным. Единственным способом термостатирования опухоли на необходимом уровне является получение магнитных наночастиц с температурой Кюри (ТС) порядка 44–45°C. В этом случае тепловыделение в опухоли, содержащей магнитные наночастицы, автоматически прекращается по достижении частицей температуры, необходимой для подавления злокачественных клеток. Таким образом, отпадает необходимость введения в ткань термометров и строгого контроля мощности на электромагнитном индукторе. Создание таких жидкостей приблизило бы магнитную гипертермию к клиническим испытаниям в нашей стране.

Для понимания задачи нужно оценить порядки величин физических параметров процесса магнитной гипертермии. Пусть опухоль представляет собой шар радиуса R_T . Внутри этого шара поддерживается температура T_T (рис. 1), а температура окружающих опухоль

здоровых тканей составляет T_B . Тепловая мощность P , выделяемая в опухоли, рассеивается в теле пациента, при этом закон Фурье дает

$$P = \lambda \frac{dT}{dr} 4\pi r^2,$$

где λ – коэффициент теплопроводности тканей, а r – переменный радиус. Теперь принимая, что на расстоянии $2R_T$ температура будет равна нормальной температуре тела, можно записать

$$\int_{R_T}^{2R_T} \frac{dr}{r^2} = \frac{4\pi\lambda}{P} \int_{T_B}^{T_T} dT \quad (1)$$

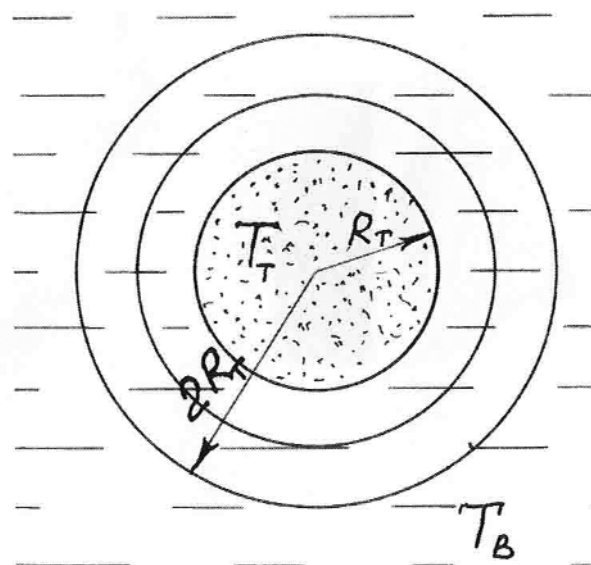


Рис. 1. Модель опухоли в среде организма

и

$$P \sim 8\pi\lambda R_T (T_T - T_B). \quad (2)$$

Принимая λ воды $\sim 0,64$ Вт/м·К, $R_T \sim 1$ см, а $T_T - T_B \sim 10$ К, получим

$$P \sim 2 \text{ Вт.}$$

Это без учета кровообращения, которое сильно увеличивает теплоотвод. Реальная мощность должна быть в несколько раз выше, примем ее равной 10 Вт.

Теперь посчитаем массу одной наночастицы, покрытой толстым слоем декстрана. Если d_p – диаметр магнетитового ядра, то его масса будет

$$m_p \sim \frac{\pi d_p^3}{6} \rho_M \sim 2,5 \cdot 10^{-21} \text{ кг.}$$

Здесь $d_p \sim 10$ нм, $\rho_M \sim 5 \cdot 10^3$ кг/м³.

Масса декстрановой оболочки будет

$$m_o \sim \frac{\pi d_o^3}{6} \rho_o \sim (2,5 \cdot 10^{-7})^3 \cdot 10^3 / 2 \sim 10^{-17} \text{ кг.}$$

Здесь $d_o \sim 250$ нм – внешний диаметр частицы, $\rho_o \sim 10^3$ кг/м³ – плотность декстрана. Видно, что масса самого ядра пренебрежимо мала по сравнению с массой оболочки.

Обычно в опухоль подопытных животных вводят магнитную жидкость в объеме, составляющем примерно 1/3 от объема самой опухоли,

$$V_{МЖ} \sim 1/3 V_T.$$

Принимая $\rho_{МЖ} \sim 1$ г/см³, получим массу магнитной жидкости $m_{МЖ} \sim 1,4$ г. Стандартная МЖ [5] имеет массовую концентрацию декстранферрита, равную 0,00284. Тогда число магнитных частиц в опухоли составит

$$N \sim \frac{m_{МЖ} C}{m_o} \sim 10^{11}.$$

При мощности 10 Вт, выделяемой в опухоль, на одну частицу получим

$$\delta P \sim 10^{-10} \text{ Вт.}$$

Тепловой баланс для отдельной частицы записывается как

$$\delta P = \lambda_p \frac{dT}{dr} 4\pi r^2, \quad (3)$$

где δP – мощность, выделяемая на одной частице, λ_p – теплопроводность ее оболочки, r – пере-

менный радиус. Интегралы запишутся как

$$\int_{R_p}^{\infty} \frac{dr}{r^2} = \frac{4\pi\lambda_p}{\delta P} \int_{T_p}^{T_T} dT. \quad (4)$$

Очевидно, что температурное поле имеет размеры намного больше размеров самой частицы, поэтому верхний предел слева берем бесконечным. T_p – температура ядра частицы, T_T – температура опухоли. После интегрирования получим

$$\Delta T = T_p - T_T \sim \frac{\delta P}{4\pi\lambda_p R_p}. \quad (5)$$

Если принять $\lambda_p \sim 0,3$ Вт/м·К (теплопроводность глицерина), $R_p \sim 5 \cdot 10^{-9}$ м, а $\delta P \sim 10^{-10}$ Вт, то разность температур составит

$$\Delta T \sim 0,05 \text{ К.}$$

Таким образом, мы приходим к очень важному выводу: температура феррочастицы практически равна температуре опухоли. Это понятно, т.к. частица, выделяющая тепло, находится в среде с очень хорошей теплопроводностью [6].

