

МАГНИТНАЯ ЖИДКОСТЬ НА ОСНОВЕ ДОКСОРУБИЦИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЙ В ОНКОТЕРАПИИ

Н.В. Абрамов

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины ул. Генерала Наумова, 17,
Киев, 03164, Украина, E-mail: abramovnv@rambler.ru*

Изготовлены водные коллоиды нанокomпозитных частиц состава магнетит/гидроксиапатит/доксорубицин/полиэтиленгликоль/олеат натрия. Частицы представляют собой структуру типа ядро–оболочка и содержат на поверхности магнетита модификатор, лекарственный препарат – антрациклиновый антибиотик доксорубицин и комбинированный стабилизатор. Показано, что кривые намагничивания водных коллоидов нанокomпозитов имеют форму характерную для суперпарамагнетиков и их расчеты в рамках теории парамагнетизма Ланжевена удовлетворительно согласуются с экспериментальными данными. По магнитным измерениям определены с высокой достоверностью геометрические параметры синтезированных нанокomпозитных частиц, которые коррелируют с экспериментальными результатами независимых исследователей. Полученный фактический материал будет полезен при практическом использовании нанокomпозитов и магнитных коллоидов в онкологии.

Введение

Магнитные жидкости в виде коллоидов ферро- или ферримагнитных частиц применялись с начала тридцатых годов прошлого столетия [1–5] для выявления доменных структур в ферромагнетиках. Систематическое изучение самих магнитных жидкостей было проведено в начале шестидесятых годов [6] в связи с технологическими потребностями и космическими программами. В настоящее время они используются в машиностроении, электротехнике, химической и горнодобывающей промышленности [7, 8]. Магнитные коллоиды (МК), содержащие нанокomпозитные частицы, широко применяются в медицине, в частности, для гипертермии [9, 10], магнитной резонансной томографии [11] и направленной доставки лекарств [12]. Убедительное доказательство биологической совместимости магнетита [13] и технологические разработки по направленному транспорту лекарственных препаратов магнитными носителями существенно расширили сферу его применения, в том числе в виде нанокomпозитных частиц, представляющих собой структуру типа ядро–оболочка, в которой ядром служит наночастица магнетита (НЧМ), а оболочка состоит из слоя модификатора, лекарственного препарата и стабилизатора. Одним из способов доставки в организм нанокomпозитных частиц магнетита (НКЧМ) является введение их коллоидов, известных в физике как магнитные жидкости.

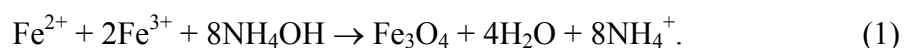
Препараты на основе доксорубицина (ДР) – одни из наиболее перспективных и широко употребляемых в онкологии лекарственных средств. Поэтому исследование процессов адсорбции данного типа химических структур на поверхность магнитоуправляемого носителя, а также влияние их на магнитные свойства НЧМ – актуальное и многообещающее направление при создании новой формы лекарственного препарата [14–20]. В работе исследованы магнитные свойства коллоидов составов НЧМ/ОІ. NaУПЭГ + H₂O, НЧМ/ГАП/ОІ. NaУПЭГ + H₂O и НЧМ/ГАП/ДР/ОІ. NaУПЭГ + H₂O, где ГАП – слой гидроксиапатита, ДР – слой доксорубицина, ОІ. NaУПЭГ – объединённый слой олеата натрия и

полиэтиленгликоля, а также магнитные характеристики их сухих остатков. Перспективность магнитных коллоидов, содержащих лекарственные препараты, доказана экспериментальными исследованиями в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины [21, 22].

Цель работы – изучение структурных и магнитных свойств ферримагнитных наночастиц магнетита, нанокompозитных частиц магнетита, а также магнитных коллоидов на их основе пригодных для использования в качестве модельных систем в онкотерапии.

Материалы и методы

НЧМ получали методом химической конденсации из раствора солей двух- и трёхвалентного железа, действуя на него избытком щелочи, согласно реакции, предложенной Элмором [4, 7]:



Синтез НЧМ подробно изложен в [23]. Часть полученных НЧМ модифицировали ГАП ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) [24], который в медицинской практике обычно применяется как наполнитель, замещающий части удаленной кости, а также как покрытие имплантатов, активирующее процесс её нарастания. Для предотвращения коагуляции частиц в несущей жидкости НЧМ и НЧМ/ГАП стабилизировали ОI. Na ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-\text{O}-\text{Na}$) при температуре 80 °С в динамическом режиме в течение 1 ч. Полученный МК дополнительно стабилизировали в динамическом режиме в течение 3 ч полиэтиленгликолем (ПЭГ-2000) из расчета 1 весовая часть ПЭГ-2000 к 10 частям МК [25]. Стабилизирующий слой (ОI. Na и ПЭГ) считали непрерывным толщиной ≈ 3 нм в МК и ≈ 1 нм в сухих остатках. Исследовали четыре водных МК с различными статистическими параметрами коллоидных частиц. Магнитные, структурные и механические характеристики МК, их сухих остатков, а также синтезированных НЧМ даны в табл. 2.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили методом порошковой дифрактометрии на автоматизированном приборе ДРОН-УМ1 с геометрией съемки по Бреггу–Брентано в излучении $\text{Co } K_\alpha$ линии анода ($\lambda = 0,179021$ нм) с Fe-фильтром в отражённом пучке. Значения средних размеров D_{XRD} кристаллитов оксидов железа были рассчитаны по уравнению Шерера [26].

Удельную площадь поверхности образцов ($S_{уд}$) определяли по термодесорбции азота на приборе KELVIN 1042 фирмы “COSTECH Instruments”.

Размеры (D_{TEM}) и форму частиц в образцах изучали методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на приборе Transmission Electron Microscope JEOL 2010. В качестве подложки для образцов использовали углеродные пленки с круглыми отверстиями на медных сеточках.

Петли гистерезиса магнитного момента образцов измеряли с помощью лабораторного вибрационного магнитометра фонеровского типа при комнатной температуре. Описание установки и методика измерений изложены в [27]. Образцами для исследований служили МК и их, специально подготовленные, размагниченные сухие остатки. Для сравнения использовали материалы с известным значением удельной намагниченности насыщения (σ_s): тестированный образец никеля и наночастицы Fe_3O_4 (98 %) производства фирмы “Nanostructured & Amorphous Materials Inc.”, USA. Погрешность измерения σ_s по отношению к эталонному образцу не превышала 2.5 %.

