

PACS numbers: 75.47.Lx, 75.50.Mm, 81.20.Fw, 82.70.Gg, 83.80.Kn, 87.19.xj, 87.85.jj

## **Особенности создания наноматериалов на основе модифицированных манганитов лантана–стронция для гипертермии опухолей**

С. А. Солопан, А. Г. Белоус, С. П. Осинский\*, А. И. Товстолыткин\*\*

*Институт общей и неорганической химии им. В. И. Вернадского НАН Украины,  
просп. Акад. Палладина, 32/34,  
03680, ГСП, Киев, Украина*

*\*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины,  
ул. Васильковская, 45,  
03022 Киев, Украина*

*\*\*Институт магнетизма НАН и МОНМис Украины,  
бульв. Акад. Вернадского, 36<sup>а</sup>,  
03142 Киев, Украина*

Синтезированы ферромагнитные наноразмерные частицы на основе твёрдых растворов манганита лантана–стронция золь–гель-методом. Показана возможность управления агрегатной формой частиц, которые образуются во время синтеза. На основе синтезированных наноразмерных частиц и водных растворов агарозы получены магнитные жидкости и исследованы их свойства.

Синтезовано ферромагнетні нанорозмірні частинки на основі твердих розчинів манганітів лантану–стронцію золь–гель-методом. Показано можливість керування агрегатною формою частинок, які утворюються під час синтезу. На основі синтезованих нанорозмірних частинок та водних розчинів агарози одержано магнетні рідини та досліджено їх властивості.

Ferromagnetic nanoparticles based on the solid solutions of lanthanum–strontium manganite have been synthesized by a sol–gel method. A possibility of control of the particles aggregate form during their synthesis is shown. Magnetic liquids based on the synthesized nanoparticles and water solutions of agarose are fabricated, and their properties are studied.

**Ключевые слова:** ферромагнитные материалы, золь–гель-синтез, гипертермия, магнитные жидкости, наноразмерные частицы.

*(Получено 19 октября 2010 г.)*

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальными являются исследования, направленные на синтез наночастиц для медицинского применения [1]. Органические и неорганические наночастицы находят все более широкое применение в качестве клеточных биоинжендерных конструкций, для диагностики и терапии различных заболеваний. Перспективным является использование наночастиц в онкологии, в частности, в целенаправленной доставке противоопухолевых агентов и раннем выявлении опухолевых клеток [2]. Особое значение приобретает использование наночастиц, обладающих магнитными свойствами, в гипертермии злокачественных опухолей [3–5]. Использование наноразмерных магнитных частиц, способных генерировать тепло под воздействием переменного магнитного поля (ВЧ- и СВЧ-диапазонов) значительно расширяет возможности использования гипертермии при терапии злокачественных новообразований. В то же время, существующие технические средства и наноразмерные магнитные частицы не позволяют получить желанного селективного и гомогенного нагрева опухолей, особенно, глубоко расположенных, что подчеркивает сложность проблемы и необходимость её решения для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний. Данная проблема может быть решена с помощью использования в качестве индукторов гипертермии эффективных ферромагнитных материалов, созданием которых занимаются многие лаборатории мира.

На сегодняшний день наиболее распространёнными магнитными материалами для нагрева опухолей и целевой доставки лекарств являются магнетит ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) [6, 7] и маггемит ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) [8], биосовместимость которых хорошо изучена. Тем не менее, они характеризуются высокими температурами Кюри около  $585^\circ\text{C}$  ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) и  $447^\circ\text{C}$  ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ), которые обуславливают существенные недостатки, а именно, перегрев здоровых тканей на клеточном уровне и их разрушение, ожоги кожи, неравномерное и неэффективное нагревание опухоли (до 50–60% объёма) в процессе гипертермии [9–11].

Проблема равномерного нагревания опухолей при отсутствии риска перегрева и повреждения здоровых клеток организма может быть решена с помощью новых технологий электромагнитной гипертермии, суть которой заключается в использовании в качестве индуктора гипертермии веществ с фазовым переходом в интервале температур  $42\text{--}45^\circ\text{C}$ , которые являются оптимальными для разрушения злокачественных опухолей.