Если таким же методом оценить перепад температур внутри самой частицы, то разность температур между центром феррочастицы и ее поверхностью составит

$$\Delta T \sim \frac{\delta P}{4\pi\lambda_M R_p} \sim 10^{-3} \text{ К.} \quad (6)$$

Здесь λ_M – теплопроводность магнетита, которую можно принять равной 10 Вт/м·К. Итак, температуры ткани и частиц магнитной жидкости практически равны. Отсюда, для того, чтобы поддерживать температуру в опухоли на уровне 44–45°C, нужно иметь температуру, при которой прекращается или резко падает тепловыделение феррочастиц, тоже равную 44–45°C. Теплопередача и выравнивание температурного поля происходит очень быстро. Таким образом, задача состоит в получении наночастиц из ферромагнетика с температурой Кюри, равной 44–45°C. Только в этом случае можно гарантировать автоматическую стабилизацию температуры опухоли для ее уверенного разрушения.

Тепловыделение зависит не только от частоты и мощности на индукторе. Оно также определяется магнитными свойствами самой частицы, в частности, ее намагниченностью и магнитной анизотропией [4]. Считается, что

при температуре частицы, равной температуре Кюри, ее ферромагнитные свойства исчезают, и она превращается в обыкновенное неорганическое включение в живую ткань.

Кроме того, ферромагнитные свойства частиц не исчезают мгновенно при достижении определенной температуры, которую принято называть температурой Кюри. В магнитном поле намагниченность (а значит и тепловыделение) плавно убывает с ростом температуры [7]. При этом, чем выше поле, тем длиннее "хвост" на кривой "намагниченность–температура". Отсюда следует, что температура Кюри в данном случае должна приниматься с известной степенью условности. Например, можно считать температурой Кюри такую температуру частицы, при которой ее тепловыделение будет на уровне тепловых флуктуаций (которые в живом организме достаточно велики). Для объективности и однообразия можно за температуру Кюри принимать температуру, при которой намагниченность уменьшается в ϵ раз.

В данной работе мы пытались получить ферромагнитные наночастицы с низкой температурой Кюри путем замещения в магнетите (Fe_3O_4) двухвалентного железа двухвалентным марганцем и цинком, и части трехвалентного железа – гадолинием. Формула таких замещенных ферритов имела вид $\text{Mn}_x\text{Zn}_{1-x}[\text{Fe}_{2-y}\text{Gd}_y]\text{O}_4$. Синтезированные методом химического совместного осаждения образцы подвергались рентгенофазовому и элементному анализу. После этого снимались зависимости намагниченности от температуры.

Экспериментальная часть

Наночастицы замещенных ферритов получались методом химического совместного осаждения 8М раствором NaOH из раствора, содержащего ионы Fe^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Gd^{3+} [8].

Полученные порошки наночастиц ферритов прежде всего проверялись на однофазность. Если рентгенофазовый анализ показывал наличие только одной фазы (шпинели), то проводился элементный спектральный анализ, который давал фактическое ионное распределение в соединении, т.е. его фактическую формулу. Только после этого образец исследовался на магнитометре. Первые результаты были получены с помощью вибрационного магнитометра. Снимались кривые $M(H)$ при комнатной температуре и кривые намагниченности $M(T)$ в

диапазоне температур от комнатной до $\sim 80^\circ\text{C}$ [8]. В процессе исследований оказалось, что чувствительности и температурного диапазона вибрационного магнитометра недостаточно для детального исследования намагниченности образцов. Поэтому нами был создан специальный настольный прибор для исследования намагниченности в диапазоне температур от комнатной температуры до 120°C при намагничивающих полях от 0 до 0,1 тесла при массе образца порядка 0,1 грамма. Чувствительность по магнитному моменту пока составляет $\sim 10^{-5} \text{ А}\cdot\text{м}^2$. температура измеряется с точностью до $0,1^\circ\text{C}$. Нижний предел температуры определяется температурой комнаты. Верхний предел – возможностями электроизоляции проводов камеры. Схема прибора дана на рис. 2.

Намагничивающее поле создается катушкой 1 на латунном каркасе. Отверстие катушки $\varnothing 20$ мм заполнено теплоизоляцией 2, представляющей собой множество слоев ленты из кварцевой ткани. Бифилярный константанный нагреватель 3 мощностью 20 Вт плотно намотан на медную трубку 4, образующую измерительную камеру. Приемные катушки 5

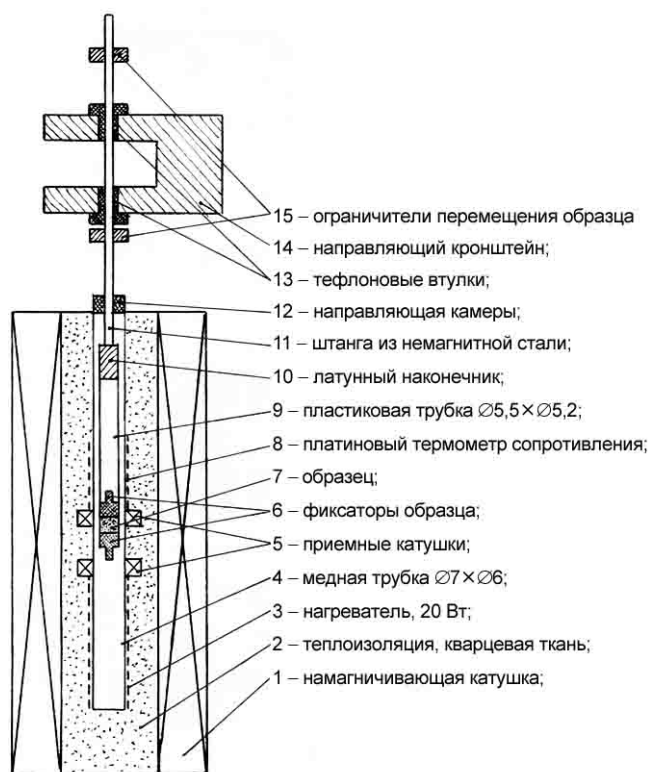


Рис. 2. Схема прибора для измерения намагниченности

размерами $\varnothing 14 \times \varnothing 8 \times 5$ мм содержат по 1500 витков медного провода $\varnothing 0,05$ мм и образуют астатическую систему с расстоянием между серединами катушек 11 мм.

Образец 7 в виде порошка или жидкости находится в пластиковой трубке между тефлоновыми фиксаторами 6. Узел образца образует симметричную систему, плотно вставленную в пластиковую трубку 9 и способную перемещаться точно из одной приемной катушки в другую.

