

06;14

Биокерамика на основе фосфата кальция и гексагонального феррита типа М для многофункциональных медицинских применений

© M.V. Tkachenko, L.P. Ol'khovik, A.C. Kamzin, S. Keshri

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,
Харьков, Украина
Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
Санкт-Петербург, Россия
Department of Applied Physics, Birla Institute of Technology,
Mesra, Ranchi, India
E-mail: kamzin@mail.ioffe.ru

Поступило в Редакцию 25 июля 2013 г.

Синтезирован и исследован ряд магнитной биологически активной керамики на основе фосфата кальция, содержание частиц гексагонального феррита (ГФ) типа М в котором варьировалось от 10 до 50 wt.%. Установлено, что синтезированная керамика состоит из биосовместимого карбонизированного гидроксилатапата (КГА), в матрицу которого внедрены частицы ГФ типа М, благодаря которым магнитные характеристики синтезированной биокерамики существенно выше, чем у используемых в медицине биостеклокерамик на оксидах железа.

Одним из методов лечения онкологических заболеваний является магнитная гипертермия костных злокачественных образований с помощью термозерен из композитов, состоящих из биоактивной матрицы (биостекло или керамика на основе фосфатов кальция), и ферритмагнитных нано- или микрочастиц [1–4]. Такой имплантат, внедренный в злокачественную ткань, позволяет нагревать ее без соединений проводами до температур, зависящих от приложенной мощности внешнего переменного магнитного поля. Выделяемое тепло при достижении локальной температуры 42–45°C уничтожает клетки опухоли, но не влияет на здоровые клетки [3]. Для таких целей нашли широкое применение частицы оксидов железа (магнетит, гематит, маггемит) [1–4]. Однако магнитный

момент частицы оксидов железа невелик, что не позволяет понижать дозировку препарата. Следовательно, необходимы наночастицы, обладающие высоким значением магнитного момента и биосовместимостью. В [5] сообщалось о синтезе биокompозита из частиц гексаферрита $(\text{CaO})_{0.75}(\text{La}_2\text{O}_3)_{0.20}(\text{Fe}_2\text{O}_3)_6$ в матрице гидроксилapatита. Однако там же [5] утверждалось что гексаферрит обладает высокой коэрцитивной силой, что приводит к возможности агломерации частиц и, таким образом, не подходит для биомедицинских приложений. В [6,7] были разработаны принципы создания магнитных частиц для медицины, что позволило синтезировать микрокристаллические порошки гексаферрита типа М [8], обладающие высокими магнитными характеристиками, необходимыми для медицинских применений.

В данной работе представлены результаты исследований новой многофункциональной биокерамики, созданной на основе карбонизированного гидроксилapatита (КГА), в матрицу которой были внедрены микрочастицы гексагонального феррита (ГФ) бария типа М, имеющего лучшие, чем у оксидов железа и шпинелей, магнитные характеристики.

Синтез магнитной биокерамики проводился в два этапа. На первом — синтезировались магнитные частицы ГФ типа М $(\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_5)$ специальной пластинчатой формы. В качестве биосовместимой матрицы был синтезирован порошок фосфата кальция $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)(\text{ГА})$ [9], являющийся новым высокобиосовместимым и биоактивным материалом [1,4,10,11]. На втором этапе проводилось высокотемпературное спекание образцов, спрессованных из смеси порошков КГА и магнитного наполнителя (частиц ГФ).

Для получения магнитного порошка микрокристаллических изолированных однодоменных пластинчатых частиц гексаферрита типа М использовался модифицированный метод осаждения из расплава [8], в котором к смеси ферритообразующих компонентов ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, BaCO_3) добавлялся водно-растворимый флюс в соотношении флюс/феррит (wt.%) — 30/70. Для обеспечения химической однородности и требуемой дисперсности шихты ($d \sim 1 \mu\text{m}$) компонента $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ дополнительно обрабатывалась импульсным магнитным полем. Эта процедура предотвратила неизбежное комкование частиц шихты при достаточно длительном (до 6 h) помоле в шаровой мельнице. Ферритизация осуществлялась в высокотемпературной печи в атмосферной среде при 100–1100°C (1–2 h). Для отделения частиц от флюсовой матрицы проводилась многократная их отмывка подогретой до 80°C

дистиллированной водой при постоянном перемешивании. Варьируя соотношением флюс/феррит, средой и длительностью помола шихты, можно получать ферритовые порошки с заданной дисперсностью от $\langle d \rangle = 0.25 \mu\text{m}$ до $\langle d \rangle = 0.7 \mu\text{m}$.

