

05;12

## **Многофункциональная биокерамика, модифицированная частицами гексагонального феррита типа М, для медицинских применений**

© Н.В. Ткаченко, Л.П. Ольховик, А.С. Камзин

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

E-mail: mykola.v.tkachenko@univer.kharkov.ua

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: kamzin@mail.ioffe.ru

*Поступило в Редакцию 1 февраля 2011 г.*

Синтезирована и исследована магнитная биокерамика на основе гидроксилapatита  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  и частиц гексагонального феррита (ГФ) типа М. Полученная керамика состоит из биосовместимого апатита, в матрицу которого внедрены частицы ГФ типа М, благодаря которым магнитные характеристики синтезированной биокерамики существенно выше, чем у используемых в медицине биостеклокерамик, модифицированных оксидами железа. Все это определяет перспективность и эффективность использования созданного материала для медицинских применений, в частности для проведения гипертермического лечения онкологических новообразований.

Таким образом, создан новый класс магнитной биокерамики, объединяющей требуемую биосовместимость и биоактивность гидроксилapatита  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , а также высокие магнитные характеристики частиц гексагонального феррита типа М.

Магнитные частицы оксидов железа (магнетит, гематит, маггемит) нашли широкое применение в медицине для повышения контрастности магниторезонансного изображения [1]. Разрабатываются другие важные направления применения магнитных материалов, как например: для доставки лекарственных препаратов в заданное место организма человека, для генерации тепла при гипертермическом лечении раковых опухолей, для восстановления костной ткани и пр. [2,3]. Основными требованиями, предъявляемыми к биомагнитным материалам, являются:

нетоксичность, биологическая совместимость и соответствующие магнитные характеристики [2–4].

Биологическая совместимость магнитных частиц достигается помещением их, например, в биоорганические полимеры или внедрением в биостекла или биостеклокерамику [3,4]. Биостеклокерамические порошки оказались весьма востребованными для гипертермического лечения раковых опухолей потому, что при помещении таких частиц в переменное магнитное поле генерируется тепло, не влияющее на здоровые клетки, но уничтожающее (при достижении локальной температуры 42–45°C) клетки опухоли [3]. Был создан ряд биомагнитных материалов на основе стекол, в матрицы которых внедрены частицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [1–5], а также материалов на базе керамики с наполнением частицами феррита-шпинели  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  или ее твердых растворов [3,4,6], обладающих более высокой способностью к генерации тепла. Новым высокобиосовместимым и биоактивным материалом является керамика на основе фосфатов кальция (гидроксилapatита —  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (ГА)) — с различного рода замещениями [1,4,7,8].

Исследования магнитных наполнителей биоматериалов показали, что наиболее эффективными в применении являются микро- и наноразмерные магнитные частицы (МЧ), обладающие соответствующей дисперсностью (зависящей от технологии получения) и большой магнитной восприимчивостью (задаваемой высокой намагниченностью насыщения при низком значении поля магнитной анизотропии) [5]. Разработанные физико-технологические принципы создания магнитных частиц для биомедицины [5] позволили синтезировать порошки ГФ типа М [9], обладающие высокими магнитными характеристиками, требуемыми для создания новых, более эффективных биомагнитных материалов для медицинского применения.

В данной работе описаны результаты исследования способов создания новой многофункциональной биокерамики на основе гидроксилapatита, в матрицу которой были внедрены микрочастицы бариевого или кальциевого ГФ типа М, имеющего лучшие, чем у оксидов железа и шпинелей, магнитные характеристики.

Синтез магнитной биокерамики проводился в два этапа: на первом синтезировались частицы ГФ типа М специальной пластинчатой формы и нанопорошок ГА, на втором — проводилось высокотемпературное спекание образцов, спрессованных из смеси порошков гидроксилapatита и магнитного наполнителя (частиц ГФ), взятых в

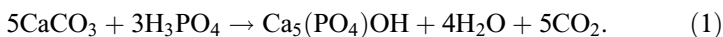
определенных пропорциях. В качестве магнитного наполнителя были использованы частицы бариевого ( $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) или кальциевого ( $(\text{CaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3)_{97} \cdot (\text{La}_2\text{O}_3)_3$ ) гексаферрита типа М.

Для получения магнитного наполнителя в виде порошка микрокристаллических изолированных однодоменных пластинчатых частиц гексаферрита типа М использовался модифицированный метод осаждения из расплава [9]. В соответствии с данным методом к смеси ферритообразующих компонентов ( $\gamma = \text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{BaCO}_3$  или  $\text{CaCO}_3 + \text{La}_2\text{O}_3$ ) 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. Процесс ферритизации проводился в высокотемпературной печи типа СУОЛ-1200 в атмосферной среде при  $1000\text{--}1100^\circ\text{C}$  (1–2 h). Для отделения частиц от флюсовой матрицы проводилась многократная их отмывка подогретой до  $80^\circ\text{C}$  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  $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$  и  $(\text{CaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3)_{97} \cdot (\text{La}_2\text{O}_3)_3$  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 ( $d \leq 1.42 \mu\text{m}$ ) [10].