Температура камеры измеряется платиновым термометром сопротивления 8, плотно прижатым к медной трубке. При комнатной температуре сопротивление термометра составляет 50 Ом, температурный коэффициент равен $5,65^\circ\text{C}/\text{Ом}$. Пластиковая трубка-держатель образца 9 верхней частью плотно надета на латунный наконечник 10, навинченный на штангу из немагнитной стали 11. Штанга проходит через тефлоновую направляющую камеры 12 и через две тефлоновые втулки 13 направляющего кронштейна 14. На штанге жестко закреплены два ограничителя перемещения образца 15, позволяющие быстро перемещать образец точно из одной катушки в другую.

Сигнал с приемных катушек подается в простейшем случае на баллистический гальванометр. Мы пользовались в основном стандартным микровеберметром, т.к. электронный интегратор пока находится на стадии разработки. Измерения производились следующим образом: после монтажа и взвешивания образца штанга с держателем вставлялась в камеру, и направляющий кронштейн 14 (рис. 2) устанавливался в положение, строго соответствующее двум положениям образца, точно в середине каждой из катушек. После этого измерялась температура камеры, включалось магнитное поле, и образец быстро перемещался из одной катушки в другую. При этом делался отсчет сигнала с катушек. Затем процедура повторялась с перемещением образца в обратном направлении. Отсчет не изменялся при времени перемещения в пределах 0,1–2 секунд. Таким образом, при перемещении за время $\sim 0,3$ секунды воспроизводимость была вполне удовлетворительной.

После включения нагревателя температура в камере начинала расти и через некоторое время стабилизировалась на определенном уровне, в зависимости от тока нагревателя, с точностью $0,1^\circ\text{C}$. При этой температуре сни-

мался отсчет, и потом ток нагревателя увеличивался. После стабилизации температуры опять выполняли отсчет.

Градуировка установки по магнитному моменту производилась с помощью катушки с током, совпадающей по форме с образцом. Угловой коэффициент линейной зависимости $p_m - \Phi$ принимался за калибровочную константу. Здесь p_m – магнитный момент катушки с током ($\text{А} \cdot \text{м}^2$), Φ – отсчет электронного устройства.

Похожим образом градуировался и платиновый термометр сопротивления. Вместо образца в камеру вставлялся обыкновенный ртутный термометр, и строилась прямая $R_{Pt}, \Omega - t, ^\circ\text{C}$. Угловой коэффициент служил в дальнейшем для перевода сопротивления в температуру камеры.

Кроме обыкновенных измерений при температурах от комнатной и выше для нескольких образцов были сняты зависимости намагниченности с помощью SQUID-магнетометра [9]. Масса образцов при этом составляла примерно 1 мг, намагничивающее поле – порядка 1 мТ. Диапазон температур составлял от гелиевых (4,2 К) до комнатных (~ 300 К). Снимались кривые ZFC – FC, т.е. образец охлаждался в очень слабом поле до 4,2 К, затем включалось поле и проводились измерения намагниченности при повышении температуры (ZFC). После достижения максимальной температуры измерения продолжались при охлаждении образца вплоть до температуры жидкого гелия (FC). Полученные зависимости содержали достаточно наглядную информацию о процессах намагничивания образцов.

Экспериментальные результаты

Исследовались с помощью настольного магнетометра порошки наночастиц магнетита, а также однофазных образцов наночастиц замещенных ферритов 12 различных составов. При этом трехвалентное железо частично замещалось гадолинием, а двухвалентное – полностью марганцем и цинком. Следует сразу заметить, что несмотря на существенные различия в величинах ионных радиусов, пока не обнаружено прямой корреляции между степенью замещения железа другими элементами, параметрами элементарной ячейки и даже объемом элементарной ячейки.

На рис. 3 приводится зависимость удельной намагниченности от температуры

при поле 28,3 мТл для наночастиц магнетита, а также четырех составов замещенных ферритов. Заметны независимость от температуры намагниченности магнетита и довольно резкий спад кривой замещенных ферритов. Зависимости удельной намагниченности от температуры при одном и том же поле для образцов наночастиц замещенных ферритов (в т.ч. кривая $J_{уд} - t$ для оптимального на сегодняшний

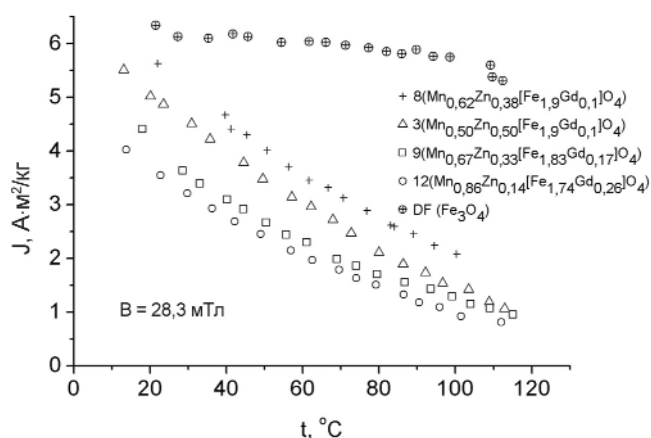


Рис. 3. Зависимость удельной намагниченности от температуры при поле 28,3 мТл для наночастиц магнетита, и четырех составов замещенных ферритов

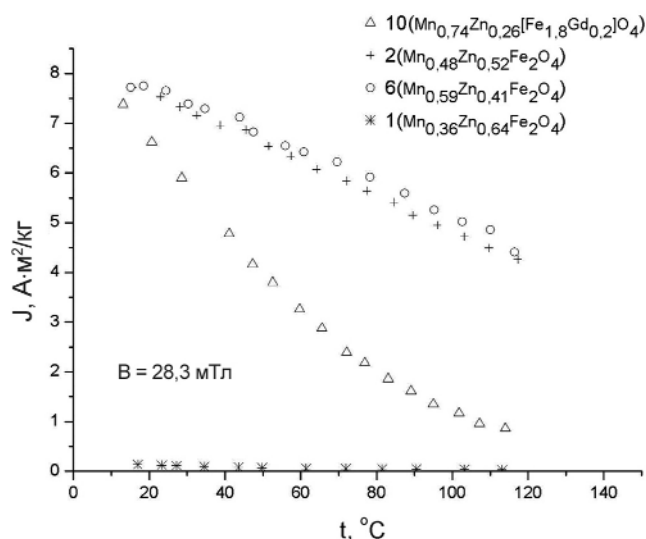


Рис. 4. Зависимости удельной намагниченности от температуры при одном и том же поле для образцов наночастиц замещенных ферритов (в т.ч. кривая $J_{уд} - t$ для оптимального на сегодняшний день состава $Mn_{0.74}Zn_{0.26}[Fe_{1.8}Gd_{0.2}]O_4$)

