

На правах рукописи



МАРКЕЛОВА МАРИЯ НИКОЛАЕВНА

**СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИСПЕРСНЫХ
ПОРОШКОВ НА ОСНОВЕ $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В
МАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ**

Специальность 02.00.21 – химия твердого тела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2011

Работа выполнена на Факультете наук о материалах и кафедре неорганической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор
Кауль Андрей Рафаилович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
Доброхотова Жанна Вениаминовна

доктор физико-математических наук,
Якубовский Андрей Юрьевич

Ведущая организация:

Институт металлургии Уральского отделения РАН

Защита состоится “18” ноября 2011 года в 15:00 на заседании диссертационного совета Д 501.002.05 по химическим наукам при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские Горы, дом 1, МГУ, Лабораторный корпус Б (строение 73), Факультет Наук о Материалах, аудитория 235.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова

Автореферат разослан “18” октября 2011 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 501.002.05
кандидат химических наук

 Еремина Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гипертермия – это способ интенсивной терапии, в первую очередь, онкологических заболеваний, при котором организм больного или отдельный орган искусственно разогревается до температур, превышающих 39°C . При этом происходит гибель раковых клеток (43°C) и возможное стимулирование иммунных клеток. В магнитной гипертермии локальный нагрев можно осуществлять за счет введения в организм ферромагнитных веществ, нагреваемых переменным магнитным полем. Перемагничивание ферромагнетиков в переменном магнитном поле приводит к их разогреву до температуры Кюри (T_K), выше которой частицы теряют свои ферромагнитные свойства и охлаждаются, понижение температуры ниже T_K приводит к повторному намагничиванию и нагреву. Таким образом происходит автоматическая стабилизация температуры биологической среды, в которую помещены ферромагнитные частицы в районе T_K . В литературе для этих целей предлагаются различные материалы, наиболее популярными являются суспензии, содержащие наночастицы магнетита Fe_3O_4 [1]. Однако использование ферромагнетиков с высокой T_K , каким является магнетит ($T_{K \text{ Fe}_3\text{O}_4} = 585^{\circ}\text{C}$), в практике гипертермии крайне нежелательно, т.к. в этом случае сложно точно поддерживать и контролировать температуру частиц на необходимом уровне вблизи 43°C . В то же время соблюдение температурного режима очень важно, т.к. недогрев опухолей приводит к интенсивному делению раковых клеток, тогда как перегревы чреваты ожогами и некрозами здоровых тканей. Применение в гипертермии материалов с $T_K \approx 43\text{-}50^{\circ}\text{C}$ призвано решить задачу автоматического разогрева и поддержания постоянной температуры в объеме опухоли в процессе лечения, поэтому в последнее время ведутся активные поиски таких веществ, а создание новых магнитных материалов на их основе является **актуальной задачей**.

Помимо T_K не менее важной характеристикой материала является удельная поглощенная мощность высокочастотного поля, так называемая величина SAR (specific absorption rate), которая характеризует то, как быстро материал будет нагревать окружающую среду. При гипертермии необходимо как можно скорее пройти опасный участок температур, при котором интенсифицируется деление раковых клеток, и выйти на необходимую рабочую температуру, поэтому необходимо синтезировать материалы с как можно более высоким значением SAR. Эксперименты с магнитными суспензиями, помещенными в переменное магнитное поле, позволяют установить, на какой температуре происходит автостабилизация температуры и с какой скоростью достигается это стационарное состояние.

В качестве веществ с $T_K 43\text{-}48^{\circ}\text{C}$ в работах [2,3] предлагается использовать твердые растворы со структурой перовскита на основе манганита лантана, легированного серебром ($\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$). Легкость варьирования T_K манганитов за счет изменения катионного состава делает их привлекательными при создании магнитных ультрадисперсных порошков для медицинских целей, однако в высокодисперсном состоянии они практически не изучены.

Твердые растворы на основе $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ обладают достаточно широкой областью гомогенности, точное определение границ которой, важное для магнитной гипертермии, является сложной материаловедческой задачей не только в силу многокомпонентности составов, но и вследствие наблюдающихся явлений топотаксии в двухфазных областях. Подобные трудности характерны для многих неорганических систем, поэтому развитие косвенных методов определения границ твердых растворов, предпринятое в данной работе применительно к системе La-Ag-Mn-O, является **актуальной фундаментальной задачей**. Определение границы твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ актуально и в прикладном

отношении, т.к. в материалах, имеющих граничный состав, могут быть получены T_K вплоть до 51°C .

Не менее важной задачей, сопутствующей гипертермии, является мониторинг процессов, происходящих в организме на клеточном уровне в течение всего терапевтического сеанса. Одним из современных методов визуализации процессов в живых тканях является флюоресцентная томография. В последнее время многими исследователями ведутся работы по созданию гибридных дисперсных материалов, состоящих из ферромагнитного ядра и люминесцентной оболочки [4]. Создание подобного люминесцентного материала на основе манганита лантана-серебра актуально, поскольку позволит сочетать гипертермическое воздействие при строго контролируемой температуре с визуализацией его последствий на клеточном уровне.

Основной **целью** настоящей работы была разработка эффективного метода синтеза высокодисперсных порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ для локальной гипертермии, уточнение пределов области гомогенности перовскитной фазы, исследование магнитных характеристик полученных порошков, а также создание на их основе магнитного люминесцентного материала.

Для достижения указанной цели решались следующие **задачи**:

- исследование границы области гомогенности перовскитного твердого раствора $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ методом количественного фазового анализа с использованием корундовых чисел и методом Ритвельда для двухфазных образцов;
- разработка способа получения высокодисперсного порошка $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, отвечающего требованиям магнитной гипертермии;
- разработка методики разделения полидисперсных порошков по размерам с использованием трековых мембран различной пористости и ультразвукового волновода;
- определение температуры Кюри; проведение экспериментов, моделирующих гипертермический нагрев, для установления температуры автостабилизации и величины SAR в зависимости от условий синтеза порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$;
- разработка подхода к увеличению величины SAR порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, основанного на использовании лимонной кислоты в методе пиролиза аэрозолей;
- изучение стабильности твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ в водных и физиологических растворах при длительном хранении;
- разработка метода получения магнитного люминесцентного материала на основе порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ и изотиоцианата флуоресцеина (ФИТЦ).

Научная новизна может быть сформулирована в виде следующих положений, выносимых на защиту:

1. Впервые показано, что вблизи с границей области гомогенности перовскитных твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ в изобарно-изотермических условиях (800°C , $p(\text{O}_2) = 1$ атм) существует область, в которой в качестве второй фазы присутствует нестабильная при данных $p(\text{O}_2)$ - T условиях фаза гаусманита Mn_3O_4 . Для объяснения данного явления предложена гипотеза об эффекте топотаксии, обусловленного близостью структурных мотивов строения кристаллических ячеек манганита и гаусманита.

2. Предложено два подхода для определения границы твердых растворов в системе La-Ag-Mn-O : исследование количественного фазового состава образцов по корундовым числам и метод Ритвельда для многофазных образцов. Показано, что метод Ритвельда для многофазных образцов позволяет определять состав граничного твердого раствора с высокой точностью. С целью уменьшения числа уточняемых параметров в методе Ритвельда для многофазных образцов предложен способ, основанный на уточнении структурных и профильных параметров однофазных соединений, составляющих данную фазовую смесь.

3. Методом пиролиза аэрозолей получены порошки $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, водные суспензии которых в высокочастотном магнитном поле показывают эффект автостабилизации температуры. Для повышения количественного выхода аэрозольного метода разработан прием улавливания высокодисперсных частиц порошка на электрофилт্রে высокого напряжения. Для фракционирования порошков с широким распределением по размерам предложен прием их разделения на трековых мембранах с использованием ультразвукового воздействия.

4. Установлены зависимости температуры Кюри, температуры автостабилизации и величины удельной поглощенной мощности (SAR) порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ от температуры пиролиза, температуры и длительности окислительного отжига. Определены условия пиролиза аэрозолей для получения порошков с наибольшим значением SAR.

5. Впервые показано, что добавление лимонной кислоты в методе пиролиза аэрозолей позволяет получать высокие значения SAR (~ 30 Вт/г при $H = 10$ кА/м, $f = 800$ кГц), отвечающие требованиям магнитной гипертермии и являющиеся максимальными среди известных из литературы значений для манганитов РЗЭ.

6. Показано, что порошки $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ стабильны в водных суспензиях и физиологическом растворе в течение длительного времени.

7. Показана возможность создания люминесцентного магнитного материала на основе $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ и изотиоцианата флуоресцеина посредством химического модифицирования поверхности кремнийорганическим соединением.

Практическая значимость настоящей работы заключается в фундаментальном обосновании и экспериментальной реализации синтеза новых материалов для магнитной гипертермии:

1. Высокодисперсные порошки сферических частиц $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ с температурой Кюри, равной $43\text{--}50^\circ\text{C}$ и высокими значениями удельной поглощенной мощности (SAR ~ 30 Вт/г) могут быть использованы в магнитной гипертермии.

2. Гибридный материал на основе $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ и изотиоцианата флуоресцеина, проявляющий люминесцентные и магнитные свойства может быть применен для мониторинга процессов, происходящих на клеточном уровне во время сеанса гипертермии, методом флуоресцентной томографии.

На основе полученных результатов поставлена экспериментальная работа специального практикума по методу пиролиза аэрозолей, которая используется в процессе обучения студентов старших курсов химического факультета и факультета наук о материалах МГУ имени М.В. Ломоносова.

Работа частично поддержана проектами РФФИ №07-03-01019а, Human Frontier Science Program Organization RGP0047/2007 и Госконтрактом № 16.523.11.3008.

Личный вклад автора заключается в разработке методов синтеза твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ и материалов на их основе, выполнении анализа получаемых порошков, исследовании структуры и свойств полученных материалов. Автор самостоятельно разработал несколько вариантов установок по улавливанию высокодисперсных частиц в методе пиролиза аэрозолей, в том числе на основе электрофилтра высокого напряжения. Автор принимал активное участие в разработке программного обеспечения по определению распределения частиц по размерам по данным электронной микроскопии. Автор непосредственно участвовал в планировании, обработке и постановке физических измерений, выполненных в сотрудничестве с различными научными коллективами.

Публикации и апробация работы. Материалы диссертационной работы опубликованы в 25 работах, в том числе в 8 статьях (в российских и зарубежных научных

журналах) и тезисах 17 докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

Результаты работы доложены на Международной конференции «ICFM-2009» (Украина, Партенит, 2009); Конференциях «E-MRS 2009 Spring Meeting» (Франция, Страсбург, 2009) и «E-MRS ICAM IUMRS 2011 Spring Meeting» (Франция, Ницца, 2011); Конференции «Hybrid Materials 2009» (Франция, Тур, 2009); Международных конференциях «SIMTEC 2008» (Италия, Сицилия, 2008) и «SIMTEC 2010» (Италия, Монтекатини-Терне, 2010); Международной конференции «Новое в магнетизме и магнитных материалах» (Москва, 2009); Международной конференции «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества» (Суздаль, 2008); Московском международном симпозиуме по магнетизму «MISM 2008» (Москва, 2008); Международной Плесской конференции по нанодисперсным магнитным жидкостям (Плес, 2008); Всероссийской научной конференции с международным участием «Нанотехнологии в онкологии 2008» (Москва, 2009); Международном форуме по нанотехнологиям «Rusnanotech 08» (Москва, 2008) и «Rusnanotech 09» (Москва, 2009); Школе-семинаре «Актуальные проблемы современного неорганического материаловедения» (Звенигород, 2008-2010) а также на Международных конференциях студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов», (Москва, 2008-2010).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 90 рисунками и 7 таблицами. Список цитируемой литературы содержит 135 наименований. Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов, списка цитируемой литературы и приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы представленной работы, сформулирована цель исследования.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В **обзоре литературы** рассмотрены суть и физические основы магнитной гипертермии с использованием ферромагнитных частиц, а также основные материалы, перспективные для данного метода, включая манганиты РЗЭ. Детально обсуждены структура и свойства последних, более подробно рассмотрена система La-Ag-Mn-O. Рассмотрены методы получения порошков манганитов в высокодисперсном состоянии. В заключении сформулированы основные нерешенные проблемы в данной области и поставлены задачи исследования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез порошков $La_{1-x}Ag_yMnO_{3+\delta}$

«Бумажный синтез». Нитраты лантана, марганца и серебра растворяли в дистиллированной воде, концентрации растворов уточнялись методом гравиметрии. На первом этапе данные растворы смешивались в необходимых соотношениях, затем полученным раствором пропитывались беззольные фильтры. Затем фильтры высушивались при 120°C и сжигались, а остаток дожигали при температуре 600°C в течении 30 мин. Синтез образцов проводился при 800°C в токе кислорода (30 ч), в алундовых тиглях. С

использованием этого метода синтеза были приготовлены образцы для установления границ области гомогенности твердых растворов в системе La-Ag-Mn-O.