Результаты и обсуждение

Исследовали ансамбли НЧМ, полученные согласно реакции (1), при молярном соотношении ионов $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+} = 1/2$. В работе [28] реакцию Элмора при указанном соотношении катионов проводили при комнатной температуре при различных фиксированных значениях молярной концентрации ионов Fe^{2+} от 0,05 до 0,25 М и получали частицы Fe_3O_4 со значением средней арифметической диаметра (d_0) от $10,0 \pm 2,8$ нм до $14,6 \pm 3,2$ нм. В настоящей работе при фиксированных температурах реакционного раствора 20 и 50 °С и молярной концентрации ионов Fe^{2+} , равной 0,1 М, синтезированы НЧМ-20 и НЧМ-50 с d_0 10,78 и 9,76 нм соответственно. В табл. 1 приведены статистические параметры ансамблей М20 (рис. 2а) и М50 (рис. 2в) образцов НЧМ-20 и НЧМ-50 соответственно.

Таблица 1. Статистические параметры ансамблей наночастиц М20 и М50

Образец/ансамбль	N	d_0 , нм	σ_d , нм	$(\ln d)_0$	$\sigma_{\ln d}$
НЧМ-20/М20	271	10,78	2,93	2,34	0,28
НЧМ-50/М50	256	9,76	2,91	2,23	0,30

Примечание. N – количество частиц в ансамбле; d_0 и $(\ln d)_0$ – средняя арифметическая диаметра и логарифма диаметра соответственно; σ_d и $\sigma_{\ln d}$ – среднеквадратическое отклонение (СКО) диаметра и логарифма диаметра соответственно.

На рис. 1 приведены дифрактограммы НЧМ-20 (а) и образца сравнения Fe_3O_4 (98 %) (б), а также значения D_{XRD} . Дифракционные максимумы соответствуют кристаллической фазе магнетита (JCPDS file, No. 19-0629) [29].

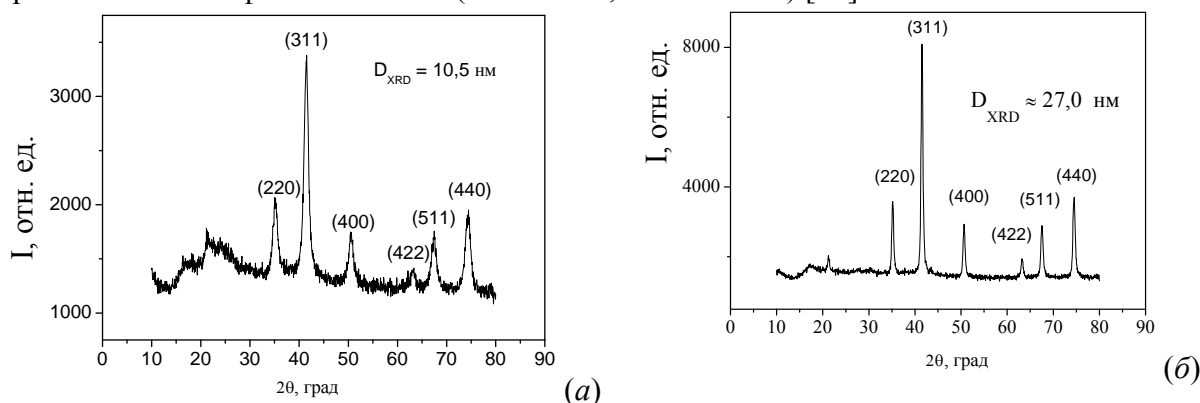


Рис. 1. Дифрактограммы НЧМ-20 (а) и образца сравнения Fe_3O_4 (98 %) (б).

Статистический анализ ПЭМ изображений НЧМ осуществляли с помощью функции нормального распределения $F(x)$ (закон Гаусса–Лапласа) и плотности F -распределения $f(x)$:

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{t^2}{2}} dt, \quad F'(x) = f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}, \quad (2)$$

где $t = [x - M(x)]/\sigma_x$; $M(x)$ и σ_x – математическое ожидание и СКО величины x соответственно. Нормированная случайная величина t связана с функцией ошибок Лапласа соотношением $F(t) = \text{Erf}(t/2^{0,5})$.

Согласно эмпирическим функциям вероятности (рис. 2б, рис. 2г, кр-е 2) распределение по диаметрам НЧМ-20 близко к логнормальному (т. е. нормально распределены логарифмы диаметров частиц), а НЧМ-50 распределены почти

нормально. Анализ распределений НЧМ может служить средством для проверки гипотез о характере их роста в процессе химической конденсации [30].

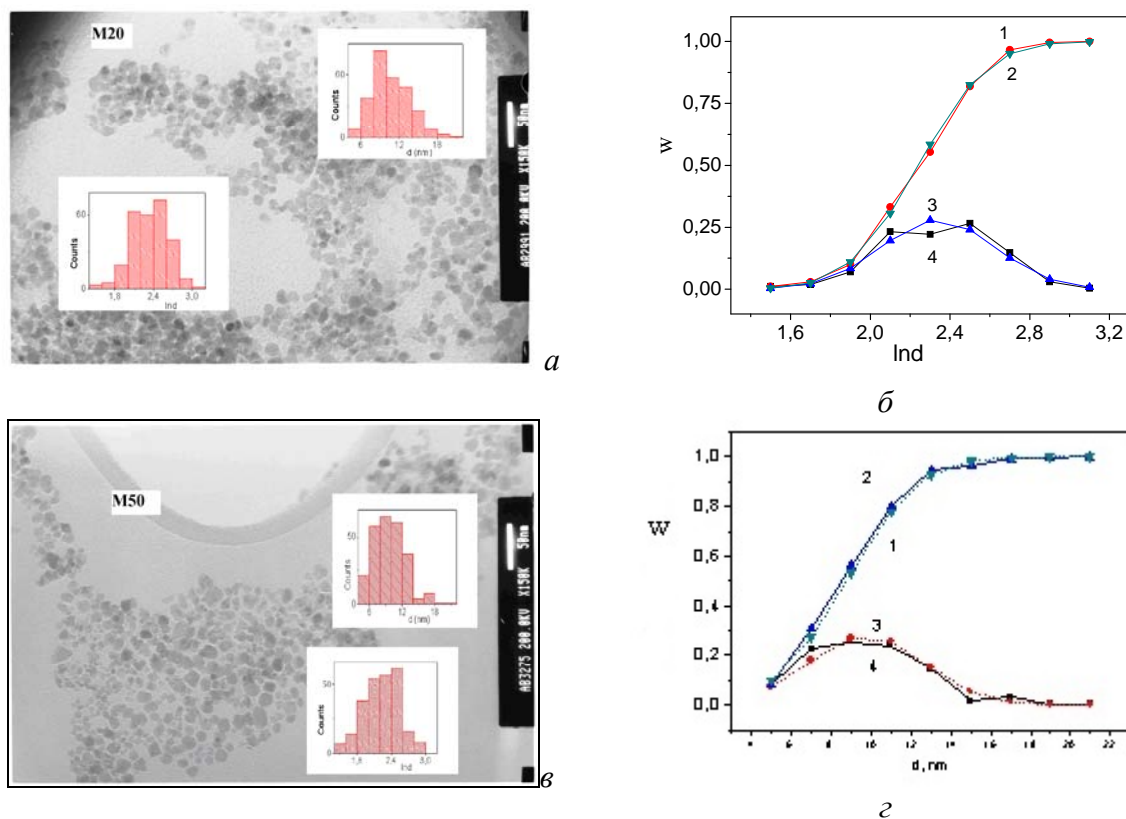


Рис. 2. *а, в* – ПЭМ изображения ансамблей M20 и M50 соответственно; *б, г:* кривые 1 – нормальные функции вероятности, кривые 2 – эмпирические функции вероятности, кривые 3 – плотности вероятности, кривые 4 – полигоны относительных частот логарифмов диаметров частиц ансамбля M20 и диаметров частиц ансамбля M50 соответственно. На вставках – гистограммы распределения частиц ансамблей по диаметрам и логарифмам диаметров.