день состава $Mn_{0.74}Zn_{0.26}[Fe_{1.8}Gd_{0.2}]O_4$) приведены на рис. 4. Из кривых отчетливо видно, что в основном удельная намагниченность этих составов несколько выше, чем у составов, приведенных на рис. 3, за исключением образца $Mn_{0.36}Zn_{0.64}Fe_2O_4$, у которого $J_{уд}$ на два порядка ниже, чем у других замещенных ферритов. Оптимальный состав имеет ярко выраженную температурную зависимость удельной намагниченности. $J_{уд}$ обращается в 0 примерно при 140°C, если справедлива экстраполяция. Следует предварительно отметить, что для образцов с ярко выраженной температурной зависимостью $J_{уд}$ от t кривая асимптотически приближается к оси температур, не показывая резкого обращения в нуль.

Заключительная серия температурных зависимостей удельной намагниченности наночастиц замещенных ферритов приведена на рис. 5. Из графика видно, что абсолютные величины $J_{уд}$ для этих образцов примерно в два раза меньше, чем у составов на рис. 4. При этом три состава 11, 4 и 7 имеют практически одинаковые зависимости $J_{уд} - t$. Для этих соединений характерно высокое содержание гадолиния (0,2–0,28 мольных долей). Образец же 5 показывает зависимость выпуклостью вверх, характерную в данной серии для образцов с минимальным содержанием Gd.

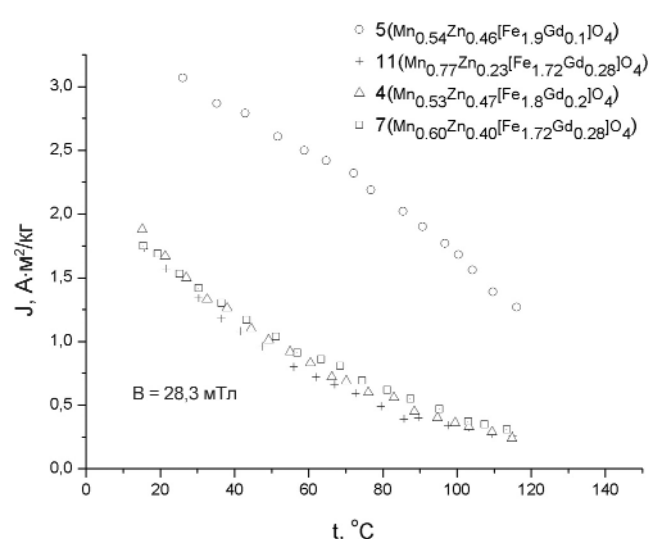


Рис. 5. Температурные зависимости удельной намагниченности наночастиц замещенных ферритов

Ни одна из 13 кривых (рис. 3, 4, 5) не показывает характерной для классических ферромагнетиков зависимости, когда кривая круто идет в нуль [7]. Причина, скорее всего, заключается в монодоменности частиц, а также в том, что поля, в которых проводились измерения, были достаточно велики.

Чтобы проверить это предположение, были сняты температурные зависимости намагниченности для наиболее перспективного образца (10). Прежде всего, была получена кривая намагниченности при 23°C (рис. 6). Была получена типичная кривая с насыщением при полях порядка 1 Тл, у которой прямой и обратный ход практически совпадают, причем некоторое уменьшение намагниченности наблюдается просто за счет небольшого нагрева образца от намагничивающей катушки. На рис. 7 дана линия намагниченности при температуре жидкого гелия. Практически это прямая. Неприведенность линии (то, что линия не начинается с нуля) вызвана смещением нулевой точки измерителя магнитного поля.

Температурные зависимости удельной намагниченности для образца 10 при различных полях приводятся на рис. 8. По оси ординат отложено отношение отсчета при данной температуре к отсчету при 20°C. Кривые мало отличаются друг от друга, хотя магнитное поле для верхней кривой превышает поле нижней кривой более чем в 15 раз. Тем не менее, видно, что в сильном поле кривая идет несколько бо-

лее полого. Однако нельзя утверждать, что здесь наблюдается эффект Смита [7].

Чтобы все-таки убедиться, что в монокристаллических или грубо порошковых ферромагнетиках существует эффект Смита, была снята температурная зависимость относительной намагниченности для монокристалла манганита $\text{La}_{0,8}\text{Sr}_{0,2}\text{MnO}_3$ (рис. 9). По оси ординат отложено отношение отсчета магнитометра при данной температуре к отсчету при 20°C. Отчетливо видно, что при поле 1,42 мТ кривая