Таковыми веществами являются гетерозамещённые манганиты лантана–стронция  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ , которые характеризуются структурой деформированного перовскита и ферромагнитными свойствами в диапазоне  $x = 0,2\text{--}0,3$  с температурой Кюри  $T_c = 20\text{--}70^\circ\text{C}$  [12].

Необходимо также отметить, что на сегодняшний день существует большое количество методов получения данных материалов. Одним

из перспективных методов синтеза, является золь–гель-метод, применение которого может обеспечить получение кристаллических наночастиц и понизить температуру синтеза однофазного продукта.

Поэтому целью данной работы было исследование особенностей золь–гель-синтеза, структурных и электрофизических свойств наноразмерных твёрдых растворов замещённых манганитов лантана-стронция со структурой перовскита, а также создание ферромагнитных жидкостей на основе разработанных наноматериалов и изучения их физико-химических характеристик.

## 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Образцы твёрдого раствора  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$  были синтезированы золь–гель-методом. Для золь–гель-синтеза наноразмерных частиц использовали водорастворимые соли металлов  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ . Необходимые рассчитанные мольные количества реагентов растворяли в бидистиллированной воде и добавляли к ним гелеобразующие добавки: лимонную кислоту и этиленгликоль. Последующие действия выполняли в соответствии со схемой реакции, представленной на рис. 1. Термообработку полученных порошков «прекурсоров» выполняли в интервале температур 400–1100°C в тиглях из  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в воздушной атмосфере на протяжении 2–4 часов. Для сравнения также были синтезированы контрольные образцы

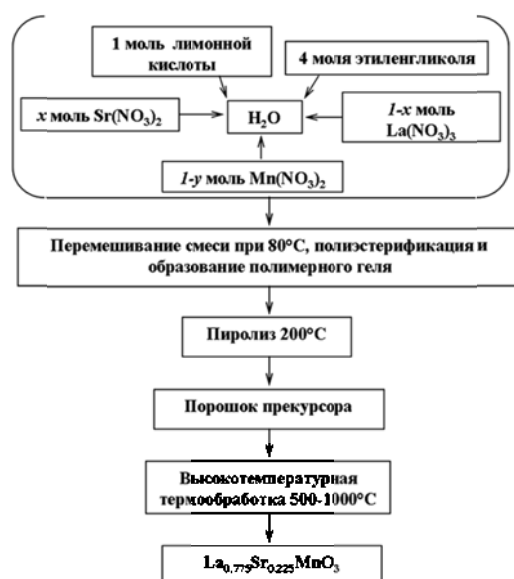


Рис. 1. Общая схема золь–гель-синтеза твёрдого раствора  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$  ( $x = 0,225$ ).

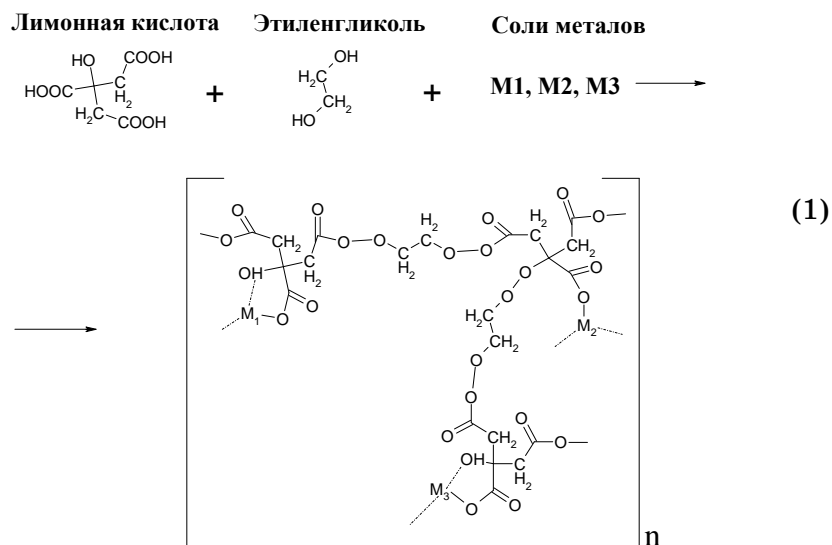
методом твердофазных реакций. Синтез образцов методом твердофазных реакций выполняли по методике, описанной в работе [13].