Магнетит кристаллизуется в структуре обращённой шпинели [31, 32], которая может рассматриваться как кубическая почти плотная упаковка ионов кислорода радиусом $r(O^{2-}) \sim 1,36 \text{ \AA}$ [33, 34]. Ионы Fe^{2+} и половина ионов Fe^{3+} находятся в октаэдрических междоузлиях B , вторая половина ионов Fe^{3+} – в тетраэдрических междоузлиях A . Ниже ферромагнитной точки Кюри $\theta_f \approx 585 \text{ }^\circ\text{C}$ [36], магнитные моменты ионов Fe^{3+} , находящиеся в узлах подрешеток A и B , направлены антипараллельно $(Fe^{3+} \leftarrow)_A [\rightarrow Fe^{3+} Fe^{2+} \rightarrow]_B O^{2-}_4$. Постоянная решетки (a) Fe_3O_4 составляет $(8,393 - 8,396) \text{ \AA}$, плотность заполнения пространства анионами $\sim 74 \%$ [35], кислородный параметр $u = 0,379 \pm 0,001$ ($u = 3/8 = 0,375$ соответствует идеальной кубической упаковке). Радиусы тетра- и октаэдрических пустот можно рассчитать по значениям a , u и $r(O^{2-})$. Магнитный момент «молекулы» Fe_3O_4 при $T \rightarrow 0 \text{ }^\circ\text{K}$ составляет $\sim 4,1 \mu_B$. Элементарная ячейка состоит из восьми «молекул» Fe_3O_4 , содержит 32 междоузлия B и 64 междоузлия A . При температуре $T_v \approx 119 \text{ K}$ в магнетите происходит переход Вервея [36] – структурный фазовый переход первого рода, сопровождающийся увеличением на два порядка электросопротивления, аномалией удельной теплоёмкости и изменением вблизи точки перехода ($\approx 130 \text{ K}$) знака константы магнитной кристаллографической анизотропии [37]. При температурах больших T_v ионы Fe^{3+} и

Fe^{2+} статистически распределены по позициям B . Однако при охлаждении магнетита ниже T_v валентности ионов упорядочиваются и симметрия решетки понижается от кубической к триклинной [38] (имеет место сжатие решётки на $\approx 0,03\%$ в направлении c , $\approx 0,07\%$ – в направлении a и удлинение на $\approx 0,06\%$ в направлении b). Плотность магнетита (ρ) по рентгеновским данным составляет $\approx 5,238 \text{ г/см}^3$ [13]. Монокристалл магнетита при температуре 300 К характеризуется $\sigma_s \sim 92 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3/\text{г}$, которая стремится к величине $\sim 98 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3/\text{г}$ при $T \rightarrow 0 \text{ К}$ [39]. Экспериментально наблюдается понижение значения σ_s частиц магнетита по мере уменьшения их диаметра. Например, σ частиц Fe_3O_4 с d_0 4,8 нм, стабилизированных диэтиленгликолем ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3$), распределённых в матрице из парафина (5 % вес.), составляет $\sigma(10 \text{ кЭ}) = 50 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$, $\sigma(50 \text{ кЭ}) = 58 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$ при $T = 300 \text{ К}$ и $\sigma(10 \text{ кЭ}) = 71 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$, $\sigma(50 \text{ кЭ}) = 75 \text{ Гс} \cdot \text{см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$ при $T = 5 \text{ К}$ [40]. В [41] показано, что НЧМ с $d < 50 \text{ нм}$ при температуре 300 К являются абсолютно однодоменными (намагниченность частицы при любых значениях и направлениях магнитного поля остаётся однородной по всему её объёму), а также проведён литературный анализ и получена подгоночная кривая намагниченности насыщения монодисперсий магнетита в области размеров $4 \text{ нм} \leq d \leq 40 \text{ нм}$:

$$M_s = a - b \left[1 + \exp\left(\frac{d-c}{f}\right) \right]^{-1}, \quad (3)$$

где $a = 430 \text{ Гс}$, $b = 488 \text{ Гс}$, $c = 6.5 \text{ нм}$, $f = 3.0 \text{ нм}$.

Время релаксации τ магнитного момента однодоменной частицы с одноосной анизотропией впервые получил Л. Неель [42]

$$1/\tau_N = f_0 \exp \left[\left(\frac{-VJ_s H_k}{2kT} \right) \left(1 - \frac{H}{H_k} \right)^2 \right], \quad (4)$$

где $f_0 = \tau_0^{-1}$ – частотный фактор ($f_0 \approx 10^9 \text{ Гц}$ [55], V – объём частицы, J_s – намагниченность насыщения, H_k – внутренняя коэрцитивная сила, $k_B = 1,38062 \cdot 10^{-16} \text{ эрг/град}$ – постоянная Больцмана, T – температура. Бин и Ливингстон [43] ввели понятие суперпарамагнетизма и предложили модель дискретных ориентаций, в которой вектор μ находится основное время в энергетическом минимуме, а переход в другой минимум совершается практически мгновенно, что аппроксимирует τ_N выражением

$$\tau_N = \tau_0 \exp \left(\frac{\Delta E}{kT} \right), \quad (5)$$

в котором при одноосной анизотропии $\Delta E = KV$, где K – константа анизотропии.