Исследования полученных порошков магнитного наполнителя $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ с помощью рентгеновского фазового анализа, мессбауэровской спектроскопии и электронной микроскопии подтвердили их однофазность, соответствие кристаллической структуры частиц пространственной группе $R\bar{6}_3/mmc$ гексагонального кристалла, а линейных размеров частиц — критерию однодоменности ($d \leq 1.42 \mu\text{m}$) [12]. При ферритизации ГФ при температуре 1000°C в течение одного часа удельная намагниченность насыщения σ_s полученного ГФ составила $62 \text{Gs} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, коэрцитивная сила H_C равна 4200Oe при измерениях по предельной петле гистерезиса в магнитном поле $H = 20 \text{kOe}$. Биоактивная компонента (порошок КГА) синтезировалась по стандартной методике в соответствии с химической реакцией $5\text{CaCO}_3 + 3\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + 4\text{H}_2\text{O} + 5\text{CO}_2$. При стехиометрическом соотношении между карбонатом кальция и ортофосфорной кислотой (молярное отношение $\text{Ca/P} = 1.67$) из полученного осадка, высушенного и затем отожженного при температуре 860°C , образуется ГА. Для получения композитной биокерамики синтезированные порошки КГА и ГФ смешивались в необходимом соотношении (от 10 до 50 wt.%), прессовались в таблетки, которые спекались при температуре 1200°C в атмосфере CO_2 .

Рентгеновские исследования на $\text{CuK}\alpha$ -излучении показали, что композитная биокерамика состоит в основном из двух фаз, а именно, КГА и ГФ, соответствующих составу исходных компонентов. По мере увеличения концентрации ГФ на фоне максимумов основной фазы КГА появляются отражения, принадлежащие ГФ. Однако при спекании в результате твердофазной реакции между исходными компонентами происходит взаимное перераспределение ионов кальция и бария, в результате чего биоактивная компонента становится частично барий-замещенным КГА, а магнитная — кальций-замещенным гексаферритом бария. Данные ИК спектроскопии, полученные в интервале $4000\text{--}400 \text{cm}^{-1}$, подтверждают сохранение на молекулярном уровне в созданном биокомпозите составляющей КГА. Из снимков, выполненных с помощью электронного микроскопа, можно сделать вывод, что частицы бариевого феррита хорошо интегрируются в матрицу

Намагниченность насыщения (σ_s), остаточная намагниченность (σ_r) и коэрцитивная сила (H_c) порошка гексагонального феррита $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ (ГФ) типа Ва–М и композитной керамики на основе карбонизированного гидроксилалюмината (КГА) с внедренными в него частицами ГФ при 300 К

Образец №	КГА + x wt.% ГФ	$\sigma_s \pm 2$, $\text{Gs} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$\sigma_r \pm 2$, $\text{Gs} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$H_c \pm 50$, Oe
1	$\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ (ГФ)	62.0	35.0	4000
2	КГА + 5 wt.% ГФ	0.5	0.2	60
3	КГА + 10 wt.% ГФ	3.7	1.2	230
4	КГА + 20 wt.% ГФ	12.5	5.5	500
5	КГА + 25 wt.% ГФ	14.6	5.5	502
6	КГА + 40 wt.% ГФ	23.0	5.6	506
7	КГА + 50 wt.% ГФ	25.0	7.0	827

КГА композитной биокерамики, существенно не изменяя как свою первоначальную форму, так и матрицу КГА.

Магнитные характеристики композитной керамики, приведенные в таблице, определялись с помощью вибрационного магнетометра. Увеличение значений σ_s и σ_r при повышении компоненты ГФ от 5 до 20 wt.% является ожидаемым. Неизменность величины σ_r при доле ГФ от 20 до 40 wt.% можно объяснить формированием антиферромагнитного соединения $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Последующее увеличение магнитных характеристик при содержании ГФ 50 wt.% может отражать формирование магнетита Fe_3O_4 . Зависимость намагниченности насыщения от температуры для биокерамик с разными степенями замещения магнитной компонентой показана на рис. 1. Как видно из рис. 1, точка Кюри биокерамик с концентрацией магнитной фазы выше 20 wt.% аналогична температуре Кюри феррита бария.