Рентгеновские исследования выполняли на дифрактометре ДРОН-4-07 ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение) в интервале  $2\theta=10\text{--}150^\circ$ . Намагниченность измеряли на вибрационном магнитометре LDJ-9500 в области комнатных температур. Электрическое сопротивление образцов измеряли четырехзондовым методом в температурном интервале  $(-196\text{--}+80)^\circ\text{C}$ . Методом магнетронного напыления наносили серебряные контакты. Магнитосопротивление ( $MR$ ) измеряли в магнитных полях до 1,5 Тл и вычисляли по формуле:  $MR=(R_0-R_B)/R_0\cdot 100\%$ , где  $R_0$  — электрическое сопротивление в нулевом поле,  $R_B$  — электрическое сопротивление в поле с индукцией  $B$ .

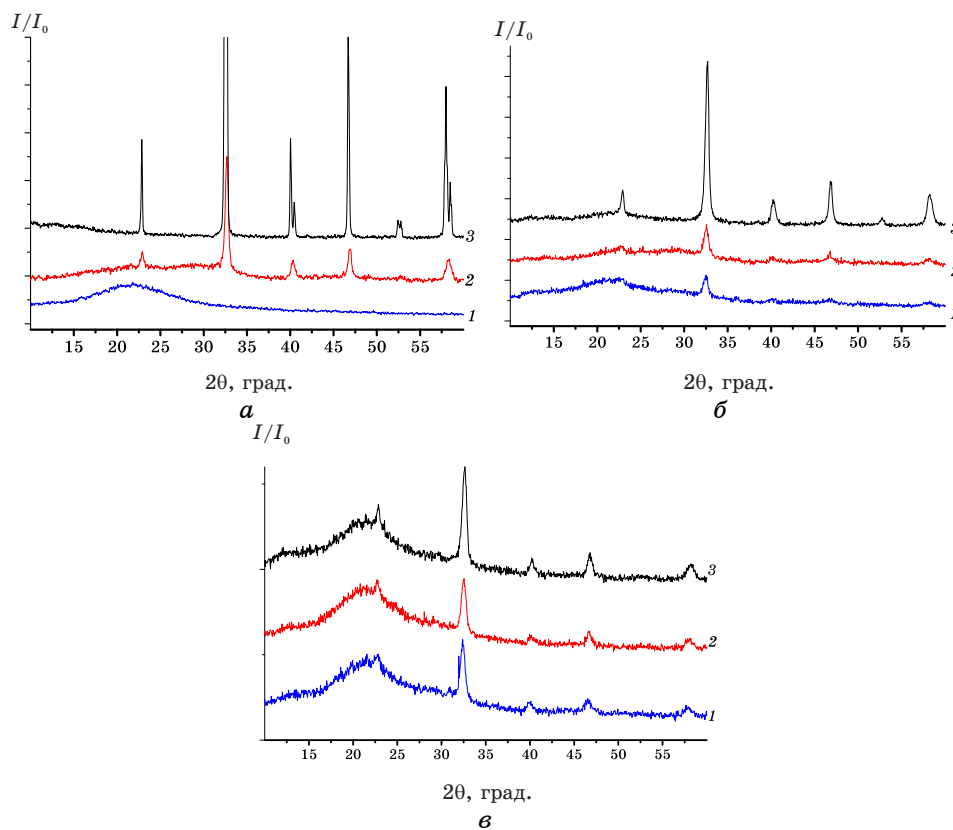
Исследование температуры нагревания магнитных жидкостей выполняли с помощью стенда, состоящего из генератора сигналов в частотном диапазоне 100–440 кГц, усилителя сигналов и измерителя температуры на основе термопары медь–константан.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно схеме золь–гель-синтеза (рис. 1) при добавлении гелеобразующих добавок к солям металлов и последующем нагревании, в растворе происходит ряд процессов, а именно, образование гетероядерных комплексов металлов с лимонной кислотой и полимеризация лимонной кислоты с этиленгликолем согласно реакции (1), описанной в литературе [14, 15]:



Полимеризацию геля выполняли при различных значениях рН. Для изменения рН в полученный гель добавляли раствор аммиака,

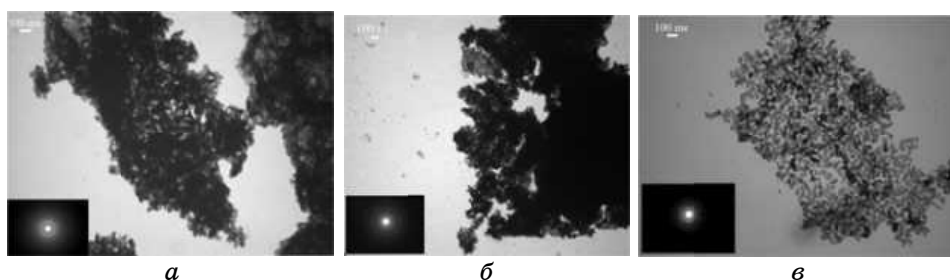


**Рис. 2.** Рентгенограммы «прекурсора» для получения твёрдого раствора  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$  после термообработки при разных температурах: 400°C (1), 600°C (2), 800°C (3). рН геля ~ 1,5 (а), 6 (б), 9 (в).

после чего растворы упаривали до получения порошка «прекурсора».

Для полученных при разных значениях рН и температурах термообработки порошков, были выполнены рентгеновские исследования и электронная микроскопия (рис. 2 и 3).

Как видно из рисунка 2, а, для порошка «прекурсора», синтезированного в кислой среде при 400°C, наблюдается широкое гало в области  $2\theta = 20-25^\circ$ , что свидетельствует о его аморфном состоянии. Дальнейшая термообработка приводит к кристаллизации образца, начало которой наблюдается уже при 600°C. После термообработки при 800°C образец является однофазным по данным рентгеновского анализа, однако на рентгенограммах наблюдается незначительное уширение основных пиков. В то же время, по данным электронно-микроскопических исследований (рис. 3 а), исследуемые частицы имеют аморфные и кристаллические области, что также подтвер-



**Рис. 3.** Микрофотографии частиц твёрдого раствора  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированного при температуре  $800^\circ\text{C}$  на протяжении 2 ч.; pH геля  $\sim 1,5$  (а), 6 (б), 9 (в).

ждается результатами электронной дифракции. Проанализировав результаты электронной дифракции аморфных частиц, а также рентгеновские данные, были сделаны выводы, что аморфные участки, которые наблюдаются в агломератах, могут быть углеродом, который не окислился во время пиролиза геля.

Детальный микроструктурный анализ кристаллических частиц показал, что их размер для данного образца колеблется в пределах 20–50 нм, однако они образуют очень плотные агломераты, размер которых составляет 500–2000 нм.

Как показали результаты рентгенофазового анализа для образцов, полученных при pH геля, равных 6 и 9 (рис. 2, б, в), после их термообработки при  $400^\circ\text{C}$  наблюдается несколько иная картина, а именно: образцы являются частично аморфными и частично кристаллическими, о чем свидетельствует аморфное гало в области  $2\theta = 20\text{--}25^\circ$ , а также наличие широких пиков указывающих на начало образования кристаллических соединений. В то же время после термообработки при  $800^\circ\text{C}$  данные образцы также являются однофазными.