Браун [44], полагая вектор μ движущимся непрерывно под действием случайных сил, решил кинетическое уравнение типа Фоккера–Планка, в котором уравнение Ландау–Лифшица играло роль динамического соотношения, определяющего регулярное изменение вектора μ , и получил асимптотическую формулу

$$\tau_N = \tau_0 \sigma^{-1/2} \exp \sigma \quad \left(\sigma = \frac{KV}{kT} \right), \quad (6)$$

которая справедлива при $\sigma \geq 2$, где τ_0 – время затухания ларморовской прецессии [45]

$$\tau_0 = \frac{M_s}{2\alpha\gamma K}, \quad (7)$$

с безразмерным параметром затухания $\alpha = 10^{-2}$, который был определён по ширине линии естественного (т. е. при $H = 0$) резонансного поглощения в коллоидной

суспензии никеля в диэтилфталате [46], $\gamma \approx 1,757 \cdot 10^7 \text{ Э}^{-1} \text{ с}^{-1}$ – гиромангнитное отношение для электрона (фактор спектроскопического расщепления $g = 2$). Аарони [47] распространил результат Брауна на случай кубической анизотропии. Следует сказать, что энергию естественной кристаллографической анизотропии кубического кристалла можно представить в виде бесконечного ряда $E_{an} = K_0 + K_1(\alpha_x^2 \alpha_y^2 + \alpha_y^2 \alpha_z^2 + \alpha_x^2 \alpha_z^2) + K_2 \alpha_x^2 \alpha_y^2 \alpha_z^2 + \dots$, где K_0, K_1, K_2 – константы кристаллографической магнитной анизотропии, определяемые экспериментально; $\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z$ – направляющие косинусы вектора намагниченности по отношению к координатным осям, совпадающим с основными кристаллографическими направлениями кубической решетки кристалла. При $K_1 > 0$ и $|K_2| < |K_1|/9/4$ легкими направлениями намагничивания являются [100] (рёбра куба), трудными – [111] (диагонали куба); при $K_1 < 0$ и $|K_2| < |K_1|/9/4$ легкими являются направления [111], трудными – [100] [48–51]. Монокристалл Fe_3O_4 при 293 К имеет $K_1 = -1,07 \cdot 10^5$ и $K_2 = -0,28 \cdot 10^5 \text{ эрг/см}^3$ [39], следовательно, в кристалле магнетита легкими являются направления [111], трудными – [100]. При охлаждении кристалла ниже T_V анизотропия становится одноосной [52] с лёгким направлением [001]. Эффективную энергию анизотропии не взаимодействующей однодоменной частицы можно представить в виде $E_{an} = K_V V + K_S S$, где K_V и K_S – соответственно одноосная объёмная и поверхностная анизотропия, V и S – соответственно объём и площадь поверхности частицы. Тогда для сферической частицы диаметра d $K = K_V + 6K_S/d$. Авторы [56] исследовали ансамбли частиц магнетита с d_0 (по данным ТЕМ) 5,1 нм ($\sigma_d = 0,42$ нм), 7,0 нм ($\sigma_d = 0,58$ нм) и 10,5 нм ($\sigma_d = 0,60$ нм) в полимерных оболочках и определили значения их K (рис. 3а) по уравнению для одноосной анизотропии [57, 58] $M(H) = M_s(T)[1 - k_B T / M_s(T) V H - 4K^2 / 15 M_s(T)^2 H^2] + \chi_0 H$, где χ_0 – восприимчивость при высоких полях. На рис. 3а представлены температурная зависимость K_I и K_2 массивного монокристалла магнетита и значения K_I , определённые для наночастиц различного размера при различных температурах, согласно литературным данным.

Так как характер зависимости τ_N от V/T является экспоненциальным, были введены понятия температуры блокировки T_b [42], при которой выполняется условие $\tau_m = \tau_N$, и объёма блокирования V_b для суперпарамагнитного состояния [53, 54]:

$$T_b = \frac{KV}{k_B \ln(\tau_m/\tau_0)}, \quad (8a)$$

$$V_b = \frac{k_B T \ln(\tau_m/\tau_0)}{K}, \quad (8б)$$

где τ_m – время измерения магнитной характеристики.

На рис. 3б изображены зависимость диаметра заблокированной частицы магнетита ($K = 1,4 \cdot 10^5 \text{ эрг/см}^3$ [43]) при $T = 300$ К от логарифма τ_m , вычисленная по формуле (8б) (кр. 1) и полигон относительных частот диаметров частиц в ансамбле М20 (кр. 2). Частицы ансамбля М20 диаметром $4,5 \text{ нм} \leq d \leq 20,0 \text{ нм}$ при $\tau_m \geq 10$ с находятся в суперпарамагнитном состоянии. Одной из причин существования коэрцитивной силы $H_c \approx 65 \text{ Э}$, характерной для не- взаимодействующих и не имеющих вращательных и поступательных степеней свободы НЧМ-20 (рис. 8, нижняя вставка), вероятно является наличие ($\approx 2\%$ от общего числа) частиц диаметром $20,0 \text{ нм} \leq d \leq 22,0 \text{ нм}$. Следует сказать, что они занимают $\approx 16\%$ суммарного объёма частиц ансамбля.

Коллоидная частица, одновременно с поступательным, совершает хаотическое вращательное движение, характер которого определяется броуновским временем вращательной диффузии [59]:

$$\tau_B = 3V_v \eta / (k_B T), \quad (9)$$

где η – эффективная вязкость МК; $d_c = d + 2\delta$ и $V_c = \pi d_c^3/6$ – диаметр и объём коллоидной частицы соответственно; $\delta = h_{\text{мод}} + h_{\text{лек}} + h_{\text{см}}$ – толщина оболочки частицы; $h_{\text{мод}}$, $h_{\text{лек}}$, $h_{\text{см}}$ – толщина слоя модифицирующего, лекарственного и стабилизирующего веществ соответственно.

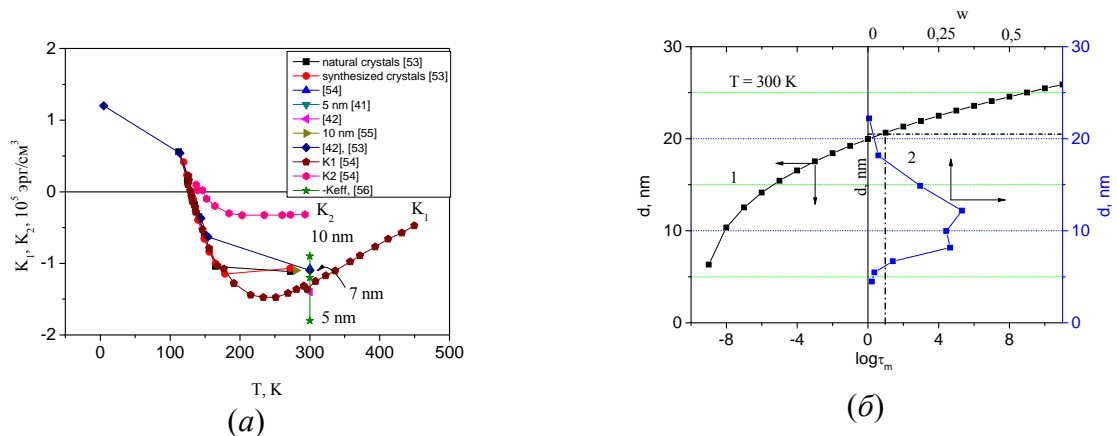


Рис. 3. Температурная зависимость K_1 и K_2 массивного монокристалла магнетита и значения K_1 наночастиц различного размера при различных температурах согласно литературным данным (а); зависимость диаметра заблокированной частицы магнетита ($K = 1.4 \cdot 10^5$ эрг/см³ [43], $\tau_0 = 10^{-9}$ с) при $T = 300$ К и $\tau_m = 10$ с от логарифма времени измерения (1); полигон относительных частот диаметров частиц ансамбля M20 (2).