Метод пиролиза аэрозолей. Получение порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ производили на установке, разработанной автором. Смесь растворов нитратов La, Ag и Mn в стехиометрическом соотношении помещали в камеру, из которой производилось диспергирование раствора ультразвуковым генератором аэрозолей с рабочей частотой 1,65 МГц (средний размер капель аэрозоля 0,5-5 мкм). Образовавшийся аэрозоль переносили потоком (18 л/ч) кислорода по широкой ПВХ трубке в кварцевый реактор, помещенный внутри печи. Температуру печи поддерживали при 500-1000°C с помощью электронного регулятора с точностью $\pm 5^\circ\text{C}$ и контролировали хромель-алюмелевой термопарой, введенной внутрь печи. Сбор полученных частиц проводили с помощью электрофильтра. В отдельных экспериментах с целью изменения морфологии поверхности получаемых частиц к исходному раствору нитратов добавляли лимонную кислоту. Полученные порошки подвергались дополнительному окислению при температуре 700-800°C в течение 5-100 часов в токе кислорода ($p(\text{O}_2)=1$ атм). Для получения порошков с размером, требуемым для биологического применения, частицы после дополнительного окисления подвергались фильтрации через трековые мембраны. Для этого суспензию обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 10 мин, а затем фильтровали через трековую мембрану с требуемым размером пор также под действием ультразвуковых колебаний, производимых волноводом, опущенным в суспензию. Обработка взвеси ультразвуком непосредственно в области фильтрации помогает разбить скопления мелких частиц. Очевидно, существенным является и кавитационное воздействие на саму мембрану, которое облегчает проникновение частиц по поровым каналам, что резко повышает результативность фильтрования. Размеры пор в трековых мембранах, использованных во время фильтраций, составляли 200 нм, 500 нм и 1000 нм.

Синтез гибридного материала $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ -изотиоцианат флуоресцеина (ФИТЦ)

Для прочного химического связывания молекул люминесцирующего вещества с частицами $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, поверхность последних предварительно химически модифицировали 3-аминопропилтриэтоксисиланом (АПТС). Образцы помещались в раствор АПТС в CHCl_3 , после испарения которого молекулы АПТС обволакивали частицы оксида. Затем проводили гидролиз в водно-спиртовом растворе (50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) в течение 2 ч, после чего образцы тщательно промывали дистиллированной водой для удаления несвязанного силана и помещали в сушильный шкаф на 3 ч при 110°C. В этом процессе происходит образование прочных связей АПТС с поверхностью и формирование мостиковых связей Si-O-Si между соседними хемосорбированными молекулами АПТС. Полученные образцы смешивали с рассчитанным количеством ФИТЦ, растворенного в этаноле, при постоянном перемешивании в течение 12 ч. Далее образцы промывали водой от непрореагировавшего ФИТЦ, после чего отделяли магнитные частицы от раствора с помощью магнита. На рис.1 показана схема получения гибридного материала $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ -ФИТЦ.

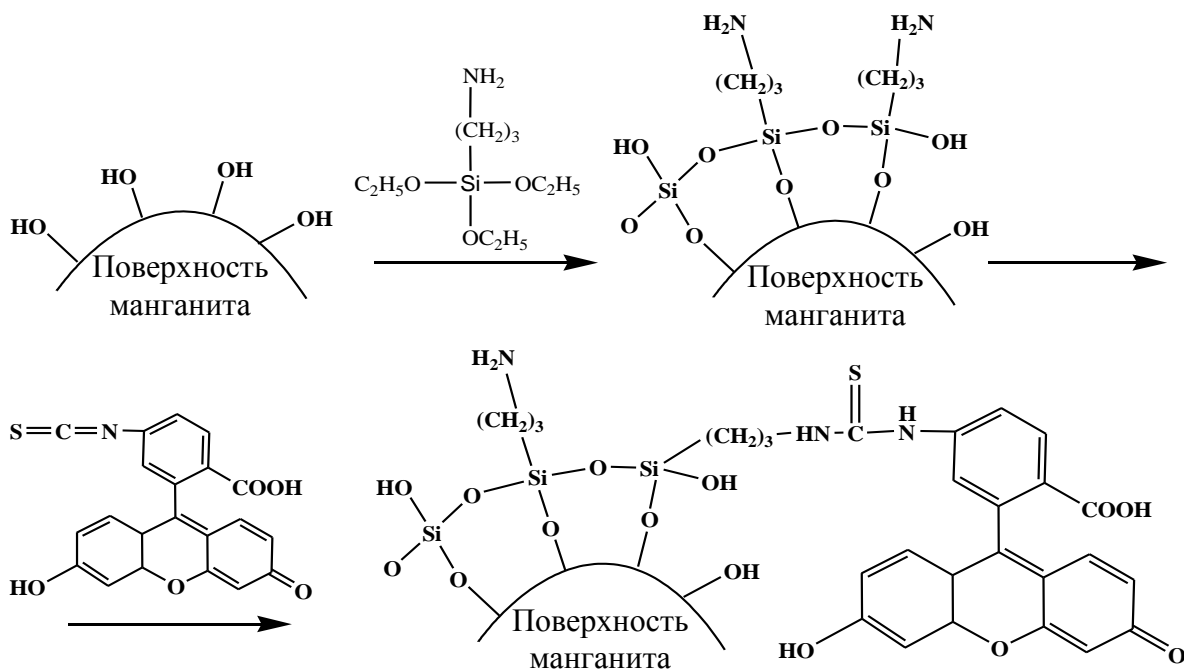


Рис.1. Схема создания гибридного материала $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ -ФИТЦ.

Методы исследования

Концентрации исходных растворов для приготовления порошкообразных образцов были определены методом гравиметрии (в качестве весовых форм для лантана и марганца использовали оксиды – La_2O_3 и Mn_2O_3 соответственно, а для серебра – хлорид серебра). Химический состав порошкообразных образцов контролировали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) на приборе Perkin-Elmer ELAN DRC II с использованием трех стандартных растворов, нестабильность плазмы учитывали введением в раствор внутреннего стандарта – иттрия. Мольные отношения La/Mn и Ag/Mn определялись с погрешностью 2-3%. Среднюю степень окисления марганца и кислородную стехиометрию устанавливали методом йодометрического титрования. Для повышения точности определения использовалась методика с разделенными процессами растворения навески керамики 50-100 мг в концентрированной HCl и поглощением выделившегося хлора раствором KI . Статистическая ошибка трех определений значения индекса δ составляла не более 0.01.

Катионный состав и его однородность контролировали при помощи рентгеноспектрального микроанализа (РСМА) на микроскопе JEOL JSM 840A (Япония). Условия анализа: ускоряющее напряжение 20 кВ, время накопления сигнала 120 с, анализ проводился с площади $100 \times 100 \text{ мкм}^2$ в 3-5 точках, с последующим усреднением. Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе высокого разрешения LEO SUPRA 50VP (Carl Zeiss, Германия). Отдельные микрофотографии порошков, полученных методом пиролиза аэрозолей, обрабатывались для построения распределений по размерам в специально написанной программе полуавтоматическим методом по изменению интенсивности цвета.

Определение фазового состава и параметров элементарных ячеек проводили методом рентгеновской дифракции на дифрактометрах Rigaku D/MAX 2500 и Rigaku SmartLab, в обоих случаях использовалось излучение CuK_α и вторичный графитовый монохроматор. Съемку проводили с шагом 0.02° в интервале углов $10-120^\circ$. Идентификацию фаз проводили с использованием базы дифрактометрических данных JCPDS. Расчет параметров

элементарной ячейки осуществляли в программном пакете JANA2006. Для уточнения структуры граничных манганитов, находящихся в равновесии с оксидом марганца, съемку рентгеновского спектра в интервале углов 2θ 10-150° повторяли 5 раз, результаты в дальнейшем складывали для уменьшения соотношения сигнал/шум. Обработку всех рентгенограмм проводили в программном пакете JANA2006 путем полнопрофильного уточнения структуры методом Ритвельда.

Измерение удельной поверхности порошков проводили на приборе QuantaChrome NOVA 4200E по методу БЭТ, проводя капиллярную адсорбцию азота при 77 К на синтезированных образцах. Расчет удельной площади поверхности проводили с помощью программы NovaWin-2/1.

Распределение частиц по размерам определяли на лазерных анализаторах HORIBA LA-950 (Япония), HELOS (Германия) и NANOPHOX (Германия). Все измерения проводились в дистиллированной воде. Измерения на приборах HELOS и NANOPHOX проведены при сотрудничестве с компанией Sympatec GmbH. Измерения на приборе HORIBA LA-950 были выполнены О.Н. Макаревич во ФГУП "ЦНИИчермет им. И.П.Бардина".

Исследование температуры Кюри полученных образцов проводилось на следующих приборах:

1. Определение температуры Кюри проводили путем измерений температурных зависимостей резонансной частоты и добротности измерительного резонансного контура, в катушку которого помещали исследуемый образец (ИРЭ РАН, Москва, д.ф.-м.н. В.А. Ацаркин и д.ф.-м.н. В.В. Демидов). Опыты проводились в частотном диапазоне 0.5÷2.0 МГц, амплитуда измерительного высокочастотного магнитного поля составляла 1÷10 А/м. Измерения проводились в термостатированном контейнере с резистивным нагревателем. Температура внутри контейнера измерялась диодным термометром с ошибкой $\pm 0.3^\circ\text{C}$.

2. Для некоторых образцов температуру Кюри измеряли по температурным зависимостям магнитной восприимчивости в интервале температур 77К ÷ 340К с помощью АС-магнетометра, собранного в Лаборатории химии координационных соединений, в поле 4.5 Э и частотой 73Гц. Охлаждение ниже комнатной температуры осуществлялось с помощью жидкого азота. Для минимизации погрешности, связанной с температурным градиентом, измерения одного образца проводили как в режиме нагрева, так и в режиме охлаждения. Результаты этих измерений усреднялись.

3. В качестве одного из альтернативных методов измерения температуры Кюри использовали термоанализатор Perkin Elmer Pyris (Perkin Elmer, США) с закрепленным над образцом магнитом для уменьшения давления образца на весы в ферромагнитном состоянии и последующим увеличением его при переходе T_K . Скорость нагрева составляла $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ в диапазоне температур 20 – 150°С.

Измерение спектров электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в зависимости от температуры позволяет определять температуру перехода ферромагнетик-парамагнетик по изменению величины резонансного поля и расстояния между максимумами спектра. Получение спектров ЭПР проводилось на стандартном ЭПР-спектрометре Bruker ER-200 в диапазоне длин волн $\lambda=3,1$ см ($\omega/2\pi=9,58$ ГГц) при температурах 22-52°С.

Исследование эффекта стабилизации температуры в суспензиях частиц манганита в дистиллированной воде в переменном магнитном поле проводили на приборе, собранном в ИРЭ РАН (д.ф.-м.н. В.А. Ацаркин и д.ф.-м.н. В.В. Демидов). Образцы, представлявшие собой суспензии с концентрацией порошка 75 мг в 150 мг H₂O, помещали в соленоид диаметром 44 мм, по которому пропускали ток с частотой 1.04 МГц, амплитуда магнитного поля при этом

составляла 53Э (≈ 4.2 кА/м). Датчиком температуры являлась тонкая термопара медь-константан, помещенная непосредственно в суспензию.