На рисунке 3, б представлены микрофотографии и данные дифракции для соединения  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированного при pH = 6 после термообработки при  $800^\circ\text{C}$ . Как показали исследования, для данного образца наблюдается образование агломератов, состоящих из более мелких агрегатов, которые, в свою очередь, образуются из наночастиц. Однако по результатам исследования данные агломераты состоят из кристаллических частиц и не имеют аморфной фазы, в отличие от предыдущего образца. Более детальный анализ агломератов (рис. 3, б) указывает на спекание частиц между собой. Как видно из представленных микрофотографий, размер частиц, из которых состоят агломераты, колеблется в пределах 50–70 нм.

В то же время, для соединения  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированного при pH = 9 после термообработки при  $800^\circ\text{C}$ , наблюдается образова-

ние очень «мягких» порошков с рыхлой структурой агломератов, в которых частицы практически не слипаются между собой и имеют размер порядка 40–50 нм (рис. 3, *в*). При этом как видно из рисунка, исследуемые частицы являются полностью кристаллическими.

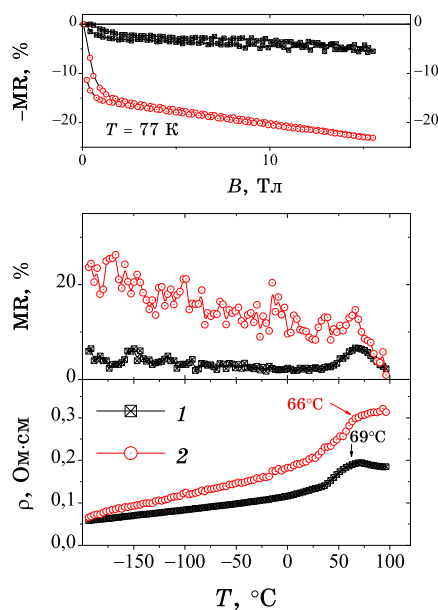
Согласно данным работ [16, 17], такое влияние pH связано с тем, что в случае низких значений pH 1,5–6 происходит образование комплексов металлов с лимонной кислотой и последующая их полимеризация с этиленгликолем. В случае же щелочного pH происходит образование гидроксидов металлов, и их взаимодействие с полимерным гелем идёт за счёт образования водородных связей.

Нужно отметить, что, согласно литературным данным [18], образование однофазной кристаллической структуры при использовании метода твердофазных реакций происходит в диапазоне температур 1000–1150°C. Выполненные нами исследования показали, что при использовании предложенной методики золь–гель-синтеза твёрдых растворов системы  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$  однофазная кристаллическая структура начинает образовываться при 600°C, а при 800°C материалы являются полностью кристаллическими и имеют размер частиц порядка 40–50 нм.

Для образца, который был синтезирован золь–гель-методом при pH геля, равном 9, была спечена керамика и выполнено исследование её электрофизических свойств. Для сравнения также была синтезирована керамика соответствующего состава методом твердофазных реакций, что позволило выяснить влияние метода синтеза на свойства материала. Спекание образцов твёрдого раствора выполнялось при различных температурах 1200–1300°C. Было установлено, что, хотя золь–гель-метод и снижает температуру получения однофазного материала, однако максимальная плотность керамики достигается после термообработки при 1250°C, что соответствует температуре спекания керамики при твердофазном методе синтеза.

Характерной особенностью замещённых манганитов является наличие на температурной зависимости магнитосопротивления пика вблизи температуры магнитного перехода [19, 20]. В данной работе температуру Кюри определяли как температуру пика на кривой  $MR(T)$ . На рисунке 4 приведены зависимости электрического сопротивления и магнитосопротивления от температуры и магнитного поля для керамических образцов, полученных по твердофазной и золь–гель-методике синтеза. Как показали результаты исследований, для керамических образцов, синтезированных золь–гель-методом, наблюдается повышение температуры фазового перехода ( $T_c = 69^\circ\text{C}$ ) по сравнению с образцом, синтезированным методом твердофазных реакций ( $T_c = 66^\circ\text{C}$ ). В то же время, также наблюдается уменьшение величины магнитосопротивления для образцов, синтезированных золь–гель-методом.