В настоящей работе исследованы четыре водных МК с различными статистическими параметрами коллоидных частиц (табл. 2). Условия модифицирования поверхности магнетита гидроксипатитом изучены в [24]. Близкие к оптимальным покрытия ГАП на поверхности магнетита получены из раствора ацетата кальция. Установлено, что фаза ГАП характеризуется соотношением $\text{Ca/P} \sim 1,7$. Толщина её слоя на поверхности наночастиц магнетита, оцененная по отношению площадей Fe2p-/Fe3p-линий и приросту массы нанокомпозита, составляла $h_{\text{мод}} \sim 4$ нм. Плотность ГАП – $(3.14 - 3.21)$ г/см³, кристалл относится к фёдоровской группе симметрии $R6_3/m$ гексагонально-дипирамидального вида [33] с параметрами решётки $a = 9,41$ Å, $c = 6,88$ Å. Молекулы доксорубина хлорида $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}\text{HCl}$ прививали на слой ГАП. Толщина слоя ДР составила $h_{\text{лек}} \sim 3$ нм. Авторы [60] методом ПЭМ высокого разрешения определили толщину слоя ДР на поверхности ГАП. Она составила от 3,9 до 8,7 нм в зависимости от исходной концентрации ДР хлорида в растворе. Доксорубин хлорид производства «Pfizer Italia S.r.l.» диамагнитен, его удельная намагниченность в поле 3 кЭ составляет $-0,01200$ Гс·см³/Г [61].

В МК при $\tau_N \ll \tau_B$ магнитный момент частицы релаксирует по механизму Нееля (внутренний суперпарамагнетизм), а в случае $\tau_N \gg \tau_B$ – по броуновскому механизму (внешний суперпарамагнетизм). Оба механизма описывают релаксацию момента к равновесному состоянию и приводят к одинаковому наблюдаемому суперпарамагнитному поведению по закону Ланжевена. Равенство характерных времен $\tau_N = \tau_B$ определяет критический размер d^* для суперпарамагнитного состояния частицы, взвешенной в жидкости с вязкостью η . Отличительной чертой суперпарамагнитного поведения ансамбля частиц, кроме отсутствия гистерезиса, является приблизительное совмещение кривых намагничивания, измеренных при различных температурах $T > T_b$, выраженных через H/T .

На рис. 4 изображены размерные зависимости τ_B частиц МК4 и МК1 (кр. 1 и кр. 2 соответственно) и τ_N НЧМ-20 (ядер частиц МК1, МК3 и МК4), вычисленная по формуле Брауна (формула (6)) при $K = |K_I| = 1,1 \cdot 10^5$ эрг/см³ и τ_0 из (7) и M_s из (3). Для частиц МК1 и МК4 (табл. 2) с оболочкой $\delta = 3,0$ и $10,0$ нм в среде с $\eta = 1,14$ и $0,91$ мПа·с при 300 К $d^* \sim 17,2$ и $18,2$ нм соответственно (рис. 4). В МК, содержащих частицы с $d < d^*$ (следовательно, $\tau_N < \tau_B$) равновесная ориентация магнитных моментов устанавливается в основном благодаря внутреннему суперпарамагнетизму, т. е. время релаксации $\approx \tau_N$. Для сравнения d^* частиц железа ($K_I \sim 4,8 \cdot 10^5$ эрг/см³) и гексагонального кобальта ($K_I \sim 4,5 \cdot 10^6$ эрг/см³) в водном коллоиде ($\eta = 1$ мПа·с) равен соответственно $8,5$ и $4,0$ нм при $T \sim 300$ К и $\eta = 1$ мПа·с [45].

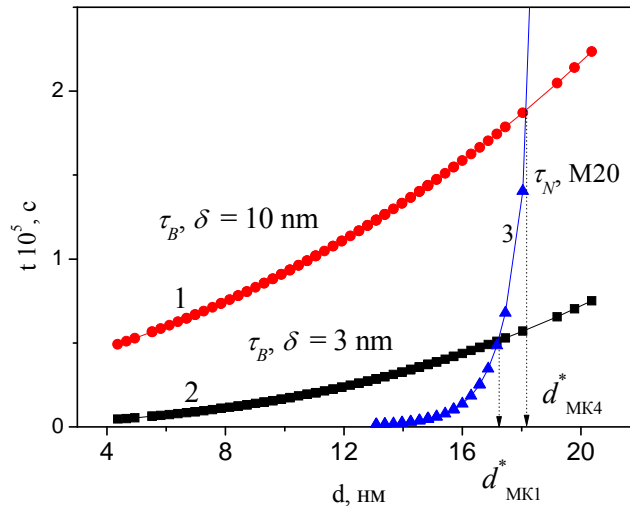


Рис. 4. Размерные зависимости τ_B частиц МК4 (кр. 1), МК1 (кр. 2) и τ_N (кр. 3) М20, вычисленная по формуле (6) при $K = 1,1 \cdot 10^5$ эрг/см³ с τ_0 из (7) и M_s из (3). $d^*_{МК1}$ и $d^*_{МК4}$ – критические размеры (условие $\tau_N = \tau_B$) суперпарамагнитного состояния частиц МК1 и МК4 с оболочкой $\delta = 3,0$ и $10,0$ нм соответственно в среде с $\eta = 1,14$ и $0,91$ мПа·с соответственно при 300 К $\sim 17,2$ и $18,2$ нм соответственно.

Исследованные МК – это ультрамикрорегетерогенные системы (золи), в которых диффузионные потоки частиц преобладают над седиментационными. По прошествии длительного периода времени (годы) в монодисперсном золе потоки становятся равными и устанавливается диффузионно-седиментационное равновесие (ДСР), при котором распределение частиц по высоте сосуда подчиняется гипсометрическому закону:

$$\frac{v_h}{v_0} = \exp\left[-\frac{V_c(\rho_c - \rho_{oc})gh}{k_B T}\right] = \exp(-h/L), \quad (10)$$

где v_h и v_0 – концентрация частиц на высоте h и на уровне дна сосуда соответственно, ρ_c и ρ_{oc} – плотности частицы и жидкой основы соответственно, L – гипсометрическая высота (высота, на которой $v_0/v_h = e$).