Съемка петель гистерезиса проводилась на вибрационном магнитометре Lake Shore 7400 А.С. Семисаловой (Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова). Для каждого образца съемку проводили в двух режимах – с большим шагом в больших полях, чтобы определить намагниченность насыщения, и с малым шагом в малых полях для разрешения величины коэрцитивной силы.

Для проверки возможности вымывания серебра из порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, помещенных в водную среду, применена методика прямой потенциометрии. В качестве измерительного электрода использовали серебряную проволоку, в качестве электрода сравнения стандартный хлорсеребряный электрод. Кроме того, во избежание образования осадка AgCl , использовали электролитический ключ с насыщенным раствором KNO_3 . Для определения изменения концентрации ионов Ag^+ со временем хранения суспензий использовали метод градуировочного графика с использованием 6 стандартных растворов.

Эффективность модифицирования кремнийорганическим соединением (3-аминопропилтриэтоксисиланом) поверхности манганита оценивалась путем измерения угла смачивания поверхности тонких пленок манганита лантана-серебра дистиллированной водой.

Методом ИК-спектроскопии доказывали факт прививки органических молекул к поверхности порошкообразного образца. ИК-спектры получены для химически модифицированных порошков, суспензированных в сухом вазелиновом масле (для съемки в области 400-1200, 1500-2000 cm^{-1}) и гексахлорбутадиене (для съемки в области 1200-1500, 2000-4000 cm^{-1}), на фурье-спектрометре PE 1600 FTIR.

Спектры фотолюминесценции измеряли на люминесцентном спектрометре LS-55 (Perkin-Elmer). Источник возбуждения - ксеноновая лампа, работающая в пульсирующем режиме, с двумя кристаллическими монохроматорами. Спектры возбуждения снимали в интервале 200÷600 нм с шагом 0.5 нм. Спектры фотолюминесценции снимали при напряжении на детекторе - 900 В, длине возбуждения – 240 нм, в диапазоне 470÷800 нм с шагом 0.5 нм.

Для определения возможности использования частиц $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ в качестве контрастного агента в методе магнитно-резонансной томографии были проведены опыты по внедрению частиц ЛАМО в мозг мышей. Измерения проводились на приборе Varian с частотой 600 МГц в Биомедицинском Томографическом Центре (Университет Иллинойса, Урбана-Шампейн, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фазы, сосуществующие в системе La-Ag-Mn-O с учетом топотаксии на границе шпинель/перовскит.

В рамках данной работы было продолжено изучение области гомогенности твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, начатое в работе [3]. Основным источником информации о фазовом составе образцов был рентгенофазовый анализ. Уточнены равновесные фазы находящиеся в системе $\text{La}_2\text{O}_3\text{-Ag-Mn}_2\text{O}_3$ для условий $T=800^\circ\text{C}$ и $p(\text{O}_2)=1\text{ атм}$.

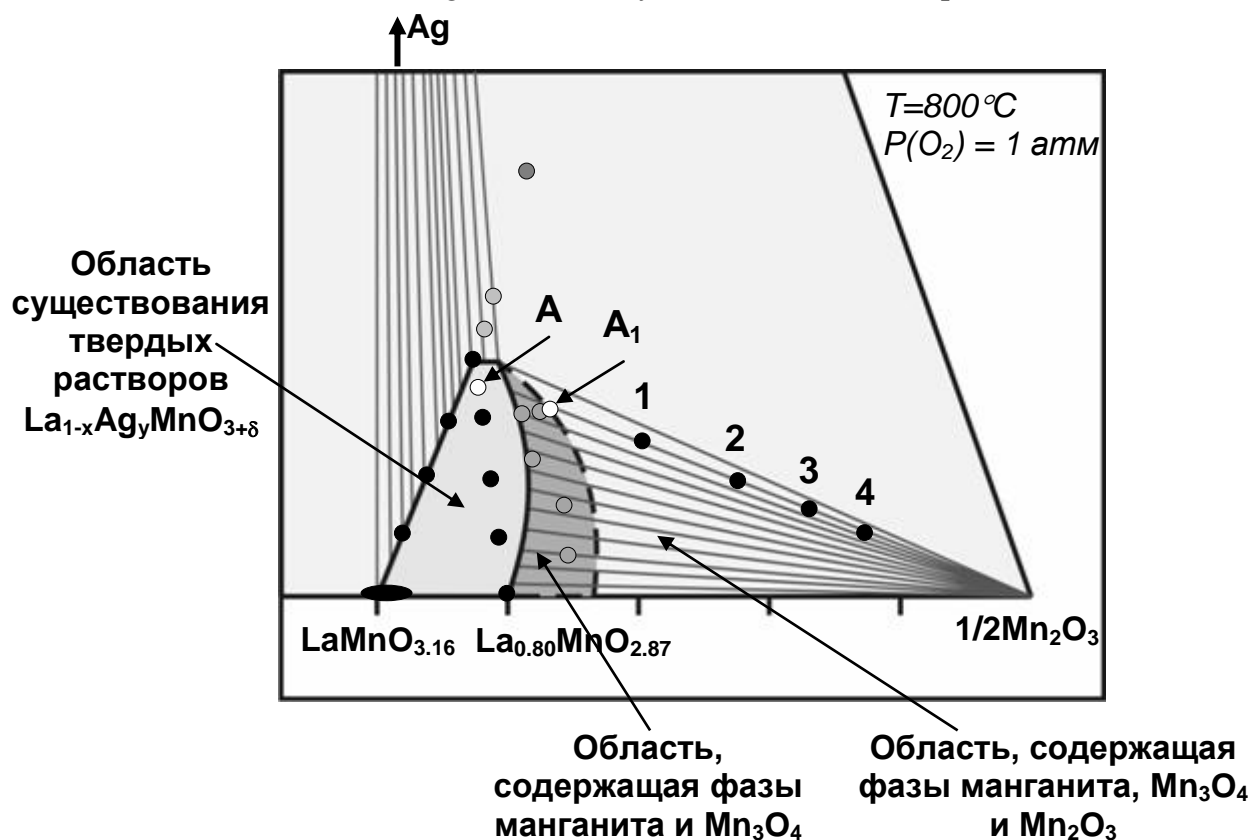


Рис.2. Фазы, сосуществующие в системе La-Ag-Mn-O с учетом эффекта топотаксии на границе шпинель/перовскит при фиксированных $p(\text{O}_2)$ - T условиях.

Показано, что в двухфазной области манганит - Mn_2O_3 , вблизи границы твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, существует область (рис.2), в которой в качестве второй фазы присутствует кубическая фаза гаусманита Mn_3O_4 , что противоречит термодинамическим данным: в равновесном состоянии при данных $p(\text{O}_2)$ - T условиях синтез устойчивым оксидом марганца является биксбиит Mn_2O_3 [5]. При дальнейшем движении по составу в область, обогащенную оксидом марганца, сосуществуют 3 фазы: манганит, Mn_3O_4 и Mn_2O_3 , относительные количества которых не меняются при продолжительном отжиге (50 часов). Этот результат противоречит правилу фаз Гиббса, согласно которому эта область составов должна быть двухфазной. Устойчивое существование Mn_3O_4 при данных $p(\text{O}_2)$ - T условиях может быть связано с частичной структурной когерентностью манганита (структура перовскита) и гаусманита (структура шпинели). Ранее подобный факт стабилизации гаусманита наблюдался в тонкопленочных образцах, полученных на перовскитной подложке SrTiO_3 и был объяснен эффектом эпитаксии [6]. В нашей работе нами предложена гипотеза аналогичного эффекта в объемных образцах. Поскольку обе эпитаксиально сопрягающиеся фазы имеют кубическую симметрию, то можно утверждать, что эпитаксия должна

осуществляться по всем трем ортогональным кристаллографическим направлениям. Такой эффект называется топотаксией, он реализуется вследствие сходства структурных мотивов двух структур и их параметрическом совпадении по некоторым плоскостям и направлениям. Построение решеток совпадающих узлов для структур гаусманита и манганита $\text{La}_{0.80}\text{Ag}_{0.15}\text{MnO}_{3+\delta}$ по эпитаксиальным соотношениям, установленным в работе [6]

(001)[110] шпинель//((001)[100]перовскит;

(101)[010] шпинель//((001)[110]перовскит

показало малую величину рассогласования параметров элементарных ячеек на границе раздела фаз (4-5%), что подтверждает возможность возникновения топотаксии при совместном образовании фаз гаусманита и $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$. Более низкая свободная энергия когерентных границ раздела этих фаз по сравнению с аналогичной величиной для некогерентных границ $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}/\text{Mn}_2\text{O}_3$ объясняет наблюдавшиеся нами фазовые отношения. Отметим, что правило фаз не учитывает термодинамические эффекты, связанные с различной энергией границ раздела равновесных фаз и возможность их эпитаксиальных отношений.

В работе в качестве методов определения границы твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ со стороны избытка оксида марганца предложено два подхода: исследование количественного фазового состава образцов (определение соотношения фаз манганита, Mn_2O_3 и Mn_3O_4), лежащих на одной коноде, по корундовым числам и метод Ритвельда для многофазных образцов.

Исследование границы твердых растворов по корундовым числам

Для исследования границы существования твердых растворов были синтезированы четыре состава, лежащие на одной коноде (прямой, соединяющей Mn_2O_3 и точку на треугольнике, отвечающую составу манганита с соотношением $\text{La}/\text{Ag}/\text{Mn} = 0.70/0.15/1$), обозначенные как точки 1, 2, 3 и 4 на рис.2 соответственно. Показано, что содержание обоих оксидов марганца возрастает при движении по коноде в сторону образцов, обогащенных марганцем (рис.3).

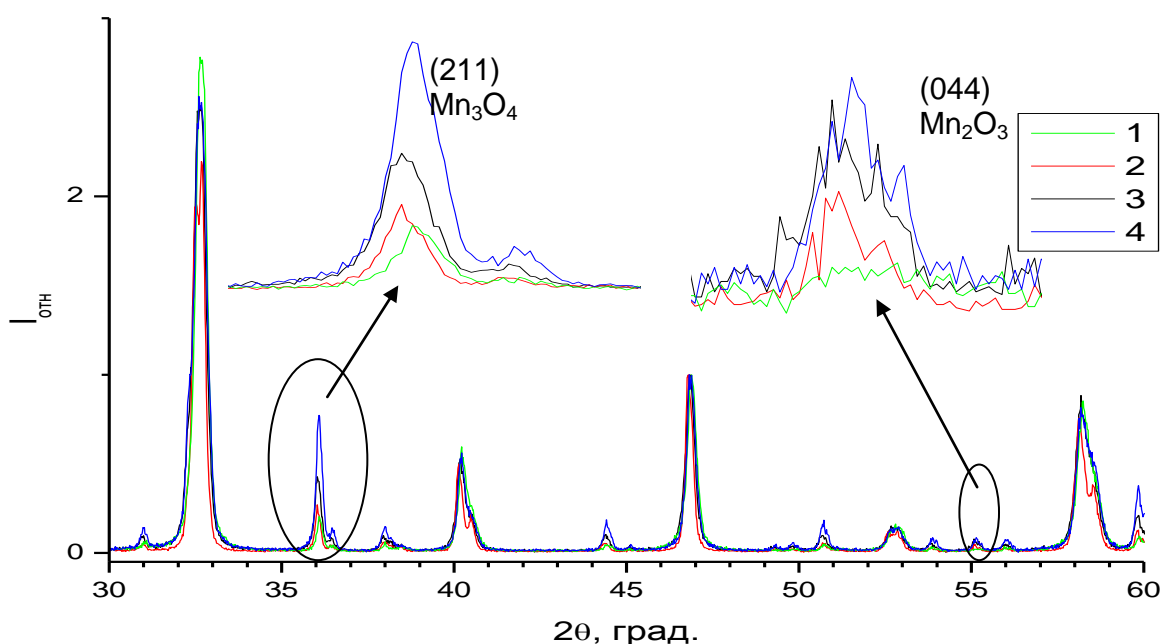


Рис.3. Рентгенограммы образцов, лежащих на одной коноде.