Из мессбауэровских исследований [13] было установлено, что толщина приповерхностного слоя со „скошенной“ магнитной структурой составляет при 300 К 3–5 nm, т. е. $\sim 10\%$ от объема среднестатистического микроматериала. Поэтому намагниченность насыщения порошка по сравнению с макроскопическим аналогом уменьшилась от 69 до $62 \text{ Gs} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, т. е. примерно на 10%. Потери же исходной намагниченности в исследуемой композитной керамике составляют $\sim 20\%$, что может свидетельствовать о стравливании как приповерхностной обла-

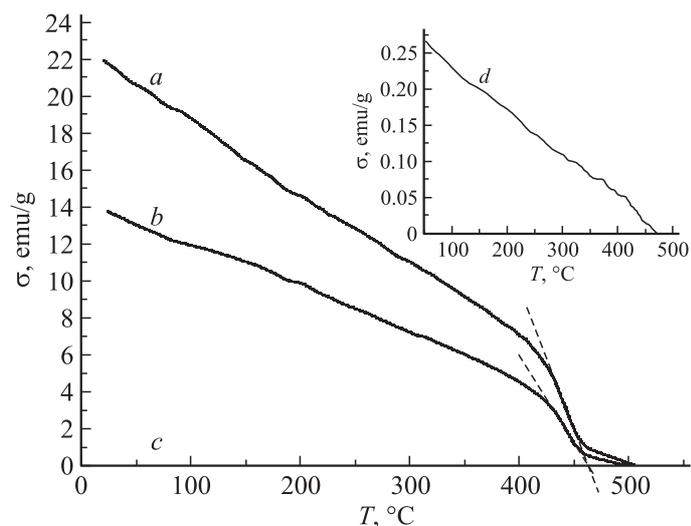


Рис. 1. Температурные зависимости намагниченности насыщения биоккомпозитов: *a* — КГА+20% ГФ, *b* — КГА+40% ГФ, *c* — КГА+50% ГФ, *d* — КГА+20% ГФ в увеличенном масштабе.

сти, так и частично объема микрокристаллов, внедренных в матрицу КГА.

Мессбауэровские измерения синтезированной керамики проводились с использованием спектрометра, в котором источник гамма-квантов двигался с постоянным ускорением по закону движения треугольной формы. Примеры экспериментальных спектров синтезированной керамики показаны на рис. 2. В области „нуля“ скоростей присутствуют линии, принадлежащие ионам железа в парамагнитной фазе. Анализ полученных спектров с помощью специальной программы [14] показал, что все они содержат более или менее разрешенные зеемановские секстиплеты, принадлежащие ионам Fe^{3+} , расположенным в различных положениях кристаллической решетки гексагонального феррита типа М. Сравнительный анализ параметров сверхтонких взаимодействий (ПСТВ), полученных при математической обработке спектров керамик КГА + ГФ, показал, что они отличаются от ПСТВ для ГФ типа ВаМ, но принадлежат в основном фазе гексагонального