На рисунке 5 приведены результаты исследований зависимости электрического сопротивления и магнитосопротивления от темпера-

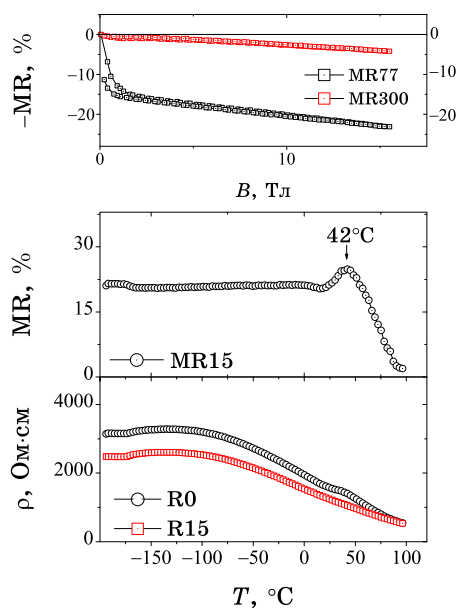


**Рис. 4.** Зависимость сопротивления и магнитосопротивления от температуры и магнитного поля для керамических образцов системы  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ . 1 — образец, синтезированный золь-гель-методом (при  $\text{pH} = 9$ ); 2 — контрольный образец, синтезированный методом твердофазных реакций. Температурные зависимости магнитосопротивления были получены в поле с индукцией 1,5 Тл.

туры и магнитного поля для наноразмерных частиц, синтезированных золь-гель-методом при  $\text{pH} = 9$  и термообработке  $800^\circ\text{C}$ . Как следует из результатов измерений, фазовый переход из ферромагнитного в парамагнитное состояние для порошка наблюдается при более низкой температуре ( $T_c = 42^\circ\text{C}$ ), чем для керамики этого же состава (см. рис. 4). Данный факт можно объяснить изменением средней степени окисления ионов марганца [21], а именно уменьшением доли ионов  $\text{Mn}^{4+}$ , что, соответственно, приводит к изменению соотношения  $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{4+}$ , а также ведёт к росту удельного сопротивления. Нужно отметить, что уменьшение доли  $\text{Mn}^{4+}$  приводит также к уменьшению температуры фазового перехода. Также следует подчеркнуть, что соотношение  $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{4+}$  зависит от температуры термообработки образцов, что подтверждается как литературными данными, так и непосредственно нашими исследованиями [22].

Для порошка  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированного золь-гель методом при  $\text{pH} = 9$ , изучены зависимости намагниченности насыщения от магнитного поля. Было установлено, что коэрцитивная сила для данного материала составляет  $H_c = 2834,39$  А/м, намагниченность составляла соответственно  $M_s = 4,79$  Гс·см<sup>3</sup>/г, тогда как тео-





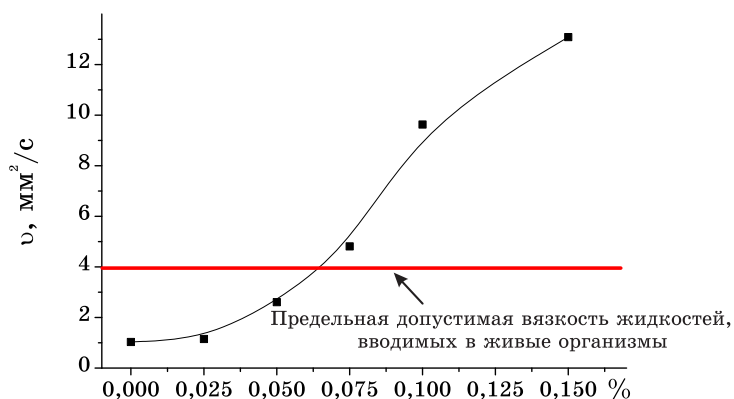
**Рис. 5.** Зависимость сопротивления  $\rho$  и магнитосопротивления  $M_R$  от температуры и магнитного поля для порошка  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированного золь-гель-методом при pH = 9. R0 — значения, измеренные в нулевом магнитном поле; MR15 — значения, измеренные в магнитном поле с индукцией 1,5 Тл; MR77, MR300 — значения, измеренные, при температурах соответственно  $-196^\circ\text{C}$  и  $27^\circ\text{C}$ .