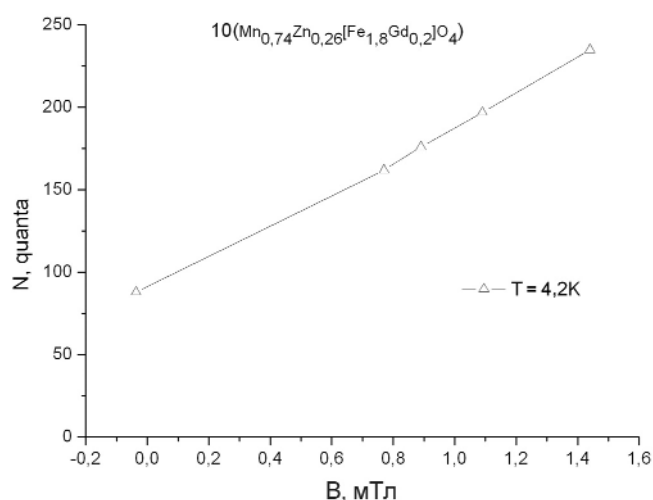


Рис. 7. Линия намагниченности образца 10 при температуре жидкого гелия

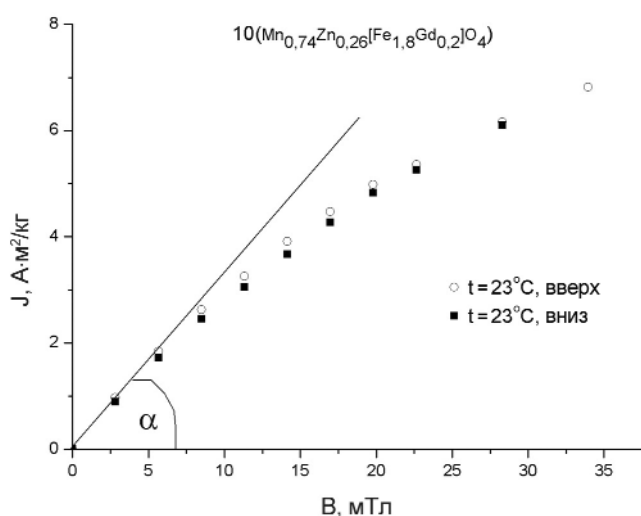


Рис. 6. Кривая намагниченности образца 10 при 23°C

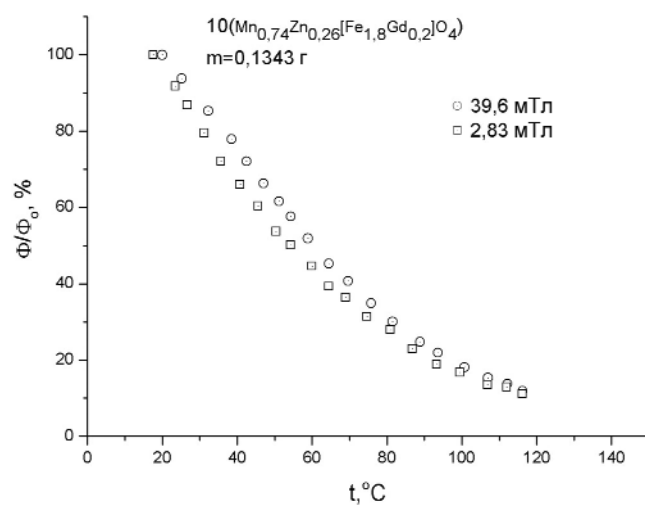


Рис. 8. Температурные зависимости удельной намагниченности образца 10 при различных полях

довольно быстро достигает нуля (при 47°C). В поле же 33,9 мТ кривая становится заметно более полой, а "хвост" намагниченности тянется почти до 90°C. Следует сразу заметить, что растягивание кривой до высоких температур не имеет практического значения, поскольку после 50°C речь идет о долях процента. Основной же спад намагниченности (в 2,72 раза) одинаков, несмотря на то, что поля отличаются почти в 25 раз. Очевидно, что для практической гипертермии такое размытие кривой не играет никакой роли.

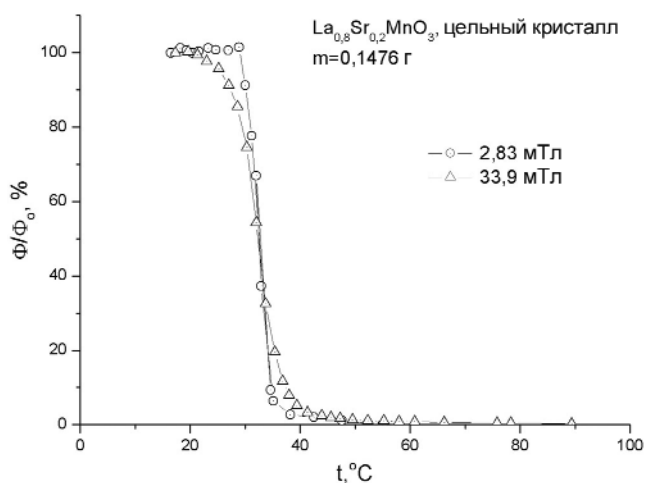


Рис. 9. Температурная зависимость относительной намагниченности для монокристалла мanganита La_{0,8}Sr_{0,2}MnO₃

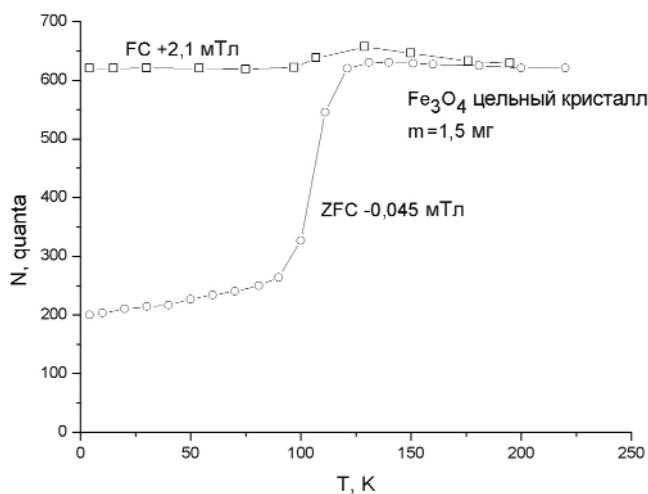


Рис. 10. Кривые намагниченности грубого порошка природного магнетита

Наиболее ярко характерные особенности магнитного поведения наночастиц замещенных ферритов проявляются в низкотемпературной области. Сначала приведем зависимости намагниченности грубого порошка природного магнетита (рис. 10), полученные на SQUID магнитометре [9]. Образец имел массу 1,5 мг. Охлаждение от комнатной до гелиевой температуры вели в поле $-0,045$ мТл, затем включали поле, равное $+2,1$ мТл и измеряли магнитный момент образца при подъеме температуры (кривая ZFC). При 220 K (-53°C) подъем температуры прекращался, и измерения выполняли при понижении температуры вплоть до гелиевой (кривая ZFC). Полученная зависимость характерна для крупнокристаллических антиферромагнетиков с температурой Нееля около 130 K. Такой же Fe₃O₄, только в виде наночастиц, покрытых слоем декстрана (декстранферрит), охлажденный до гелиевой температуры в поле $-0,024$ мТл, после включения поля $+4,75$ мТл показал существенно другую зависимость ZFC и FC (рис. 11). Довольно быстрый начальный подъем переходит в плавный максимум и дальнейшее плавное понижение вплоть до комнатных температур. При понижении температуры кривая ZFC дает почти линейный подъем. Зависимость характерна для спин-гласовых систем, с той лишь разницей, что здесь температура стеклования оказывается почти на 100 K выше, чем у классических спин-гласовых систем. Подобный ход кривых