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

Биоактивная компонента, а именно порошок гидроксилатапата, синтезировалась по стандартной методике в соответствии с химической реакцией



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

**Таблица 1.** Химический состав гексагонального феррита типа Ва-М, технологические и магнитные параметры порошковых материалов при 300 К

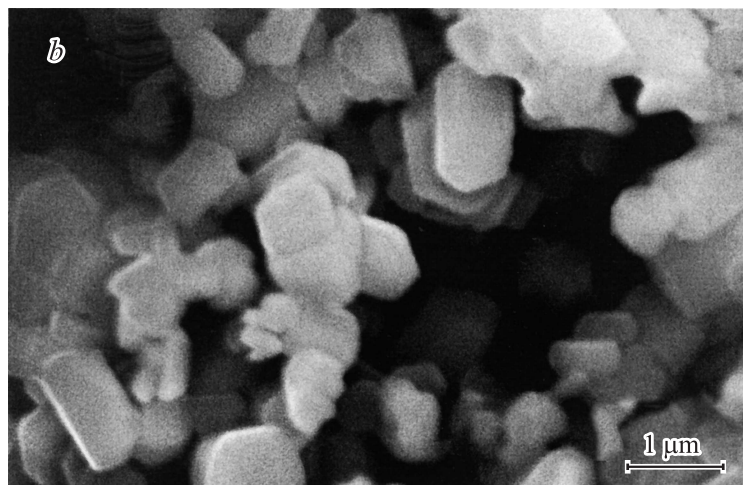
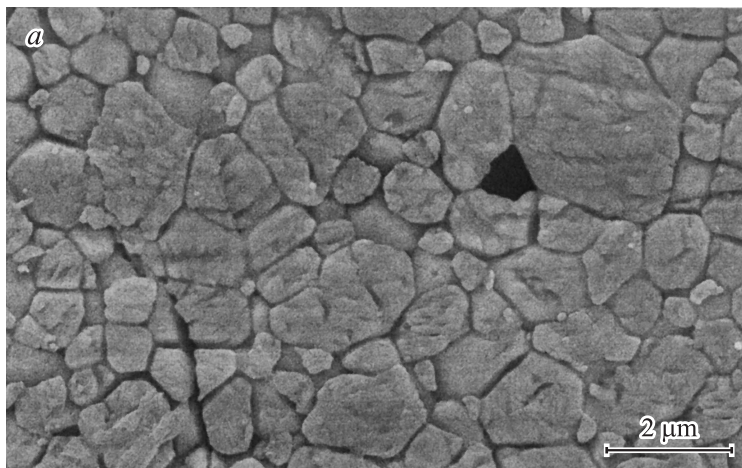
№ п/п	Состав феррита	$T$ , °С	Длительность синтеза, h	Примесь $\gamma$ -Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , wt. %	$\sigma_s \pm 2$ , Gs · cm <sup>3</sup> · g <sup>-1</sup>	$H_C \pm 50$ , Oe
1	BaO · 6Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1000	1	0	62	4200
2	(CaO · 6Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>97</sub> · (La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	900	1	3	56	4600

ченного осадка, высушенного и затем отожженного при температуре 860°С, образуется ГА.

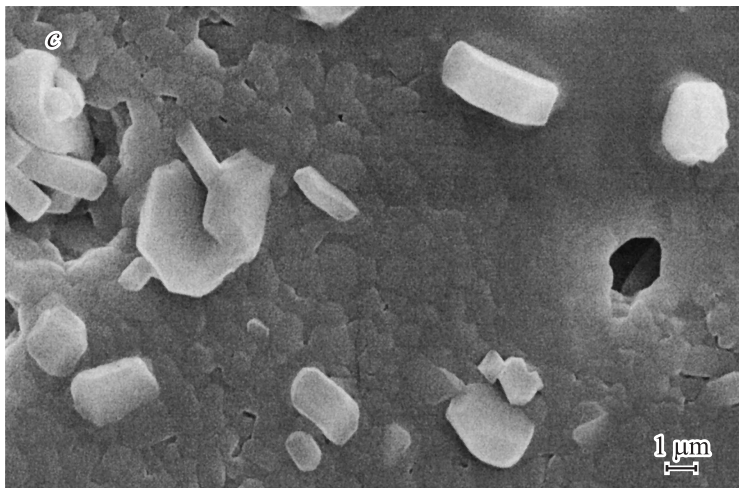
Финальная процедура получения композитной биокерамики заключалась в следующем. Синтезированные порошки гидроксилпатита и ГФ смешивались в соотношении 20:1, 10:1 и 5:1. Затем смеси прессовались в таблетки, которые спекались при температуре 1200°С во влажной атмосфере, создаваемой продувкой паров воды через объем печи.