ретицеская намагниченность для данного материала составляет  $M_s = 91,5 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$ .

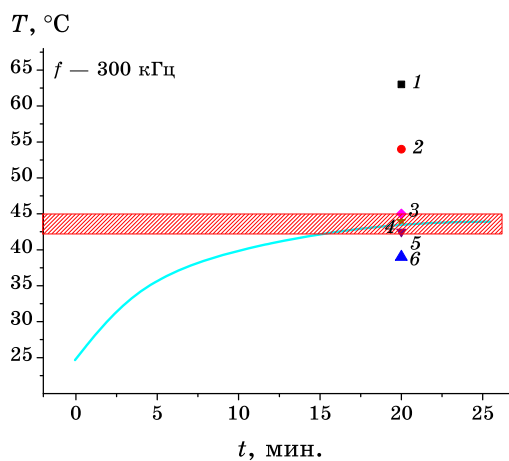
Для создания магнитных жидкостей, на основе полученных материалов, были выполнены исследования влияния концентрации биологически активной добавки «агарозы» [23], из которой создавали гель для магнитной жидкости, на вязкость полученных растворов.

На рисунке 6 приведены результаты исследований вязкости водных растворов «агарозы», а также показано максимально допустимые значения вязкости жидкостей в живых организмах, что известно по литературным данным [24]. Выполненные нами исследования показали, что оптимальная концентрация основного вещества (агарозы) не должна превышать 0,06%.

Были приготовлены магнитные жидкости с концентрацией «агарозы» 0,025% и магнитного вещества 5%. Для изучения влияния свойств магнитного компонента на температуру нагрева магнитных жидкостей использовались магнитные частицы твёрдого раствора  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированные как методом твердофазных реакций, так и золь-гель-методом с разной температурой термообработки ( $T_{\text{терм}} = 800, 900, 1000, 1100, 1150^\circ\text{C}$ ). Нагревание магнитных



**Рис. 6.** Зависимость вязкости гелей на основе агарозы от концентрации основного вещества.



**Рис. 7.** Зависимости температуры нагрева от времени для магнитных жидкостей на основе 0,025% раствора агарозы и манганита лантана-стронция, измеренные при частоте переменного магнитного поля 300 кГц. 1 — образец состава  $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$ , синтезированный методом твёрдофазных реакций при  $T = 1200^\circ\text{C}$ ; 2 — образец состава  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированный методом твёрдофазных реакций при  $T = 1150^\circ\text{C}$ ; 3, 4, 5, 6 — образцы состава  $\text{La}_{0.775}\text{Sr}_{0.225}\text{MnO}_3$ , синтезированные золь-гель-методом при температуре, равной соответственно: 3 —  $900^\circ\text{C}$ , 4 —  $800^\circ\text{C}$ , 5 —  $1000^\circ\text{C}$ , 6 —  $1100^\circ\text{C}$ . Заштрихованная область показывает оптимальную температуру для медицинского применения.

жидкостей выполняли в переменном магнитном поле с частотой 300 кГц.

Как показали результаты исследований, нагревание магнитных

жидкостей для всех приготовленных образцов происходит до постоянной температуры в течение 20 мин. (рис. 7). Также, показано, что температура синтеза магнитных частиц влияет на температуру нагрева магнитных жидкостей. Данную закономерность можно объяснить изменением соотношения  $Mn^{3+}/Mn^{4+}$ , что приводит к изменению температуры Кюри и проводимости, а также изменением размеров частиц.