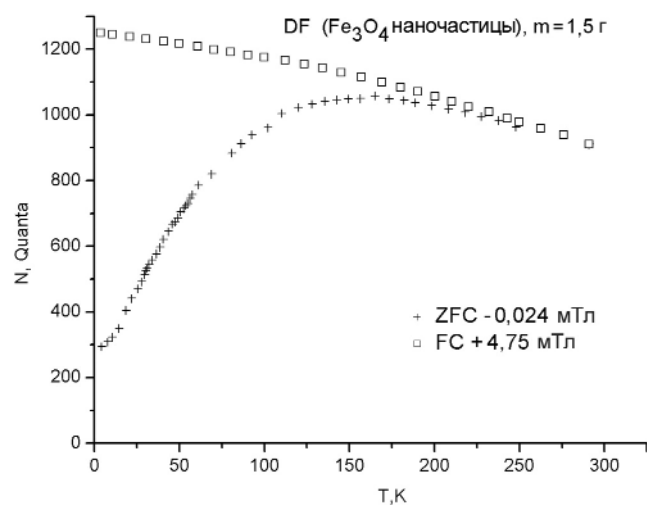


Рис. 11. Кривые намагниченности декстранферрита (наночастицы Fe₃O₄, покрытых слоем декстрана)

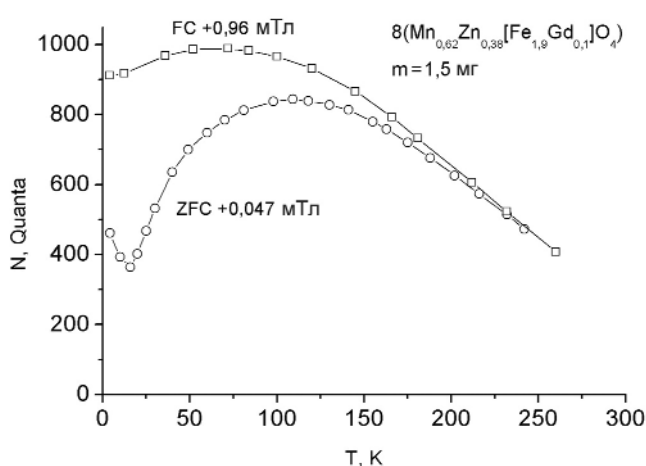


Рис. 12. Кривые намагниченности для наночастиц состава $8(\text{Mn}_{0,62}\text{Zn}_{0,38}[\text{Fe}_{1,9}\text{Gd}_{0,1}]\text{O}_4)$

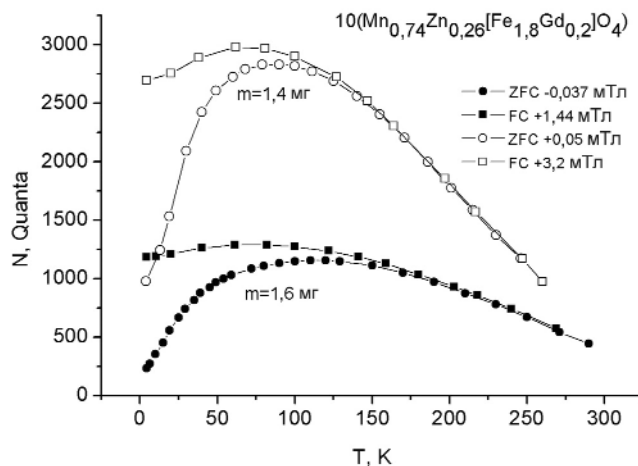


Рис. 14. Температурные зависимости образца № 10

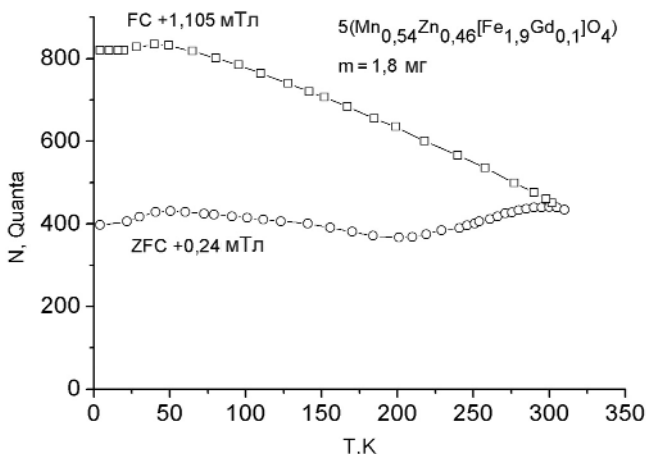


Рис. 13. Кривые намагниченности состава $5(\text{Mn}_{0,54}\text{Zn}_{0,46}[\text{Fe}_{1,9}\text{Gd}_{0,1}]\text{O}_4)$, также в виде наночастиц

ZFC-FC наблюдается и у состава $8(\text{Mn}_{0,62}\text{Zn}_{0,38}[\text{Fe}_{1,9}\text{Gd}_{0,1}]\text{O}_4)$. Экзотический минимум на кривой ZFC (рис. 12) вызван, скорее всего, примесями сильного парамагнетика. Достаточно пологий максимум опять расположен в районе 110 К. Однако близкий к этому составу $\text{Mn}_{0,54}\text{Zn}_{0,46}[\text{Fe}_{1,9}\text{Gd}_{0,1}]\text{O}_4$, также в виде наночастиц, показывает слабую температурную зависимость намагниченности (рис. 13). Кривые ZFC и FC не имеют ярко выраженных максимумов и минимумов. Отметим также, что в последнем случае поле, в котором образец охлаждался до гелиевой температуры, было в 5 раз выше, чем на рис. 12.

Это и явилось причиной столь сильного различия кривых.

Температурные зависимости наиболее удачного образца (10) приведены на рис. 14. Кривые снимались в разное время, с интервалом в полгода, но порошок, из которого приготавливался образец, был тем же самым.