Гипсометрическая высота является мерой термодинамической седиментационной устойчивости (ТСУ) [62]. В полидисперсных системах ДСР устанавливается для каждой фракции частиц. Порядок величины времени установления ДСР (t_b) в МК1 – МК4 вычисляли по формуле $t_b = L_0^2/D_0$ [45], где $D_0 = (1/N)\sum k_B T / (3\pi\eta d_{ci})$ – средний коэффициент диффузии; $L_0 = (1/N)\sum k_B T / [V_{ci}(\rho_{ci} - \rho_{oc})g]$ – средняя L , где ρ_{ci} рассчитывали по формулам (14). Динамическую вязкость (η)

концентрированных МК1 и МК2 определяли с помощью лабораторного вискозиметра (время истечения жидкости через стеклянный капилляр диаметром 0,2 мм составляло порядка 300 с), а также согласно экспериментальным данным Розенцвейга [6]. Для разбавленных МК3 и МК4 η рассчитывали по формуле Эйнштейна: $\eta/\eta_0 = 1 + 5\varphi/2$, где η_0 – динамическая вязкость несущей жидкости (η_0 воды составляет 0,890 мПа·с при температуре 25 °С). Оценочные значения t_b в МК1 – МК4 составляют от 9 лет и выше (табл. 2). Этот факт служил обоснованием того, что для расчётов кривых намагничивания МК использовали полигоны частот статистически распределённых в несущей жидкости частиц с ядрами М20 и М50. Плотность МК определяли методом гидростатического взвешивания. Объёмную концентрацию Fe_3O_4 в МК рассчитывали по намагниченности $\varphi_M = M_\infty/M_s$, где M_∞ и M_s – намагниченности насыщения МК и НЧМ соответственно, которые были получены путём представления экспериментальных значений намагниченности в зависимости от H^{-1} (рис. 8, верхняя вставка). Объёмную концентрацию твёрдой фазы в МК определяли также по её плотности [7]:

$$\rho_{МК} = \rho_{H_2O}\varphi_{H_2O} + \rho_{НЧМ/мод}\varphi_{НЧМ/мод} + \rho_{лек/ст}\varphi_{лек/ст} \quad (11)$$

где ρ_{H_2O} и φ_{H_2O} , $\rho_{НЧМ/мод}$ и $\varphi_{НЧМ/мод}$, $\rho_{лек/ст}$ и $\varphi_{лек/ст}$, а также $\rho_{МК}$ и $\varphi_{МК}$ – плотность и объёмная концентрация жидкой основы, модифицированного магнитного носителя, объединённого лекарственного и стабилизирующего слоя, а также МК соответственно, при $\varphi_{МК} = 1$ и $\varphi_{лек/ст} = 1 - (\varphi_{H_2O} + \varphi_{НЧМ/мод})$. В случае равенства плотностей жидких компонент МК $\rho_{лек/ст} \approx \rho_{H_2O}$ (11) принимает вид

$$\varphi_p = (\rho_{МК} - \rho_{H_2O}) / [\rho_{мод} - \alpha_3(\rho_{НЧМ} - \rho_{мод}) - \rho_{H_2O}], \quad (12)$$

где $\alpha_3 = [d_0/(d_0 + 2h_{мод})]^3$.

Зависимости коэффициентов диффузии, гипсометрических высот и плотностей коллоидных частиц от их диаметра для МК1 и МК4 представлены на рис. 5. На вставках даны распределения коэффициентов диффузии и гипсометрических высот для МК1 и МК4. Геометрические параметры коллоидных частиц даны в табл. 2. Например, плотность НКЧМ $\rho_{чи}$ состава М20/ГАП/ДР/ОІ. NaУПЭГ по ансамблю М20, содержащего $N = 271$ частицу вычисляли по формулам (14) при $\rho_{НЧМ} = \rho_{М20} \approx 5,18$ г/см³ [56], $\rho_{мод} = \rho_{ГАП} \approx 2,71$ г/см³ [60], $\rho_{лек} = \rho_{ДР} \approx 1,00$ г/см³, $\rho_{ст} = \rho_{ОІ. NaУПЭГ} \approx 1,18$ г/см³ (определена экспериментально), $h_{ГАП} \approx 4$ нм, $h_{ДР} \approx 3$ нм, $h_{ОІ. NaУПЭГ} \approx 3$ нм.

Средние значения плотности ансамбля НКЧМ рассчитывали по формуле

$$\langle \rho_{НКЧМ} \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N \rho_{чи} (d_i + 2\delta)^3}{\sum_{i=1}^N (d_i + 2\delta)^3}, \quad (13)$$

где

$$\begin{aligned} \rho_{чи} &= \rho_i^{НЧМ/мод/лек/ст} = \alpha_1 \rho_i^{НЧМ/мод/лек} + (1 - \alpha_1) \rho_{ст} \\ \rho_i^{НЧМ/мод/лек} &= \alpha_2 \rho_i^{НЧМ/мод} + (1 - \alpha_2) \rho_{лек} \\ \rho_i^{НЧМ/мод} &= \alpha_3 \rho_{НЧМ} + (1 - \alpha_3) \rho_{мод} \end{aligned}$$

$$\alpha_1 = \left(\frac{d_i + 2h_{mod} + 2h_{лек}}{d_i + 2h_{mod} + 2h_{лек} + 2h_{cm}} \right)^3$$