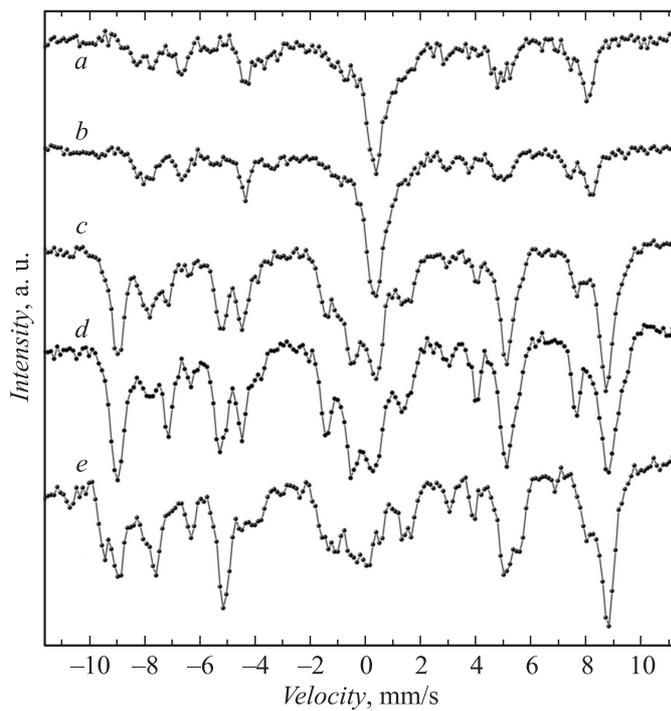


Рис. 2. Мессбауэровские спектры биокomпозитов при 300 К: *a* — КГА + 10% ГФ, *b* — КГА+20% ГФ, *c* — КГА + 25% ГФ, *d* — КГА + 40% ГФ, *e* — КГА + 50% ГФ.

феррита типа М. По-видимому, магнитная компонента ГФ ВаМ при синтезе биокерамики преобразуется в феррит типа СаВаМ. Для точного определения фазового состава синтезированных биокomпозитов будет проведен детальный анализ мессбауэровских спектров и рентгеновских дифрактограмм.

Таким образом, синтезирована и исследована магнитная биокерамика, в которой в матрицу КГА внедрены магнитные частицы ГФ типа М. Установлено, что значительное повышение концентрации магнитного наполнителя существенно не влияет на фазовый состав биоактивной матрицы КГА как на структурном, так и на молекулярном уровнях,

и, следовательно, полученная биокерамика сохраняет высокую биоактивность КГА. Синтезированная биокерамика перспективна для использования в медицине в качестве термозерен при гипертермическом лечении. Полученная композитная керамика представляет собой новый класс магнитной биокерамики, объединяющей отличную биоактивность КГА и высокие магнитные характеристики биосовместимых частиц гексагонального феррита типа М.

Работа выполнена при поддержке Фонда фундаментальных исследований МОН Украины (договор Ф 28/248-09) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-02-92690-ИНД-а).

Список литературы

- [1] *Doroshkin S.V.* // J. Mater. Sci. 2009. V. 44. P. 2343.
- [2] *Roca A.G., Costo R., Rebolledo A.F., Veintemillas-Verdauar S., Tartaj P., Gonzalez-Carreno T., Morales M.P., Serna C.J.* // J. Phys. D: Appl. Phys. 2009. V. 42. P. 224002.
- [3] *Singh R.K., Srinivasan A.* // J. Magn. Magn. Mater. 2011. V. 323. P. 330.
- [4] *Singh R.K., Srinivasan A.* // Ceramic. Inter. 2010. V. 36. P. 283.
- [5] *Deb S., Giri J., Dasgupta S., Datta D., Bahadur D.* // Bull. Mater. Sci. 2003. V. 26. P. 655–660.
- [6] *Ольховик Л.П., Сизова З.И., Ткаченко Н.В.* и др. // ФНТ. 2002. Т. 36. В. 3. С. 297.
- [7] *Ольховик Л.П., Ткаченко Н.В., Камзин А.С.* // Изв. РАН. Сер. Физ. 2011. Т. 175. № 2. С. 428.
- [8] *Ольховик Л.П., Борисова Н.М., Голубенко З.В., Сизова З.И., Камзин А.С.* // Письма в ЖТФ. 2010. Т. 36. В. 16. С. 41–47.
- [9] *Zyman Z., Tkachenko M.* // J. Eur. Ceramic. Soc. 2011. V. 31. P. 241.
- [10] *Zyman Z., Glushko V., Filippenko V., Radchenko V., Mezentsev V.* // J. Mater. Sci: Mater. Med. 2004. Т. 15. С. 551.
- [11] *Fratzl P., Gupta H.S., Paschalis E.P., Roschger P.* // J. Mater. Chem. 2004. V. 14. P. 2115.
- [12] *Masakazu Kawashita, Masashi Tanaka, Tadashi Kokubo et al.* // Biomaterials. 2005. V. 26. P. 2231.
- [13] *Камзин А.С., Ольховик Л.П., Розенбаум В.Л., Клингельхофер Г., Штал Б., Геллерт Р.* // ФГТ. 1996. Т. 38. В. 9. С. 2823.
- [14] *Русаков В.С.* // Изв. РАН. Сер. Физ. 1999. Т. 63. № 7. С. 1389.