Полнопрофильный анализ данных рентгенограмм позволил определить относительные интегральные интенсивности обоих оксидов марганца и провести математический расчет с использованием их корундовых чисел для определения границы твердых растворов. Рассчитанный таким путем состав граничного твердого раствора - $\text{La}_{0.79(12)}\text{Ag}_{0.17(3)}\text{MnO}_3$ - надо рассматривать как оценочный, т.к. метод определения состава с использованием корундовых чисел имеет невысокую точность. С использованием данного метода построен график мольных долей фаз на данной коноде (рис.4), показывающий состав фазовой смеси в каждой точке коноды.

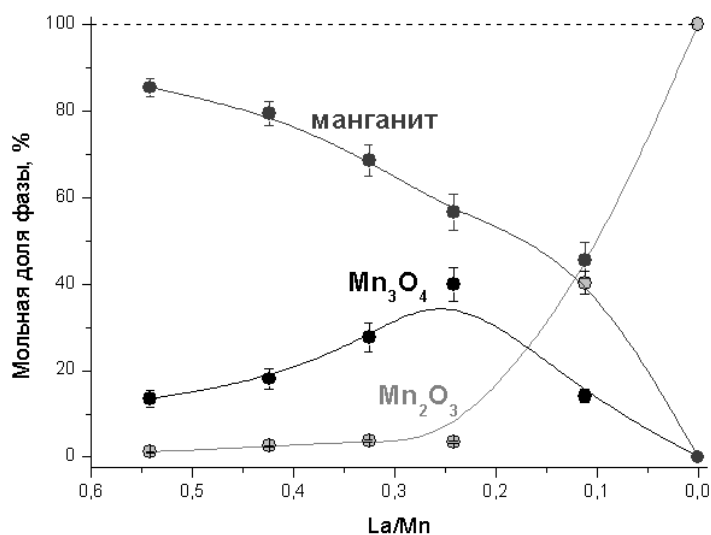


Рис.4. Мольные доли Mn_3O_4 , Mn_2O_3 и манганита при движении по коноде.

Исследование границы гомогенности твердых растворов методом Ритвельда

Уточнение структуры манганитов лантана-серебра в многофазных образцах усложняется тем, что при движении от коноды к коноде в области, граничащей с Mn_2O_3 и областью твердых растворов, меняется состав твердого раствора. В свою очередь, это приводит к необходимости каждый раз уточнять множество структурных параметров манганита, таких как тепловые параметры La, Ag, Mn и O, заселенность позиции лантана и координаты атома кислорода. Поэтому в работе предложено проводить на первом этапе уточнение структурных и профильных параметров для однофазного манганита, состав которого лежит вблизи границы гомогенности, и затем считать их неизменными для двухфазных образцов, лежащих на той же коноде.

Из-за отсутствия в литературе структурных параметров гаусманита в работе была отдельно поставлена и выполнена задача по уточнению структурных параметров Mn_3O_4 , который синтезировался в условиях, близких к условиям синтеза манганита: 1000°C , $p_{\text{O}_2}=0.21$ атм, медленное охлаждение (Табл.1).

Для решения задачи по определению граничного состава твердых растворов методом Ритвельда были приготовлены два образца, располагающихся на одной коноде: однофазный образец состава $\text{La}_{0.80}\text{Ag}_{0.17}\text{MnO}_{3+\delta}$ (точка А на рис.2) и двухфазный (точка А₁ на рис.2), содержащий фазы манганита и оксида марганца, с отношением катионов La/Ag/Mn в продукте 0.68/0.15/1. Уточненные значения профильных и структурных параметров для однофазного образца (см. Табл.1), в частности гауссова компонента функции Псевдо-Войта, асимметрия, тепловые параметры атомов лантана, марганца и кислорода принимались неизменными при уточнении структуры и соотношения фаз в двухфазном порошке. Таким образом, для двухфазного образца А были рассчитаны функция фона, параметры элементарной ячейки, лоренцева компонента функции Псевдо-Войта, заселенность позиции лантана, координата кислорода и соотношение фаз. Установленный в результате этого расчета количественный состав двухфазной смеси соответствует 96.4(12)% LAMO и 3.6(3)% Mn_3O_4 , а заселенность позиции лантана в манганите 0.1308(2), что позволяет определить граничный состав, лежащий на данной коноде, как $\text{La}_{0.788(3)}\text{Ag}_{0.175(1)}\text{MnO}_3$. Граничное положение этого состава подтверждено специальными проверочными синтезами: образцы,

лежащие левее данной точки на данной коноде являлись однофазными, а образцы, правее данной точки, - двухфазными.

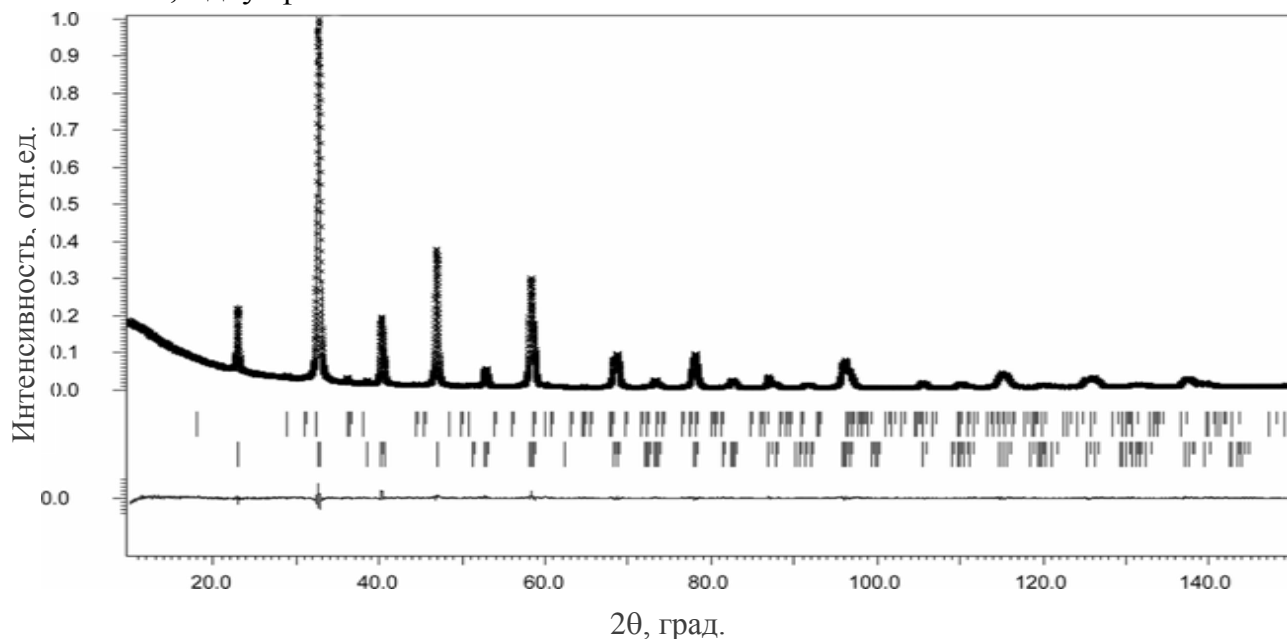


Рис.5. Уточненный профиль рентгенограммы двухфазного образца A_1 .

Таблица 1. Результаты уточнения профильных и структурных параметров для гаусманита, однофазного образца A и двухфазного образца A_1 (см. рис.2). Серым тоном отмечены поля с данными, которые фиксировались при уточнении структуры для двухфазного образца.

Параметры	Mn_3O_4	Однофазный образец A	Двухфазный образец A_1
Гауссова компонента функции Псевдо-Войта	2.1(3)	19(4)	19
Лоренцева компонента функции Псевдо-Войта	3.18(8)	10.9(4)	14.89(13)
Угловая зависимость функции Псевдо-Войта	18.8(7)	114(14)	114
Ассиметрия по дивергенции	0.0366(4)	0.0341(17)	0.0341
Параметры элементарной ячейки, Å	a=5.76181(4) c=9.46935(10)	a=5.4921(2) c=13.3363(8)	Манганит: a=5.49046(13) c=13.3376(5) Mn_3O_4 : a=5.7595(16) c=9.453(5)
Тепловые параметры атомов, B_{iso}	Mn1=0.53(4) Mn2=0.46(3) O1=0.44(7)	La/Ag=0.71(4) Mn=0.43(7) O=1.0(3)	Манганит: La/Ag=0.71 Mn=0.43 O=1.0 Mn_3O_4 : Mn1=0.53 Mn2=0.46 O1=0.44

Координаты кислорода	$y=0.2230(7)$ $z=0.3830(4)$	$x=0.546(2)$	<i>Манганит:</i> $x=0.5448(11)$
Заселенности позиций атомов	-	-	<i>Манганит:</i> La: 0.1308(2)
Соотношение фаз, %	Mn_3O_4 : 98.63(9) Mn_2O_3 : 1.37(9)	-	<i>Манганит:</i> 96.4(12) Mn_3O_4 : 3.6(3)
R-факторы: структурные (R_1 , ωR_2) и профильные (R_{p1} , ωR_{p2})	Mn_3O_4 : $R_1 = 1.78$, $\omega R_2 = 2.89$; Mn_2O_3 : $R_1 = 5.78$, $\omega R_2 = 4.36$; $R_{p1}=7.83$, $\omega R_{p2}=10.84$	$R_1 = 1.52$, $\omega R_2 = 3.10$; $R_{p1} = 2.40$, $\omega R_{p2} = 5.42$	<i>Манганит:</i> $R_1=1.67$, $\omega R_2=2.96$; Mn_3O_4 : $R_1=3.99$, $\omega R_2=3.71$; $R_{p1}=3.39$, $\omega R_{p2}=4.50$

Таким образом, применение обоих расчетно-экспериментальных методов к двухфазным смесям LAMO - Mn_3O_4 позволило получить численные значения граничных составов перовскитной фазы: $La_{0.79(12)}Ag_{0.17(3)}MnO_3$ и $La_{0.788(3)}Ag_{0.175(1)}MnO_3$ (для количественного фазового анализа с использованием корундовых чисел и по уточнению структуры двухфазного образца методом Ритвельда, соответственно). Данные значения получены для разных конод, но находящихся достаточно близко друг от друга: одна конода проходит через точку с отношением $La/Ag/Mn = 0.70/0.15/1$, а вторая – через точку $La/Ag/Mn = 0.68/0.15/1$ соответственно. Близость данных конод позволяет сравнивать результаты между собой и утверждать, что оба метода позволяют определять границу твердых растворов, однако метод Ритвельда дал значительно более точное численное значение.

Получение порошков для магнитной гипертермии методом пиролиза аэрозолей (ПА).

Порошковые материалы для магнитной гипертермии получали методом пиролиза аэрозолей, т.к. данный метод позволяет получать сферические частицы, не травмирующие живые клетки при их биомедицинском применении. На рис.6 представлена микрофотография (СЭМ) порошка, полученного ПА, а на рис.7 - результаты ее статистической обработки. Видно, что выбранный нами метод синтеза позволяет получать субмикронные порошки с достаточно широким распределением по размерам. Такие полидисперсные порошки не подходят для биомедицинского применения, т.к. наиболее крупные частицы микронного размера могут вызывать закупорку пор и микрокапилляров тканей. Кроме того, частицы разных размеров могут переноситься кровотоком в организме на различные расстояния и в результате концентрироваться в различных органах. Поэтому в нашей работе решалась проблема разделения частиц по размерам. Традиционные седиментационные методы для аэрозольных образцов оказались неэффективными, что, по-видимому, связано с различием в плотности порошков разного размера: более крупные сферы могут быть более пористыми и даже полыми, тогда как мелкие частицы обычно не содержат крупных пор. Частично это подтверждается наблюдением в СЭМ чешуек крупных частиц (рис.6). Поэтому в работе предложено проводить разделение частиц по размерам при помощи трековых мембран с различным сечением пор. Для повышения эффективности фильтрования было применено ультразвуковое воздействие, производимое УЗ-волноводом, опущенным в суспензию и направленным перпендикулярно к поверхности мембраны. Применение ультразвука при фильтровании не допускает забивания пор трековой мембраны более крупными частицами, тем самым, приводя к эффективности разделения частиц по размерам. На рис.7 показаны

распределения по размерам исходного порошка, полученного методом пиролиза аэрозолей, и порошка, отфильтрованного с помощью трековой мембраны с размером пор 0.5 мкм.