Ход кривых имеет много общего. Однако положения максимумов на кривых ZFC отличаются почти на 20 К. При этом образец, охлажденный в более высоком поле, показал максимум при 90 К, в то время как охлаждение почти в нулевом поле ($-0,037$ мТл) дало максимум при 110 К. Это говорит о том, что здесь имеет место определенное взаимодействие между наночастицами. Это взаимодействие сильно зависит от предистории образца, т.е. от того, в каком поле он охлаждался.

Обсуждение результатов

Если предположить, что ансамбль наночастиц ведет себя как суперпарамагнетик, то можно оценить магнитный момент отдельной частицы. Для достаточно высоких температур и слабых магнитных полей имеем закон Кюри:

$$J = \frac{n p_m^2 B}{3kT}. \quad (7)$$

Здесь J – намагниченность (А/м), p_m – магнитный момент частицы (А/м²), B – поле (Т), T – температура (К), k – постоянная Больцмана и n (1/м³) – физическая концентрация.

Если удельная намагниченность $J_{уд} = \frac{J}{\rho}$, где ρ – плотность материала, то

$$J_{уд} = \frac{n p_m^2 B}{\rho 3kT} \quad (8)$$

или

$$p_m = \sqrt{\frac{\rho 3kT J_{уд}}{nB}}. \quad (9)$$

Если V – объем образца, а его масса $m_{обр}$, то

$$\rho = \frac{m_{обр}}{V},$$

и концентрация

$$n = \frac{m_{обр}}{m_p V},$$

где m_p – масса одной наночастицы. Тогда

$$\frac{\rho}{n} = m_p.$$

Теперь магнитный момент одной наночастицы

$$p_m = \sqrt{3kT m_p tg\alpha}, \quad (10)$$

где $tg\alpha$ – угловой коэффициент на зависимости $J_{уд} - B$. Для наиболее удачного образца $Mn_{0,74}Zn_{0,26}[Fe_{1,8}Gd_{0,2}]O_4$ (рис. 6) $tg\alpha = 340 \text{ A} \cdot \text{м}^2 / \text{кг} \cdot \text{Т}$. Подставляя в эту формулу $m_p \sim 2,5 \cdot 10^{-21} \text{ кг}$, $T = 296 \text{ К}$, получим

$$p_m \sim 1,1 \cdot 10^4 \mu_B,$$

т.е. одиннадцать тысяч магнетонов Бора. Принимая молекулярную массу этого состава $M = 254 \text{ г/моль}$, на одну формульную единицу получим

$$N' = \frac{m_p}{M} N_A \sim 5,9 \cdot 10^3$$

или

$$p_m \sim \frac{p_m'}{N'} \sim 1,86 \mu_B.$$

Если принять магнитные моменты ионов, входящих в решетку шпинели, равными:

$$Gd^{+3} - 8,0 \mu_B$$

$$Mn^{+2} - 5,9 \mu_B$$

$$Fe^{+3} - 2,2 \mu_B,$$

и считать, что ион марганца входит в одну магнитную подрешетку, а ионы железа и гадо-

линий – в другую, то магнитный момент на одну формульную единицу получится равным $1,19 \mu_B$. Существенное расхождение можно объяснить тем, что решетка благородной шпинели после внедрения в нее вместо ионов железа ионов марганца и гадолиния, имеющих радиусы на 20% больше, оказывается сильно напряженной. Это, по нашему мнению, и приводит к большому снижению температуры Кюри.

С несколько меньшей точностью можно оценить магнитный момент молекулы Fe_3O_4 для ансамбля наночастиц магнетита. Для него магнитный момент одной частицы

$$p_m \sim \sqrt{\frac{3kT m_p J_{уд}}{B}}. \quad (11)$$

Для $m_p \sim 2,5 \cdot 10^{-21} \text{ кг}$, $T = 293 \text{ К}$, $J_{уд} = 5,69 \text{ A} \cdot \text{м}^2 / \text{кг}$ и $B = 28,3 \text{ мТл}$ имеем

$$p_m \sim 8,42 \cdot 10^3 \mu_B$$

или на одну молекулу Fe_3O_4

$$p_m \sim 1,3 \mu_B.$$

Для этих грубых оценок можно утверждать, что цифры очень похожи.

Измерения намагниченности наночастиц на SQUID – магнитометре также позволяют оценить магнитный момент наночастицы в условиях охлаждения в очень слабом поле до гелиевых температур с последующим включением намагничивающего поля и повышением температуры. Из данных, представленных на рис. 14, можно оценить магнитный момент частицы для максимума кривой (110 К). Пересчет отклика прибора в магнитный момент образца и, затем, в магнитный момент отдельной частицы дает для всего образца

$$P_m = 5,13 \cdot 10^{-6} \text{ A} \cdot \text{м}^2,$$

а для отдельной частицы

$$p_m \sim 1,7 \cdot 10^4 \mu_B.$$

На одну формульную единицу приходится

$$p_m \sim 2,88 \mu_B,$$

т.е. существенно больше, чем при комнатной температуре. При $T = 4,2 \text{ К}$ на одну молекулу получается

$$p_m \sim 0,25 \mu_B.$$

Эти цифры получены для образца (10) при поле ZFC равном $-0,037$ мТл и намагничивающем поле FC равном $+1,44$ мТл.

Если этот же образец охлаждать в более сильном поле ZFC, равном $+0,05$ мТл, а затем включить также более сильное поле FC, равное $+3,2$ мТл (рис. 14), то максимум кривой приходится уже на 85 К, а магнитный момент на формульную единицу получается равным

$$\mu_m \sim 2,87 \mu_B,$$

т.е. практически точно таким же, как и в предыдущем случае.

При $T=4,2$ К на одну формульную единицу получится

$$\mu_m \sim 0,37 \mu_B,$$

или примерно во столько же раз больше, во сколько раз возросло поле ZFC.

Таким образом, можно, по-видимому, утверждать, что ансамбль наночастиц, состоящих из магнетита, или замещенного магнетита, представляет собой суперпарамагнетик. Но, в отличие от обычного суперпарамагнетика, магнитный момент каждой частицы вызван антиферромагнитным взаимодействием внутри нее. Этим объясняются необычные температурные зависимости намагниченности этих ансамблей, а также практически полное отсутствие остаточной намагниченности, что характерно для суперпарамагнетизма.