$$\alpha_2 = \left(\frac{d_i + 2h_{mod}}{d_i + 2h_{mod} + 2h_{лек}} \right)^3$$

$$\alpha_3 = \left(\frac{d_i}{d_i + 2h_{mod}} \right)^3$$

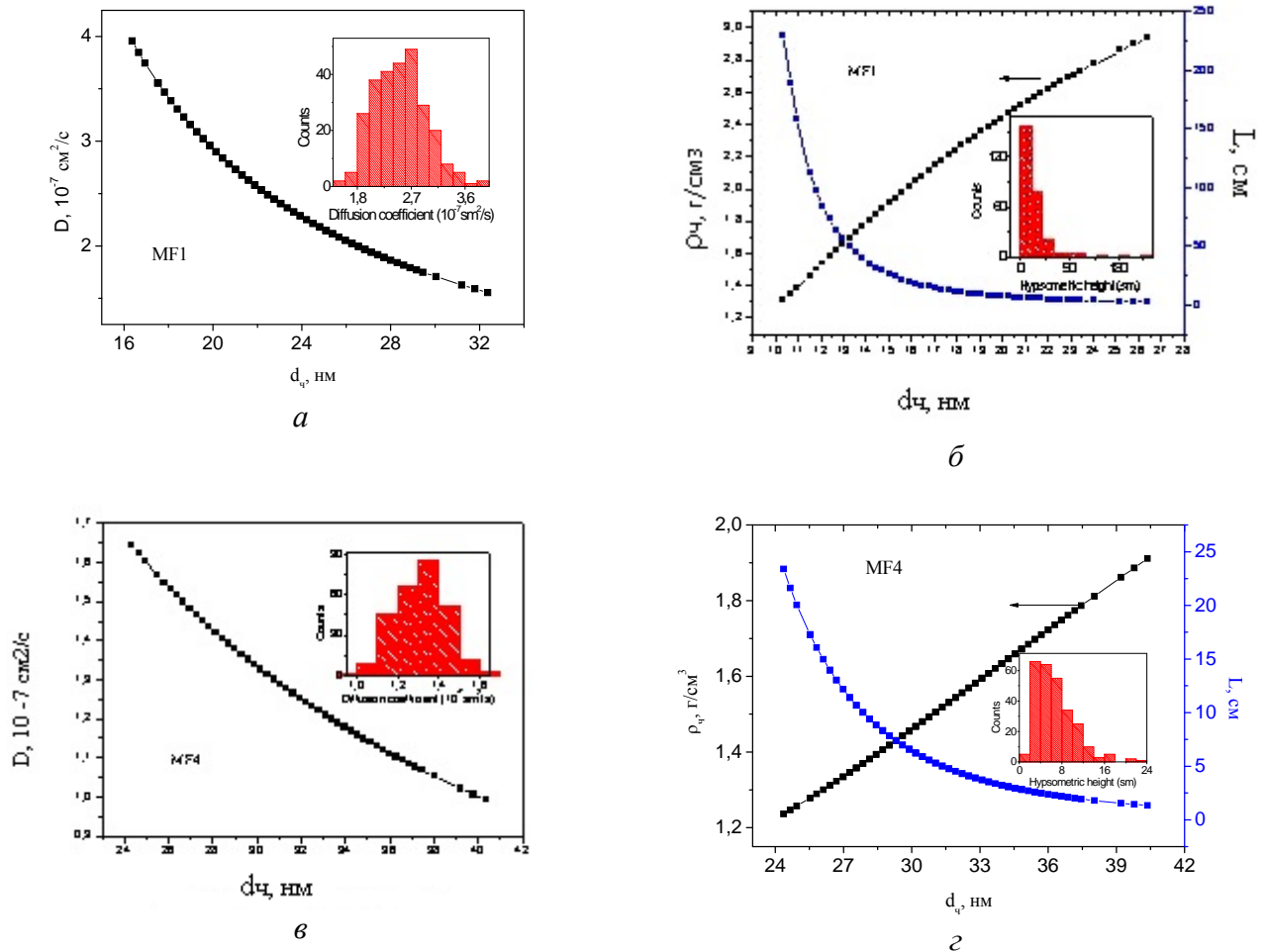


Рис. 5. *a* и *в* – Зависимости коэффициентов диффузии от диаметра коллоидной частицы в МК1 и МК4 соответственно, на вставках – распределение коэффициентов диффузии в МК1 и МК4; *б* и *г* – зависимости плотности и гипсометрических высот от диаметра коллоидной частицы в МК1 и МК4 соответственно, на вставках – распределение гипсометрических высот в МК1 и МК4.

Средние значения удельной намагниченности насыщения и удельной поверхности ансамбля НКЧМ рассчитывали по формулам:

$$\langle \sigma_s^{НКЧМ} \rangle = \sigma_s^{НКЧМ} \frac{\rho_{НКЧМ}}{\rho_{НКЧМ}} \frac{\sum_{i=1}^N d_i^3}{\sum_{i=1}^N (d_i + 2\delta)^3}, \quad \langle S_{уд} \rangle = 6 \frac{\sum_{i=1}^N (d_i + 2\delta)^2}{\sum_{i=1}^N \rho_i (d_i + 2\delta)^3} \quad (14)$$

Таблица 2. Магнитные, структурные и механические характеристики водных МК, их сухих остатков и наночастиц магнетита.

Образец	Состав	$d_0 + \delta$, нм	σ , нм
МК1	M20/OI. Na O ПЭГ	16.8	2.93
МК2	M50/OI. Na O ПЭГ	15.8	2.91
МК3	M20/ГАП/OI. Na O ПЭГ	24.8	2.93
МК4	M20/ГАП/ДР/OI. Na O ПЭГ	30.8	2.93

Водные магнитные коллоиды										
Образец	$\rho_{МК}$, г/см ³	φ_p	δ , нм	η , мПа·с	$D_0 \cdot 10^7$, см ² /с	$\sigma^* \cdot 10^8$, см ² /с	L_0 , см	σ , см	t_b , год	M_∞ , Гс
МК1	1.142	0.034	3	1.14	2.51	4.17	24.76	27.89	77.4	14.1
МК2	1.122	0.029	3	1.08	2.62	4.78	36.22	40.66	158.7	11.8
МК3	1.044	0.004	7	0.92	1.64	1.89	6.67	3.65	8.6	3.5
МК4	1.023	0.002	10	0.91	1.31	1.21	6.67	3.65	10.7	1.9

Сухие остатки (СО) МК и наночастицы магнетита								
Образец	D_0 , нм	h_{mod} , нм	$h_{лек}$, нм	h_{cm} , нм	$\rho_{НКЧМ}$, г/см ³	$S_{y\delta}$, м ² /г	$\sigma_{(H=10кЭ)}$, Гс·см ³ /г	σ_s , Гс·см ³ /г
НЧМ-20	10.8	0	0	0	5.2	115.5	61.3	62.6
НЧМ-50	9.8	0	0	0	5.2	129.7	55.4	56.7
СО1	10.8	0	0	1 ^{**)}	2.1	147.9	32.5	32.9
СО2	9.8	0	0	1	1.8	170.3	36.1	36.6
СО3	10.8	4	0	1	2.67	104.8	12.9	13.2
СО4	10.8	4	3	1	1.75	121.9	8.6	9.9

^{*)} σ : стандартное отклонение, $\sigma = [\sum n_i (D_i - D_{ТЕМ})^2 / (N-1)]^{0.5}$, n_i - число частиц, имеющих диаметр D_i , $D_{ТЕМ}$ - средний диаметр $D_0 = (\sum n_i D_i) / N$.

^{**)} В МК $h_{cm} \approx 3$ нм.

Примечание. $D_0 = d_0 + 2\delta$, $\rho_{МК}$ - плотность МК; φ_p - объёмная концентрация твёрдой фазы (Fe₃O₄ или Fe₃O₄/ГАП) в МК по плотности рассчитанная по формуле (12); η - динамическая вязкость МК; δ - толщина оболочки частицы.