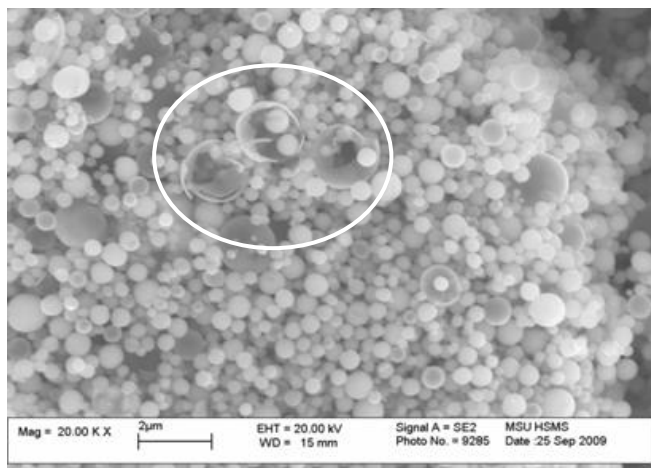


Рис.6. Микроморфология порошка, получаемого методом пиролиза аэрозолей. Эллипсом выделены чешуйки разрушившихся полых сферических частиц.

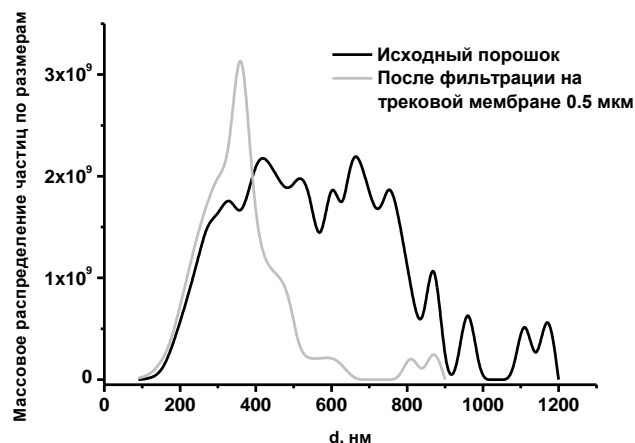


Рис.7. Распределение частиц по размерам для исходного порошка и порошка, отфильтрованного на трековой мембране с размером пор 0.5 мкм (результаты статистической обработки микрофотографий).

Свойства пиролизных образцов

Температуру Кюри в работе измеряли следующими методами (рис.8): из температурных зависимостей χ' и χ'' , из данных электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и из данных по термогравиметрическому анализу с использованием магнита. Значение температуры Кюри, определенное для одного образца разными методами, составило $46 \pm 2^\circ\text{C}$. Такой расхождение в значениях температуры Кюри для применения в локальной гипертермии не является критичным, т.к. более важной характеристикой в этом случае являются эксперименты на суспензиях в переменном магнитном поле, позволяющие определять температуру автостабилизации и величину SAR. А определяемое значение температуры Кюри являлось лишь критерием того, подходит ли тот или иной состав для дальнейших исследований в виде суспензии в переменном магнитном поле. В дальнейшем обсуждении, если не указано иное, значения T_K приводятся по данным измерений температурной зависимости действительной части магнитной восприимчивости.

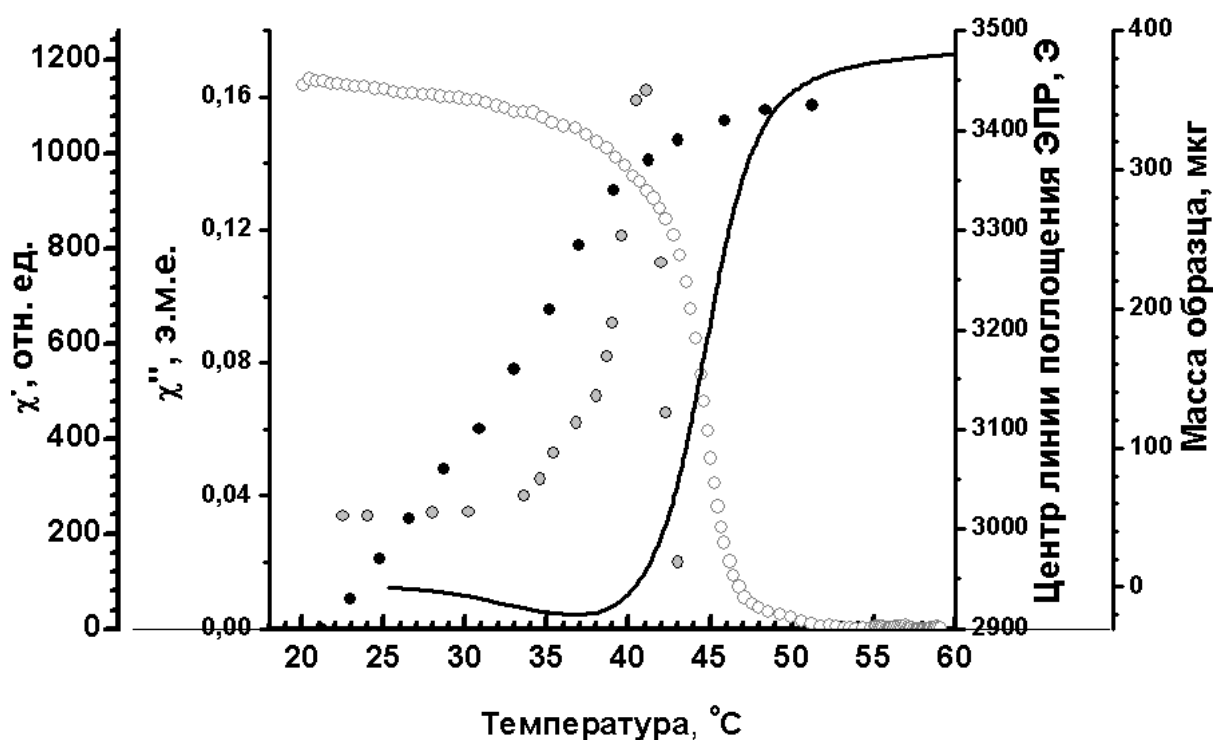


Рис.8. Температурные зависимости действительной χ' (\circ) и мнимой χ'' (\circ) частей магнитной восприимчивости, центра линии поглощения ЭПР (\bullet) и кривая ТГА для образца $La_{0,80}Ag_{0,15}MnO_{3+\delta}$ (—).

Результаты исследования кинетики высокочастотного нагрева суспензий показывают (рис.9), что для многих образцов на начальном этапе наблюдаются два участка с разным наклоном: начальная скорость нагрева несколько замедляется, а затем резко усиливается перед выходом на плато автостабилизации. Это объясняется тем, что зависимость $\chi''(T)$ имеет пиковый характер (рис.8). Вследствие описанного явления в работе используются две величины: $SAR_{25^\circ C}$ и SAR_{max} , соответствующие начальному участку кинетической кривой и участку с максимальным наклоном касательной к данной кривой. Надо отметить, что во всех образцах величина SAR_{max} наблюдается в районе $37^\circ C$, близкой к температуре человеческого тела, поэтому измерение величины SAR_{max} наиболее информативно и для гипертермической терапии.

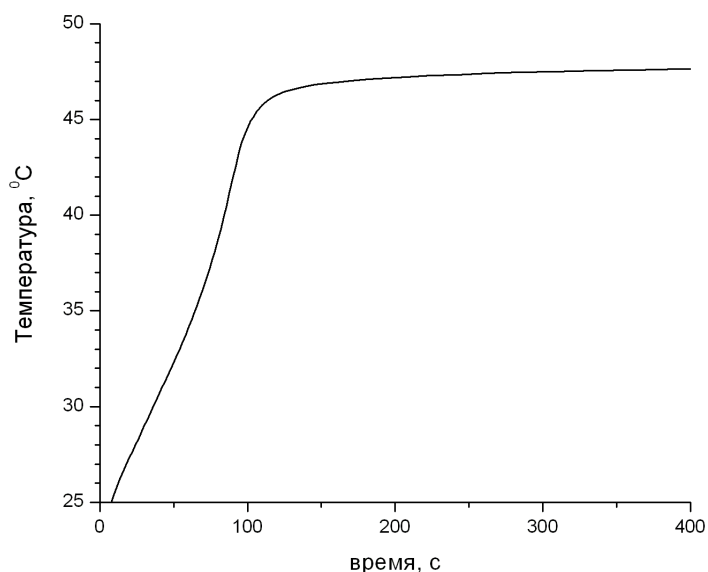


Рис.9. Кривая нагрева суспензии $La_{0,80}Ag_{0,15}MnO_3$.

Образцы для магнитных исследований наряду с пиролизом аэрозолей получали т.н. «бумажным» методом синтеза (БМС). Хотя по форме и размеру частиц порошки, получаемые ПА, более перспективны для медицинского применения, однако оказалось, что по магнитным свойствам они значительно уступают порошкам БМС. На рис.10 показаны температурная зависимость магнитной восприимчивости порошков идентичного состава,

полученных обоими методами, и кривая нагрева приготовленных из них суспензий в переменном магнитном поле. Видно, что порошок, полученный ПА, по сравнению с порошком БМС имеет существенно большую ширину магнитного перехода и меньшую величину SAR, которая качественно определяется по меньшему углу наклона кинетической кривой нагрева, а численно считается по формуле, приведенной в Разделе 2.1.2 литературного обзора диссертации).

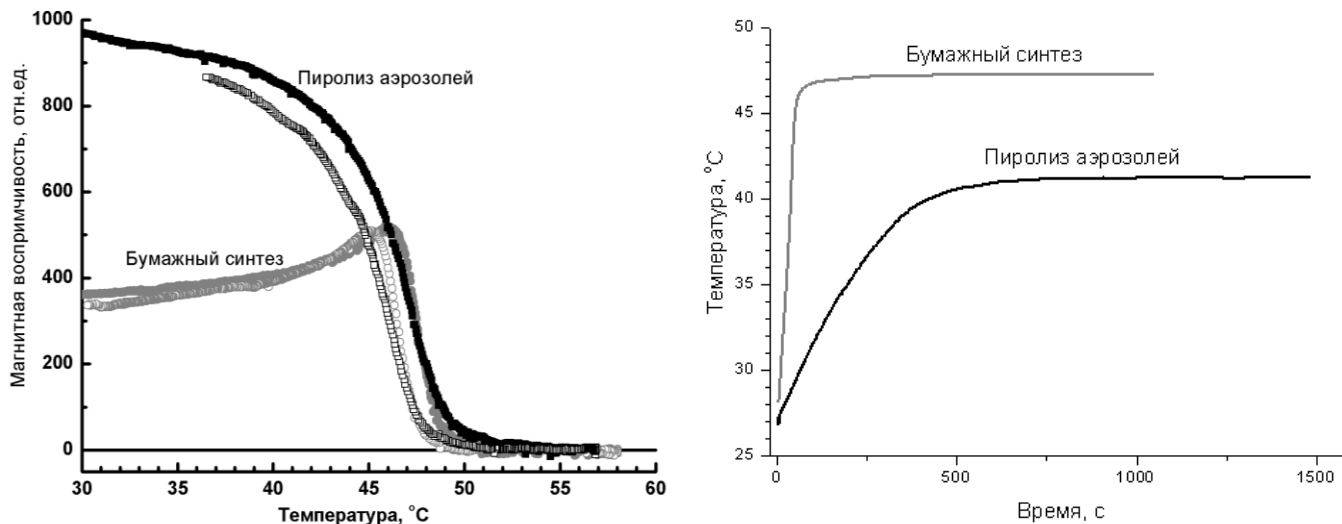


Рис.10. Температурная зависимость магнитной восприимчивости (слева) и кривые нагрева суспензии при помещении в переменное магнитное поле (справа) для образцов $La_{0.80}Ag_{0.17}MnO_{3+\delta}$, полученных методами ПА и БМС.