Если отвлечься от механизмов намагниченности и вспомнить цель этой работы, то нужно признать, что пока она не достигнута: ни в одном образце мы не получили исчезновения ферромагнетизма при $44-45^\circ\text{C}$. Более того, как видно из кривых зависимости намагниченности от температуры, полного исчезновения ферромагнетизма не происходит даже при очень высоких температурах. Поэтому нужно выработать объективный критерий, по которому можно было бы оценивать эффективность гипертермического агента. Поскольку удельная эффективность поглощения энергии феррочастицей (SAR) [2, 3, 4] в конечном итоге пропорциональна квадрату намагниченности, то было бы разумно ввести критерий исчезновения ферромагнетизма как температуру, при которой намагниченность уменьшается в e раз. При этом эффективность тепловыделения должна упасть примерно на порядок. Этого должно быть достаточно чтобы не вызвать опасного перегрева живых тканей. По этому критерию мы составили таблицу.

Из таблицы можно видеть, что эффективность агента магнитной гипертермии определяется величиной намагниченности в данном поле и температурой, при которой она уменьшается в e раз. Очевидно, что ближе всего к требуемым параметрам подходит образец № 10 ($\text{Mn}_{0,74}\text{Zn}_{0,26}[\text{Fe}_{1,80}\text{Gd}_{0,20}]\text{O}_4$). У не-

Таблица

Параметры намагниченности наночастиц ферритов

№ образца	Формула	J_{37} , А·м ² /кг	t_r ($J_r=J_{37}/e$), °C
1	$\text{Mn}_{0,36}\text{Zn}_{0,64}\text{Fe}_2\text{O}_4$	0,09	110
2	$\text{Mn}_{0,49}\text{Zn}_{0,52}\text{Fe}_2\text{O}_4$	7,10	160*
3	$\text{Mn}_{0,50}\text{Zn}_{0,50}[\text{Fe}_{1,90}\text{Gd}_{0,10}]\text{O}_4$	4,10	100
4	$\text{Mn}_{0,53}\text{Zn}_{0,47}[\text{Fe}_{1,80}\text{Gd}_{0,20}]\text{O}_4$	1,24	89
5	$\text{Mn}_{0,54}\text{Zn}_{0,46}[\text{Fe}_{1,90}\text{Gd}_{0,10}]\text{O}_4$	2,88	123
6	$\text{Mn}_{0,59}\text{Zn}_{0,41}\text{Fe}_2\text{O}_4$	7,20	157*
7	$\text{Mn}_{0,60}\text{Zn}_{0,40}[\text{Fe}_{1,72}\text{Gd}_{0,28}]\text{O}_4$	1,30	93
8	$\text{Mn}_{0,62}\text{Zn}_{0,38}[\text{Fe}_{1,90}\text{Gd}_{0,10}]\text{O}_4$	4,85	110
9	$\text{Mn}_{0,67}\text{Zn}_{0,33}[\text{Fe}_{1,83}\text{Gd}_{0,17}]\text{O}_4$	3,25	105
10	$\text{Mn}_{0,74}\text{Zn}_{0,26}[\text{Fe}_{1,80}\text{Gd}_{0,20}]\text{O}_4$	5,00	82
11	$\text{Mn}_{0,77}\text{Zn}_{0,23}[\text{Fe}_{1,72}\text{Gd}_{0,28}]\text{O}_4$	1,16	87
12	$\text{Mn}_{0,86}\text{Zn}_{0,14}[\text{Fe}_{1,74}\text{Gd}_{0,26}]\text{O}_4$	2,90	95
15	Наночастицы Fe_3O_4	6,30	>200
16	Наночастицы Fe_3O_4	5,50	>200

* получены экстраполяцией,

J_{37} – удельная намагниченность при 37°C ,

t_r – температура, при которой намагниченность уменьшается в e раз

го достаточно высокая намагниченность при 37°C и довольно низкая температура релаксации t_r (82°C). По-видимому, высокая намагниченность при 37°C и быстрое ее уменьшение с температурой являются свойствами, исключаящими друг друга. Поэтому в дальнейшем на практике скорее всего придется ограничиться скромной величиной J_{37} , чтобы получить сильный спад в районе 44–45°C.

Заключение

Поиск эффективных агентов для автостабилизируемой гипертермии с помощью магнитоуправляемых наночастиц должен сопровождаться более тщательным исследованием механизмов выделения тепла внутри опухоли. Достигнутая в данном исследовании температура релаксации, равная 82°C, очевидно, не является пределом. В дальнейшем следует вести поиск замещенных ферритов с применением других редкоземельных элементов, таких как, на-пример, церий, имеющих также большие магнитные моменты, но близкие к Fe^{+3} ионные радиусы. В любом случае температура потери ферромагнетизма не должна превышать нужную температуру более чем на один – два градуса.

Список литературы

1. Jordan A., Wust P., Scholz R. et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH), Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. – NY Plenum Press, 1997, P. 569–595.
2. Jordan A., Scholz R., Wust P. et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles, J. Magn. Magn. Mater., 1999, **201**, P. 413–419.
3. Chan D.C.F. et al. Physical chemistry and in vivo tissue heating properties of colloidal magnetic iron oxides with increased power absorption rates. // In: "Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers". NY Plenum Press: 1997, P. 607–617.
4. Pankhurst Q.A., Connolly J. et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. // J. of Physics D: Applied Physics, 2003, **36**, R167–R181.
5. Brusentsov N.A., Brusentsova T.N., Filinova E.Yu. et al. Magnetic fluid thermochemotherapy of murine tumors. // J. Magn. Magn. Mater. 2005, **293**, No.1, P. 450–454.
6. Rabin Y. Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal sense? // Int. J. Hyperthermia, 2002, **18**, No.3, P. 194–202.
7. Вонсовский С.В. Магнетизм – М., 1971.
8. Brusentsova T.N., Brusentsov N.A., Kuznetsov V.D. et al. Synthesis and investigation of magnetic properties of Gd-substituted Mn-Zn ferrite nanoparticles as a potential low T_C agent for magnetic fluid hyperthermia. // J. Magn. Magn. Mater. 2005, **293**, No.1, P. 298–302.
9. Кузнецов В.Д. // Приборы и техника эксперимента 1985, № 4, С. 196.