Рентгеновские исследования с использованием дифрактометра Simens D500 в Cu K $\alpha$  излучении показали, что композитная биокерамика представляет собой двухфазную систему, состоящую из ГА и ГФ. По мере увеличения концентрации ГФ на фоне максимумов основной фазы ГА появляются отражения, отвечающие ГФ. Данные ИК-спектроскопии, полученные с помощью спектрометра BIORAD FTS 175 в интервале 4000–400 cm<sup>-1</sup>, подтверждают сохранение кристаллической структуры ГА полученной биокерамики.

Микроструктурные исследования и элементный анализ биокерамики, проведенные с помощью сканирующего электронного микроскопа LEO Gemini 1530, показали, что возможные химические процессы на границе раздела двух фаз не приводят к существенным изменениям состава матрицы. На рисунке показаны выполненные с помощью электронного микроскопа снимки частиц бариевого феррита микроструктуры гидроксилпатитной керамики и композитной биокерамики. Из рисунка можно сделать вывод, что частицы бариевого феррита (рис., *a*) хорошо интегрируются в гидроксилпатитную матрицу композитной биокерамики (рис., *c*), существенно не изменяя как свою первоначальную форму, так и матрицу гидроксилпатита (рис., *b*).



Электронно-микроскопические снимки частиц бариевого феррита (*a*), микро-структуры гидроксилapatитной (*b*) и композитной (*c*) керамики.



*Продолжение рисунка.*

Параметры петли гистерезиса (намагниченность насыщения, остаточная намагниченность и коэрцитивная сила) определялись с помощью вибрационного магнетометра. Результаты измерений магнитных характеристик композитной керамики приведены в табл. 2. Магнитные характеристики биокерамики не только не уступают, но даже превышают значения, приведенные в литературе для биостеклокерамик с магнитными наполнителями из оксидов железа [3,4]. Магнитные характеристики синтезированной биокерамики вполне достаточны для возникновения (при наложении внешнего переменного магнитного поля) термического эффекта, необходимого для разрушения патологических образований при гипертермическом лечении.

Таким образом, исследования синтезированной магнитной керамики показали, что получен двухфазный композит, состоящий из гидроксилпатита, в матрицу которого внедрены магнитные частицы ГФ тип М. Показано, что значительная концентрация магнитного наполнителя существенно не повлияла на фазовый состав биоактивной матрицы ГА как на структурном, так и на молекулярном уровнях и,

**Таблица 2.** Намагниченность насыщения ( $\sigma_s$ ), остаточная намагниченность ( $\sigma_r$ ) и коэрцитивная сила ( $H_c$ ) порошка гексагонального феррита типа Ва–М и композитной керамики при 300 К

Образец №	Состав	$\sigma_s \pm 2,$ Gs · cm <sup>3</sup> · g <sup>-1</sup>	$\sigma_r \pm 2,$ Gs · cm <sup>3</sup> · g <sup>-1</sup>	$H_c \pm 50,$ Oe
1	BaO · 5Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (наполнитель)	62.0	35.0	4000
2	ГА+ 5 wt. % наполнитель	0.5	0.2	60
3	ГА+ 10 wt. % наполнитель	3.7	1.2	230
4	ГА+ 20 wt. % наполнитель	12.5	5.5	500

следовательно, в созданной керамике сохранена изначальная высокая биосовместимость ГА. Полученная биокерамика является перспективной для использования в медицине, в частности в качестве термозерен при гипертермическом лечении.

В результате создан новый класс магнитной биокерамики, объединяющей биосовместимость и биоактивность гидроксилapatита Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>O, а также высокие магнитные характеристики 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 09-02-90447).

## Список литературы

- [1] Doroshkin S.V. // J. Mater. Sci. 2009. V. 44. P. 2343.
- [2] Roca A.G., Costo R., Rebolledo A.F., Veintemillas-Verdaguer 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] *Ольховик Л.П., Сизова З.И., Ткаченко Н.В.* и др. // ФНТ. 2010. Т. 36. В. 3. С. 297.
- [6] *Ольховик Л.П., Ткаченко Н.В., Камзин А.С.* // Изв. РАН. Сер. Физ. 2011. Т. 175. № 2. С. 428.
- [7] *Zyman Z., Glushko V., Filippenko V., Radchenko V., Mezentssev V.* // J. Mater. Sci: Mater. Med. 2004. Т. 15. С. 551.
- [8] *Fratzl P., Gupta H.S., Paschalis E.P., Roschger P.* // J. Mater. Chem. 2004. V. 14. P. 2115.
- [9] *Ольховик Л.П., Борисова Н.М., Голубенко З.В., Сизова З.И., Камзин А.С.* // Письма в ЖТФ. 2010. Т. 36. В. 16. С. 12.
- [10] *Masakazu Kawashita, Masashi Tanaka, Tadashi Kokubo et al.* // Biomaterials. 2005. V. 26. P. 2231.