Для магнитной гипертермии величина SAR имеет очень большое значение, она характеризует то, как быстро ферромагнитные частицы будут разогревать окружающую биологическую среду, и в сильной степени определяет применимость данного материала в терапии. Поэтому для понимания причин низких значений SAR образцов, полученных методом ПА, и их улучшения было проведено детальное изучение зависимости магнитных свойств порошка от основных параметров синтеза: температуры пиролиза раствора нитратов, температуры и длительности дополнительного окисления. Показано, что величина SAR существенно падает при температуре пиролиза, выше 900°C (рис.11), что связано с восстановлением части серебра при ПА и соответствующим уменьшением его содержания в структуре манганита; этот вывод подтверждается данными химического анализа и рентгеновской дифракции образцов, полученных при различных температурах пиролиза аэрозоля постоянного состава. Дополнительное окисление манганита при отжиге в кислороде ($p(O_2)=1$ атм, до 100 час) также несколько повышает величину SAR, но это влияние существенно меньше, чем влияние потерь серебра. Максимальное значение SAR,

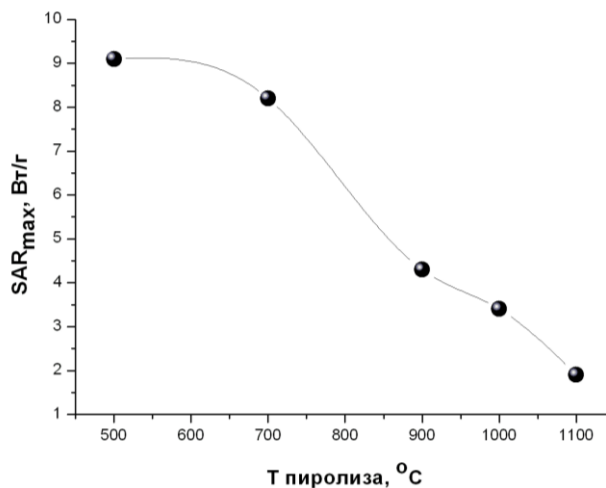


Рис.11. Зависимость величины SAR от температуры пиролиза (дополнительное окисление - 800 °C, 5 часов) для $La_{0.80}Ag_{0.17}MnO_3$.

которое удалось достичь за счет оптимизации параметров ПА (температура пиролиза – 700-800°C, дополнительное окисление - 750°C, 30 ч), составило ≈ 10 Вт/г, что в три раза меньше аналогичной величины для порошков идентичного состава, полученного БМС (SAR = 28-30 Вт/г). Исчерпав тем самым возможность повысить величину SAR ПА-порошков за счет оптимизации состава, мы поставили задачу увеличения SAR путем изменения дисперсности и морфологии ферромагнитных частиц.

Применение лимонной кислоты в методе пиролиза аэрозолей

В литературе [7] описан метод получения нанокристаллического оксидного порошка методом пиролиза с добавлением в исходную смесь нитратов лимонной кислоты (ЛК). В присутствии ЛК термическое разложение нитратов происходит более активно и сопровождается большим газовыделением, что способствует повышению дисперсности порошков. Данный метод был опробован нами на примере состава $\text{La}_{0.80}\text{Ag}_{0.17}\text{MnO}_3$. Было показано, что добавление лимонной кислоты в методе ПА увеличивает удельную площадь поверхности ($S_{уд}$) порошков ЛАМО от 1-3 м²/г (ПА) до 13-19 м²/г (ПА+ЛК). Возрастание $S_{уд}$ в данном случае в основном обязано не уменьшению размеров частиц, а увеличению открытой пористости сферических поликристаллических агломератов частиц нанометрового размера, что явствует из результатов измерений размера и объема пор методом БЭТ (рис.12) и сканирующей электронной микроскопии (рис.14). Величина SAR таких порошков с повышенной удельной поверхностью достигает ≈ 30 Вт/г (рис.13), что сравнимо с аналогичной характеристикой порошков БМС. Объяснение столь сильного влияния морфологии порошков на величину SAR можно видеть в том, что высокая пористость сферических агломератов частиц, их более ажурный характер, дает возможность суспензионной среде заходить внутрь сфер и тем самым улучшает тепловой контакт ферромагнетика с окружающей жидкой средой. В результате скорость разогрева частицами окружающей среды при помещении их в переменное магнитное поле возрастает.

В дальнейшем было показано, что изменение концентрации ЛК, добавленной к раствору нитратов в исследованных пределах (0,05-0,40 М), хотя и сказывается на микроморфологии агломератов, делая их еще более «открытыми» для проникновения жидкости, тем не менее, не приводит к дальнейшему росту SAR. Этот результат не противоречит предложенному объяснению взаимосвязи пористости агломератов и удельной поглощаемой мощности при высокочастотном нагреве.

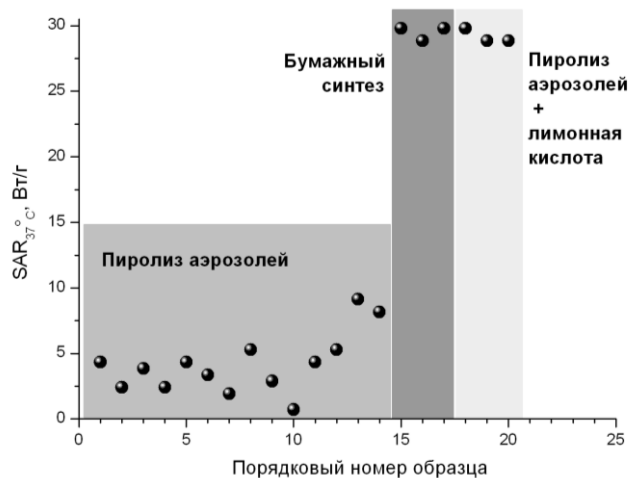
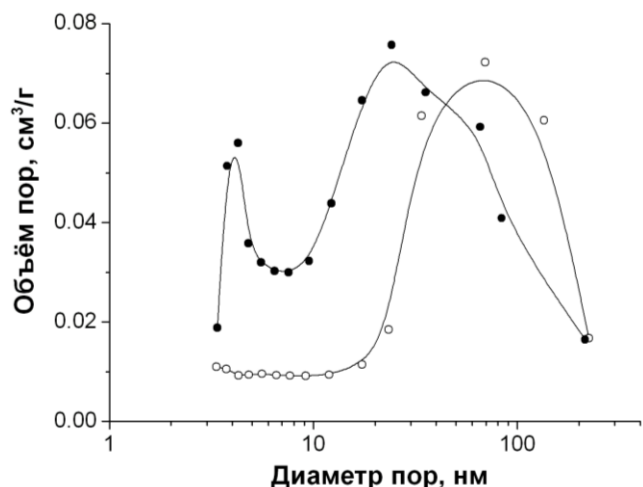


Рис.12. Распределение пор по размерам для порошков, полученных методами ПА (○) и ПА+ЛК (●) ($C = 0.05M$).

Рис.13. Сопоставление величины SAR для порошков состава $\text{La}_{0.80}\text{Ag}_{0.17}\text{MnO}_3$, полученных разными методами синтеза.

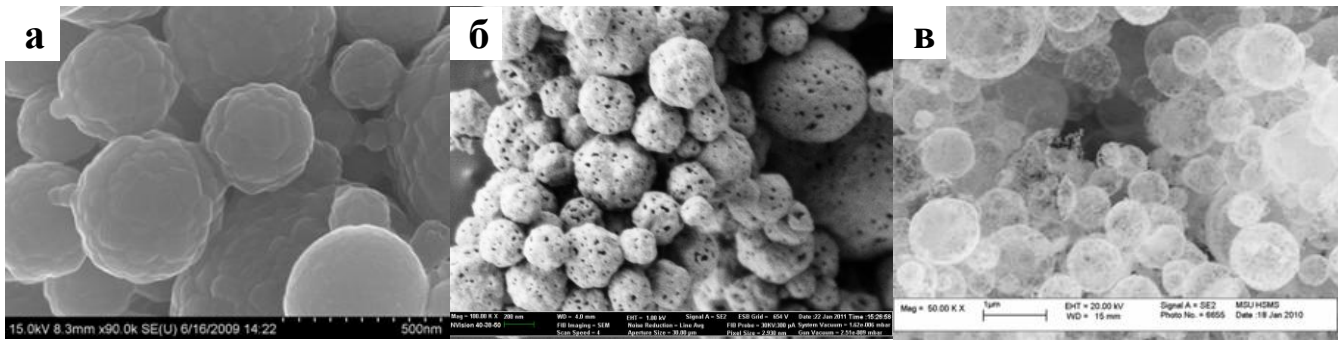


Рис.14. Микроморфология порошков, полученных методами ПА (а) и ПА+ЛК: $C = 0.05M$ (б) и $C = 0.40M$ (в).

Форма петель гистерезиса для образцов, полученных разными методами синтеза, является типичной для мягких ферромагнетиков (рис.15). Образец с крупными агрегированными частицами, каким является порошок БМС, демонстрирует наиболее высокое значение намагниченности насыщения по сравнению с образцами, синтезированными ПА, а добавление ЛК в методе ПА приводит к еще большему ослаблению намагниченности насыщения. Такая картина объясняется увеличением роли разупорядоченной поверхности в процессе намагничивания при уменьшении размера частиц. Кроме того, наблюдаемые отличия коэрцитивной силы от метода синтеза образцов (рис.16) согласуются с данными по измерению SAR, при этом значение SAR линейным образом зависит от коэрцитивной силы (рис.17).

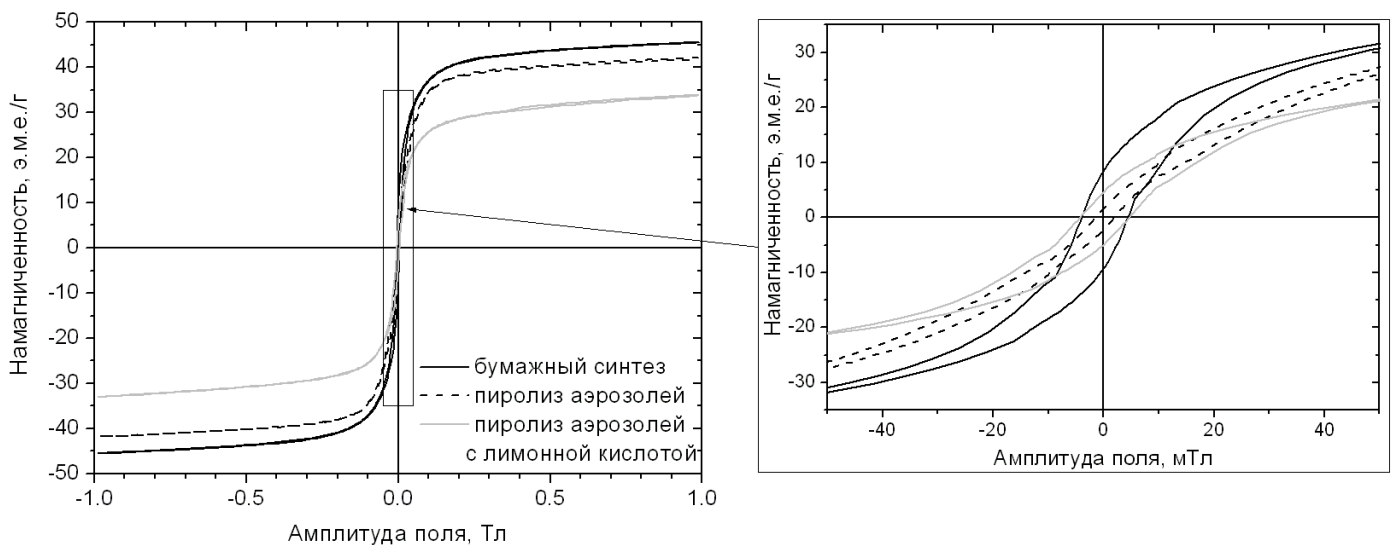


Рис.15. Петли гистерезиса для образцов разных методов синтеза.