#### 4. ВЫВОДЫ

Изучены особенности золь–гель-синтеза наноразмерных частиц твёрдого раствора  $La_{0.775}Sr_{0.225}MnO_3$  как потенциального ферромагнитного материала для гипертермии опухолей. Показано, что путём изменения условий синтеза можно управлять размером и агрегатным состоянием частиц. Определены условия синтеза наночастиц, которые можно использовать для медицинского применения. Изучены физические параметры синтезированных порошков, и показано изменение температуры фазового перехода из ферромагнитного в парамагнитное состояния для синтезированных порошков и керамики. На основе синтезированных нанопорошков созданы магнитные жидкости и показана возможность их нагрева до температур 42–45°C под действием переменного магнитного поля. Установлено, что при длительном воздействии поля жидкости нагреваются до температур, не превышающих температуры магнитного фазового перехода.

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**: 118 (2001).
2. Y. Liu, H. Miyoshi, and M. Nakamura, *Int. J. Cancer*, **120**, No. 12: 2527 (2007).
3. A. Jordan, P. Wust, H. Fahling et al., *Int. J. Hypertermica*, **9**: 51 (1997).
4. S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset et al., *J. Mater. Chem.*, **14**: 2164 (2004).
5. K. Gupta and M. Gupta, *Biomaterials*, **26**: 3995 (2005).
6. M. Klokkenburg, Ch. Vonk, E. M. Claesson et al., *J. Am. Ceram. Soc.*, **126**: 16706 (2004).
7. R. Hergt, R. Hiergeist, I. Hilger et al., *Recent Res. Dev. Mater. Sci.*, **3**: 723 (2002).
8. R. Hergt, R. Hiergeist, I. Hilger et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **270**: 345 (2004).
9. N. Ikeda, O. Hayashida, H. Kameda et al., *Int. J. Hypertermica*, **10**, No. 4: 553 (1994).
10. S. Vasseur, E. Dedeut, J. Portier et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **302**: 315 (2006).
11. E. Pollert, K. Knizek, M. Mazusko et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **316**: 122 (2007).
12. F. Grasser, S. Mornet, A. Demourgues et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **234**:

- 409 (2001).
13. А. Г. Белоус, О. И. Вьюнов, Е. В. Пашкова, О. З. Янчевский, А. И. Товстолыткин, А. М. Погорелый, *Неорганические материалы*, **39**, № 2: 212 (2003).
  14. R. M. Pashley and M. E. Karaman, *Applied Colloid and Surface Chemistry* (Chichester, West Sussex: John Wiley&Sons, Ltd.: 2004).
  15. C. Jeffrey Brinker and W. George Scherer, *Sol-Gel Science: the Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing* (San Diego, California: Academic Press, A Division of Harcourt Brace & Company: 1990).
  16. S. Sakka, *Handbook of Sol-Gel Science and Technology Processing, Characterization and Applications* (Kluwer Academic Publishers: 2005).
  17. М. Kakihana, *Journal of Sol-Gel Science Technology*, **6**: 7 (1996).
  18. А. Г. Белоус, Е. В. Пашкова, О. И. Вьюнов и др., *Укр. хим. журнал.*, **71**, № 5: 17 (2005).
  19. В. М. Локтев, Ю. Г. Погорелов, *Физика низких температур*, **26**, № 3: 171 (2000).
  20. Э. Л. Нагаев, *Успехи физических наук*, **166**, № 8: 833 (1996).
  21. Y. Tokura and V. Tomioka, *J. Magn. Magn. Mater.*, **200**, No. 1: 1 (1999).
  22. О. З. Янчевский, О. И. Вьюнов, А. Г. Белоус, А. И. Товстолыткин, В. П. Кравчик, *Физика твердого тела*, **48**: 667 (2006).
  23. В. Хухи, Н. Kenichiro, L. Yuan, Т. Akira, and А. Koji, *Materials Letters*, **64**: 2435 (2010).
  24. М. В. Волькенштейн, *Биофизика* (Москва: Наука: 1988).