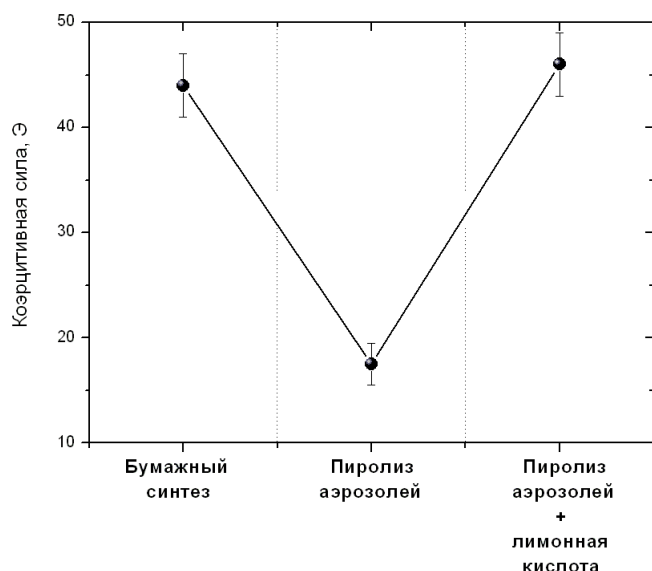


Рис.16. Зависимость коэрцитивной силы от метода синтеза.

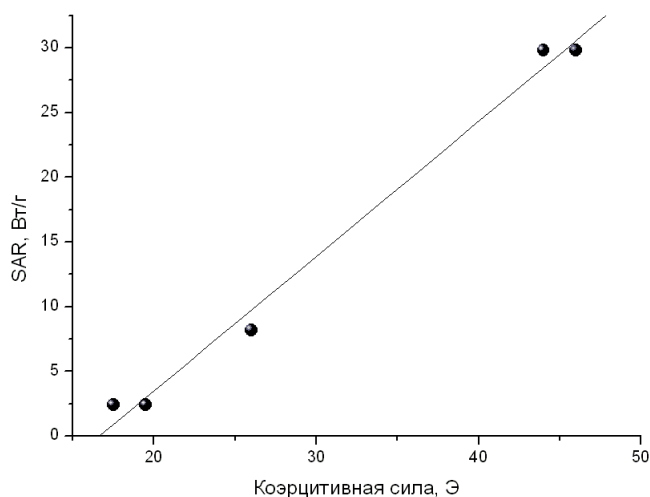


Рис.17. Зависимость SAR от коэрцитивной силы образца.

Важно отметить, что полученные значения SAR (~ 30 Вт/г при амплитуде поля $H = 10$ кА/м и частоте $f = 800$ кГц) для предлагаемых в работе манганитов лантана-серебра $La_{1-x}Ag_yMnO_{3+\delta}$ являются рекордными среди манганитов, так как наибольшее значение SAR, опубликованное к настоящему времени и полученное для манганита лантана-стронция, составляет 23 Вт/г при тех же параметрах переменного поля [8]. Несмотря на различие условий высокочастотного нагрева в нашей и цитируемой работах (4.2 кА/м и 1 МГц – в данной работе; 13.9 кА/м и 425 кГц в [8]), сравнение этих результатов корректно, поскольку результаты пересчитаны к единым значениям H и f по формуле $SAR \sim f \cdot H^2$, справедливой вплоть до амплитуды поля ≈ 16 кА/м [9].

Устойчивость состава и свойств порошков $La_{0.80}Ag_{0.15}MnO_{3+\delta}$ при длительном контакте с водной средой

Для практического применения ферромагнетиков в гипертермии важно, чтобы их водные суспензии были бы устойчивыми, а магнитные свойства оставались бы неизменными в течение долгого времени (физиологи и клиницисты должны пользоваться готовыми суспензиями с известными и неизменяющимися характеристиками T_K и SAR). В связи с тем, что T_K манганитов $La_{1-x}Ag_yMnO_{3+\delta}$ зависит от величины y , то возможные потери серебра при длительном выдерживании порошка в водной суспензии могут приводить к ухудшению нагрева биологических тканей в переменном магнитном поле. Поэтому нами отдельно изучена возможность «вымывания» серебра из структуры манганита $La_{0.80}Ag_{0.15}MnO_{3+\delta}$, полученного БМС, в водных суспензиях и в физиологическом растворе (физрастворе). Для первой задачи применена методика прямой потенциометрии, а для второй – проведены исследования состава, структуры и магнитных свойств порошка после выдерживания в физрастворе.

Построение калибровочной кривой для стандартных растворов Ag^+ показало, что линейная зависимость ЭДС концентрационного (нернстовского) элемента выдерживается вплоть до $C_{Ag^+} = 1 \cdot 10^{-4}$ М, а при концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М наблюдается отклонение, что связанное с пределом чувствительности метода. Необходимо отметить, что потеря 1% серебра из структуры $La_{0.80}Ag_{0.15}MnO_{3+\delta}$ (т.е. если состав сдвинется до $La_{0.80}Ag_{0.14}MnO_{3+\delta}$) привела бы в условиях потенциометрического эксперимента к образованию водного раствора

с $C_{Ag^+} \sim 1 \cdot 10^{-3} M$. Данное значение принадлежит прямолинейному участку зависимости $E(\lg C_{Ag^+})$, что подтверждает применимость метода прямой потенциометрии для поставленной задачи. Измерение концентраций серебра в водной суспензии $La_{0,80}Ag_{0,15}MnO_{3+\delta}$ в течении длительного времени (50 дней) показало, что C_{Ag^+} не превышает $1 \cdot 10^{-5} M$, т.е. изменений состава ферромагнитных частиц при длительном нахождении их в водной суспензии практически не происходит и это является залогом стабильности их магнитных свойств при хранении.

На примере порошка $La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$ была изучена возможность «вымывания» серебра из структуры манганита при длительном выдерживании в изотоническом физрастворе, содержащем 0,9% NaCl ($C_{Cl^-} = 0.15 M$). Показано, что при длительном выдерживании суспензии $La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$ в физрастворе наблюдаются небольшие сдвиги рентгеновских рефлексов в сторону меньших углов, что свидетельствует об увеличении параметров элементарной ячейки манганита и может быть связано с возможным выходом серебра из твердой фазы в раствор. Данный факт подтверждается неизменностью параметров элементарной ячейки $La_{0,80}MnO_{3+\delta}$ при аналогичной выдержке в физрастворе. Кроме того, измерения T_K для $La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$ после 50 дней выдерживания в физрастворе показали, что T_K понижается незначительно (Табл.2), тогда как величина SAR_{max} несколько возрастает, что не может быть связано только с потерями серебра, т.к. величины SAR, например, для образцов $La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$ и $La_{0,80}Ag_{0,15}MnO_{3+\delta}$ совпадают. Такое увеличение значения SAR, возможно, связано с произошедшим ионным обменом: ионы Na^+ из физраствора частично замещают ионы Ag^+ в приповерхностном слое манганита. Количественное определение содержания Na^+ в твердой фазе оказалось невозможным из-за его малого количества и трудности отделения его от ионов, адсорбированных на поверхности. Тем не менее, гипотеза ионного обмена подтверждается наличием небольшой примеси хлорида серебра в порошке манганита после длительного выдерживания его в физрастворе; образование $AgCl$ определяет, по-видимому, движущую силу ионного обмена.

Таким образом, длительное хранение порошка манганита лантана-серебра в воде и в физрастворе не приводит к значимым негативным изменениям ферромагнитных свойств, что обеспечивает выполнение одного из условий применения этих магнитных материалов в практике гипертермии.

Таблица 2. Магнитные характеристики для порошков $La_{0,80}Ag_{0,15}MnO_{3+\delta}$ и $La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$, а также для $La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$ после длительного его хранения в физрастворе.

Состав	$T_c, ^\circ C$	$T_{автостаб}, ^\circ C$	SAR_{max} (10кА/м, 800 кГц), Вт/г
$La_{0,80}Ag_{0,15}MnO_{3+\delta}$	47	45	30
$La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$	48.5	47	30
$La_{0,80}Ag_{0,17}MnO_{3+\delta}$ через 50 дней в физрастворе	47	46.5	36

Получение люминесцентного магнитного материала

Выше отмечалась важность мониторинга процессов, происходящих в организме на клеточном уровне в течение терапевтических сеансов гипертермии. Одним из таких методов является флюоресцентная томография, для которой в данной работе синтезировался гибридный материал, проявляющий одновременно ферромагнитные и люминесцентные

свойства. Ферромагнитные свойства гибридного материала обусловлены неорганическим «ядром» с $T_K = 43-47^\circ\text{C}$, а люминесцентные - органической оболочкой. В качестве люминесцентной оболочки в литературе предлагается использовать изотиоционат флуоресцеина (ФИТЦ), обладающий интенсивной зеленой люминесценцией [4].

Получение гибридного дисперсного материала $\text{La}_{0,80}\text{Ag}_{0,15}\text{MnO}_{3+\delta}$ -ФИТЦ состояло из двух этапов: 1) модифицирование поверхности $\text{La}_{0,80}\text{Ag}_{0,15}\text{MnO}_{3+\delta}$ (LAMO) кремнийорганическим соединением (3-аминопропилтриэтоксисиланом) и 2) взаимодействие частиц с модифицированной поверхностью с ФИТЦ.

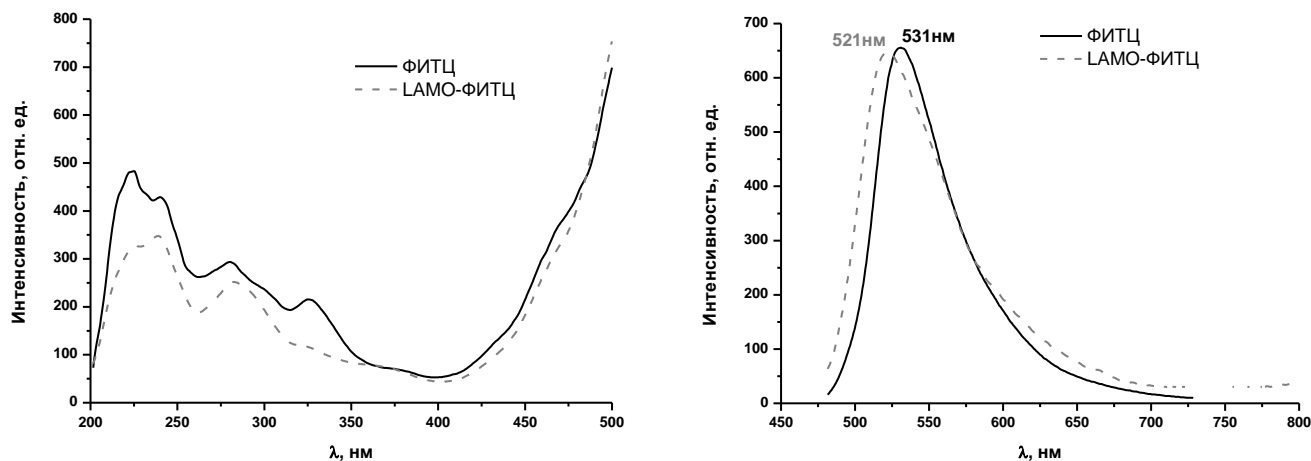


Рис.18. Спектры возбуждения (слева) и фотолюминесценции (справа) для ФИТЦ и синтезированного гибридного образца LAMO-ФИТЦ.

Эффективность силанизации поверхности оценивалась путем измерения угла смачивания на модельных образцах, представляющих собой тонкие пленки манганита лантана-серебра на подложке SrTiO_3 (001). Лантан-дефицитные пленки $\text{La}_{0,80}\text{MnO}_{3+\delta}$, не содержавшие серебра, были вначале получены методом МОСVD и затем насыщены в парах металлического серебра при $T=800^\circ\text{C}$, $P(\text{O}_2)=1$ атм и $t=30$ ч. Средние значения угла смачивания на пленке манганита до и после модифицирования кремнийорганическим соединением составили 75° и 46° , соответственно. Для доказательства хемосорбции на объемных образцах использовались данные ИК-спектроскопии, показавшие наличие характеристических линий метильных групп и групп Si-O и Si-C.

На втором этапе проводили взаимодействие модифицированной поверхности частиц манганита с ФИТЦ. Небольшие изменения спектра возбуждения (рис.18 слева) для LAMO-ФИТЦ по сравнению со спектром ФИТЦ свидетельствуют об изменении длин связей в молекуле ФИТЦ, что является следствием образованием химической связи аминогруппы модифицированной поверхности частиц LAMO с изотиоцианатной группой молекулы ФИТЦ. Пик фотолюминесценции (рис.18 справа) для LAMO-ФИТЦ смещается в коротковолновую сторону (521nm). Величина спектрального сдвига составила примерно 10 нм, что хорошо согласуется с литературными данными [10].

Таким образом, на данном примере показана возможность создания гибридных материалов, обладающих одновременно магнитными и люминесцентными свойствами, на основе дисперсных порошков манганита лантана-серебра и изотиоцианата флуоресцеина.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод получения высокодисперсных сферических порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, основанный на пиролизе аэрозолей водных растворов нитратов. Для повышения количественного выхода разработан прием улавливания высокодисперсных частиц порошка на электрофилт্রে высокого напряжения. Для фракционирования порошков с широким распределением по размерам предложен прием их разделения на трековых мембранах с использованием ультразвукового воздействия. Показано, что водные суспензии полученных порошков в высокочастотном магнитном поле показывают эффект нагрева с автостабилизацией температуры, что может быть использовано в практике магнитной гипертермии.

2. Впервые показано, что вблизи с границей области гомогенности перовскитных твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ в изобарно-изотермических условиях (800°C , $p(\text{O}_2) = 1$ атм) существует область, в которой в качестве второй фазы присутствует нестабильная при данных $p(\text{O}_2)$ - T условиях фаза гаусманита Mn_3O_4 . Для объяснения данного явления предложена гипотеза об эффекте топотаксии, обусловленного близостью структурных мотивов строения кристаллических ячеек манганита и гаусманита.

3. Предложено два подхода для определения границы твердых растворов в системе La-Ag-Mn-O : исследование количественного фазового состава образцов по корундовым числам и метод Ритвельда для многофазных образцов. Показано, что метод Ритвельда для многофазных образцов позволяет определять состав граничного твердого раствора с высокой точностью. С целью уменьшения числа уточняемых параметров в методе Ритвельда для многофазных образцов предложен способ, основанный на уточнении структурных и профильных параметров однофазных соединений, составляющих данную фазовую смесь.

4. Установлены зависимости температуры Кюри, температуры автостабилизации и величины удельной поглощенной мощности (SAR) порошков $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ от температуры пиролиза, температуры и длительности окислительного отжига. Определены условия пиролиза аэрозолей для получения порошков с наибольшим значением SAR.

5. Показано, что добавление лимонной кислоты в методе пиролиза аэрозолей позволяет получать высокие значения SAR (~ 30 Вт/г при $H = 10$ кА/м, $f = 800$ кГц), отвечающие требованиям магнитной гипертермии и являющиеся максимальными среди известных из литературы значений для манганитов РЗЭ.

6. Доказано, что порошки $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ стабильны в водных суспензиях и физиологическом растворе в течение длительного времени.

7. Продемонстрирована возможность создания люминесцентного магнитного материала на основе $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ и изотиоцианата флуоресцеина с промежуточной прививкой на поверхность манганита кремнийорганического соединения.

Список цитированной литературы

- [1] R. Hiergeist, et al. *J. Mag. Mag. Mat.*, 1999, **201**, 420-422.
- [2] O.Yu. Gorbenko, et al., *Materials Science and Engineering B*, 2005, **116**, 64-70.
- [3] О.В. Мельников, Дизайн материалов на основе твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$. Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, Москва, МГУ, 2008, с. 195.
- [4] M. Kačenka, et al., *J. Mater. Chem.*, 2011, **21**, 157-164.
- [5] Ю.Д. Третьяков, Химия нестехиометрических окислов. М.: Изд-во МГУ, 1974. с. 364.
- [6] O.Yu. Gorbenko, et al., *Solid State Communications*, 2002, **124**, 15-20.
- [7] D.S. Jung, et al., *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 2008, **116** (1), 141-145.
- [8] N.K. Prasad, et al., *J. Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2008, **85B**(2), 409-416.

- [9] E. Pollert, et al., *J. Mag. Mag. Mat.*, 2007, **316**, 122-125.
[10] S. Santra, et al., *Journal of Luminescence*, 2006, **117**, 75-82.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

- 1) В.А. Ацаркин, А.А. Генералов, В.В. Демидов, М.Н. Маркелова, А.Р. Кауль. Высокочастотный нагрев и динамическая восприимчивость малых частиц $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ в области магнитного фазового перехода. *Радиотехника и электроника*, 2010, **55**(6), 702-714.
- 2) V.A. Atsarkin, A.A. Generalov, V.V. Demidov, A.E. Mefed, M.N. Markelova, A.R. Kaul'. High-frequency heating and dynamic susceptibility of small $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ particles in the range of the magnetic phase transition. *Journal of Communications Technology and Electronics*, 2010, **55**(6), 657-667.
- 3) O.V. Melnikov, O.Yu. Gorbenko, M.N. Markelova, A.R. Kaul, V.A. Atsarkin, V.V. Demidov, C. Soto, E.J. Roy, B.M. Odintsov. Ag-doped manganite nanoparticles: New materials for temperature-controlled medical hyperthermia. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, **91A**(4), 1048-1055.
- 4) V.A. Atsarkin, A.A. Generalov, V.V. Demidov, A.E. Mefed, M.N. Markelova, O.Yu. Gorbenko, A.R. Kaul, E.J. Roy, B.M. Odintsov. Critical RF losses in fine particles of $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$: Prospects for temperature-controlled hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2009, **321**, 3198-3202.
- 5) V.A. Atsarkin, L.V. Levkin, V.S. Posvyanskiy, O.V. Melnikov, M.N. Markelova, O.Yu. Gorbenko, A.R. Kaul. Solution to the bioheat equation for hyperthermia with $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ nanoparticles: The effect of temperature autostabilization. *Int. J. Hyperthermia*, 2009, **25**(3), 240-247.
- 6) Горбенко О.Ю., Маркелова М.Н., Мельников О.В., Кауль А.Р., Ацаркин В.А., Демидов В.В., Мефед А.Е., Рой Э.Дж., Одинцов Б.М.. Синтез, состав и свойства твердых растворов $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, перспективных материалов для клеточной гипертермии. *Доклады Академии Наук*, 2009, **424**(1), 1-4.
- 7) O.Yu. Gorbenko, M.N. Markelova, O.V. Mel'nikov, A.R. Kaul, V.A. Atsarkin, V.V. Demidov, A.E. Mefed, E.J. Roy, B.M. Odintsov. Synthesis, composition, and properties of the solid solutions $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$, promising materials for cell hyperthermia. *Doklady Chemistry*, 2009, **424**(1), 7-10.
- 8) Маркелова М.Н., Мельников О.В., Горбенко О.Ю., Кауль А.Р., Якубовская Р.И., Морозова Н.И., Панкратов А.А.. Оптимизация получения методом пиролиза аэрозоля высокодисперсных манганитных порошков для локальной гипертермии. *Перспективные материалы*, 2008, **6**, 281-285.
- 9) Kushnir A.E., Markelova M.N., Kaul A.R.. Study of magnetic properties of solid solutions $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_3$. *E-MRS ICAM IUMRS 2011 Spring Meeting & E-MRS / MRS Bilateral Conference on Energy*, France, Nice, May 9-13, 2009, 275.
- 10) M.N. Markelova, A.E. Kushnir, A.R. Kaul, V.V. Demidov, V.A. Atsarkin, B.M. Odintsov, E.J. Roy, R.I. Yakubovskaya, N.I. Morozova, A.A. Pankratov. Disperse materials with adjustable Curie temperature for antitumor hyperthermia. *CIMTEC 2010. 5th Forum on New Materials*, Italy, Montecatini Terme, June 13-18, 2010, 133.
- 11) М.Н. Маркелова, А.Е. Кушнир. Наноразмерные магнитные материалы для клеточной гипертермии рака. *Второй международный конкурс работ молодых ученых в области нанотехнологий в рамках международного форума по нанотехнологиям*, Россия, Москва, 6-8 октября, 2009, 902-903.
- 12) Markelova M.N., Kaul A.R., Odintsov B.M., Roy E.J., Demidov V.V., Atsarkin V.A., Yakubovskaya R.I., Morozova N.I., Pankratov A.A.. Disperse materials with adjustable Curie

temperature for antitumor hyperthermia. *E-MRS 2009 Spring Meeting*, France, Strasbourg, June 8-12, 2009, 87.

13) Markelova M.N., Kushnir A.E., Kaul A.R., Demidov V.V., Atsarkin V.A., Odintsov B.M., Soto C., Roy E.J. Magnetic materials based on $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ solid states for application in localized hyperthermia. *International Conference "Functional Materials" (ICFM - 2009)*, Ukraine, Crimea, Partenit, Oktober 5-9, 2009, 415.

14) В.А. Ацаркин, А.А. Генералов, В.В. Демидов, М.Н. Маркелова, А.Р. Кауль. Критическая динамическая восприимчивость и радиочастотный нагрев наночастиц $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$. *XXI Международная конференция «Новое в магнетизме и магнитных материалах»*. Россия, Москва, 28 июня – 4 июля, 2009, 395-396.

15) O.Y. Gorbenko, M.N. Markelova, O.V. Melnikov, A.R. Kaul, B.M. Odintsov, E.J. Roy. Hybrid nanoparticles with controlled Curie temperature for local tumor hyperthermia and fluorescence imaging. *Hybrid Materials 2009*, France, Tours, March 15-19, 2009, A1.1.13.

16) М.Н. Маркелова, А.Е. Кушнир. Создание нового гибридного наноматериала для лечения онкологических заболеваний методом локальной гипертермии. *Международный конкурс научных работ молодых ученых в области нанотехнологий в рамках международного форума по нанотехнологиям*, Россия, Москва, 3-5 декабря, 2008, 628-629.

17) Маркелова М.Н., Мельников О.В., Горбенко О.Ю., Кауль А.Р., Ацаркин В.А., Демидов В.В., Рой Э., Одинцов Б.М.. Новые подходы к синтезу материалов на основе $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ для локальной гипертермии. *13-ая международная плесская конференция по нанодисперсным магнитным жидкостям*, Россия, Плес, 9-12 сентября, 2008, 310-316.

18) Markelova M., Melnikov O., Gobenko O., Kaul A., Atsarkin V., Demidov V., Odintsov B. Magnetic properties of $\text{La}_{1-x}\text{Ag}_y\text{MnO}_{3+\delta}$ powders as materials for localized hyperthermia. *Moscow International Symposium on Magnetism (MISM)*, Russia, Moscow, June 20-25, 2008, 637-638.

19) А.Р. Кауль, М.Н. Маркелова, О.В. Мельников, О.Ю. Горбенко, В.А. Ацаркин, В.В. Демидов, Р.И. Якубовская, Н.Б. Морозова, А.А. Панкратов, Э. Рой, Б.М. Одинцов. Создание нового материала на основе манганита для лечения раковых опухолей методом локальной гипертермии. *Всероссийская научная конференция с международным участием «Нанотехнологии в онкологии 2008»*, Россия, Москва, 6 декабря, 2008, 136.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю Андрею Рафаиловичу Каулю за оказанную поддержку, теплое отношение, помощь в выполнении и обсуждении результатов работы. Автор благодарит весь коллектив лаборатории химии координационных соединений кафедры неорганической химии Химического факультета МГУ за помощь и полезные советы. Автор благодарит Факультет Наук о Материалах за междисциплинарное образование, которое позволило реализовать данную работу.

Автор благодарит научных коллег за большой вклад в развитие данной работы, полезные советы, обсуждение и внимательное отношение, а именно: д.ф.-м.н. В.А. Ацаркина, д.ф.-м.н. В.В. Демидова, д.ф.-м.н. Б.А. Одинцова. Отдельную благодарность автор выражает аспиранту ФНМ Дмитрию Цымбаренко за неоценимый вклад в развитие данной работы. Автор благодарит В.А. Амеличева, А.В. Кнотько, С.В. Самойленкова, А.С. Манкевича, А.А. Каменева, А.А. Елисеева, А.С. Семисалову, И.В. Колесник, Т.Б. Шаталову, А.С. Вячеславова, В.В. Уточникову, О.Н. Макаревич, Д.С. Таусенева, В. Лёммле за помощь в выполнении анализа образцов различными методами, а также студента А.Е. Кушнира за помощь в экспериментальной работе.

Самую большую благодарность за безусловную помощь и терпение автор выражает своему мужу Маркелову Антону Викторовичу.