Вычисление удельной площади поверхности частицы типа «ядро-оболочка» ($S_{y\delta} = 6/(\rho d)$, где $\rho = \rho_1 \lambda + \rho_2 (1-\lambda)$, $\lambda = [d_1 / (d_1 + 2h)]^3$, $d = d_1 + 2h$) показывает, что при фиксированном значении диаметра ядра (d_1) (рис. 6а, вставка), плотности ядра (ρ_1) и оболочки (ρ_2), при определённом значении толщины оболочки (слоя) (h) существует максимум $S_{y\delta}$ для каждого значения плотности слоя – на рис. 6а максимумы соединяет ломаная (1). Например, при $\rho_1 = 5.2$ г/см³ и $d_1 = 10.8$ нм, $\rho_2 = 0.3$ г/см³ и $h = 12.6$ нм $S_{y\delta} \approx 425$ м²/г. Согласно расчётам по формулам (13),(14) при фиксированных значениях толщины слоёв модификатора и лекарственного препарата, например $h_{ГАП} = 4$ нм и $h_{ДР} = 3$ нм, значение $\langle \sigma_s^{НКЧМ} \rangle$ по ансамблю M20 монотонно уменьшается с увеличением толщины слоя стабилизатора (кр. 2, рис. 6б), а для величин $\langle S_{y\delta} \rangle$ наблюдается максимум ≈ 126 м²/г(НКЧМ) при $h_{OI. Na O ПЭГ} \approx 3.2$ нм. Также при фиксированных значениях толщины слоёв модификатора и стабилизатора, например $h_{ГАП} = 4$ нм и $h_{OI. Na O ПЭГ} \approx 1$ нм, $\langle \sigma_s^{НКЧМ} \rangle$ по ансамблю M20

монотонно уменьшается с увеличением толщины слоя лекарственного препарата (кр. 2, рис. 6в), а для $\langle S_{y\delta} \rangle$ наблюдается максимум $\approx 125 \text{ м}^2/\text{г(НКЧМ)}$ при $h_{\text{ДР}} \approx 5,5 \text{ нм}$.

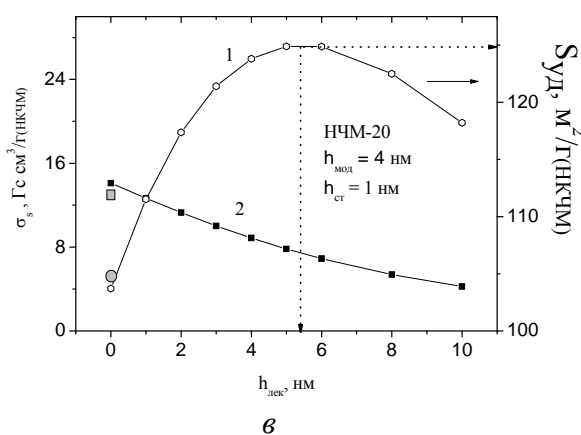
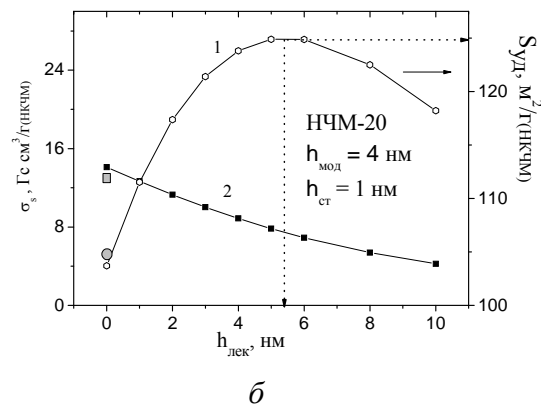
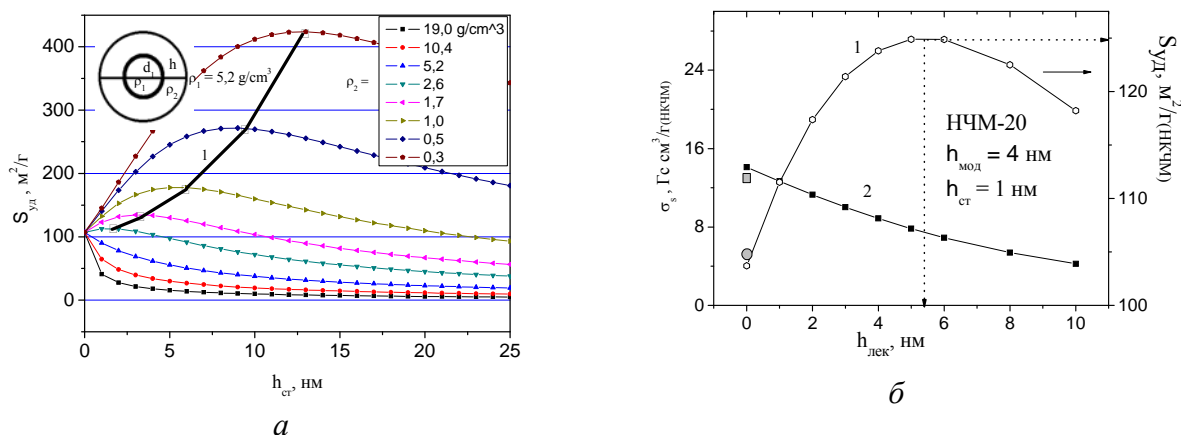


Рис. 6. Средние значения удельной намагниченности насыщения и площади удельной поверхности ансамбля частиц структуры типа ядро-оболочка, в которой ядром служит наночастица магнетита (НЧМ-20), а оболочка состоит из слоя модификатора, лекарственного препарата и стабилизатора в зависимости от толщины слоя: (а) – стабилизатора; (б) – лекарственного препарата. Серые прямоугольники и кружки – область экспериментальных значений σ_s и $S_{y\delta}$ соответственно для сухих остатков составов (а) - МК4, (б) - МК3.

Методом магнитной гранулометрии [63], который основывается на сопоставлении экспериментальной кривой намагничивания с ланжевеновской кривой при заданных законах распределения частиц по размерам и их магнитных параметрах, в частности намагниченности насыщения материала частиц и толщины размагниченного слоя, по кривой намагничивания МК находили распределение по размерам НЧМ в коллоиде. Для анализа кривых намагничивания МК применяли известное уравнение [64, 65]:

$$\frac{M(H)}{\varphi_p M_s} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (d_i - 2a_0)^3 L\left(\frac{M_s H}{k_B T} \frac{\pi}{6} (d_i - 2a_0)^3\right)}{\sum_{i=1}^k n_i d_i^3}, \quad (15)$$

где d_i и n_i – диаметр и количество частиц магнетита в i -й фракции соответственно, которые определяли по гистограмме, a_0 – толщина твёрдого немагнитного слоя; $L(\xi) \equiv \text{cth}\xi - 1/\xi$ – функция Ланжевена. Интервальную частоту n_i , приходящуюся на середину k -го интервала, рассчитывали по формуле: $n_i = h N f(t) / \sigma_{\text{лнд}}$, где $t = [(\text{Lnd})_i - (\text{Lnd})_0] / \sigma_{\text{лнд}}$, $(\text{Lnd})_i = \text{Lnd}_{\text{min}} + (2i - 1)h/2$. Диаметр частицы магнетита в i -й фракции $d_i = \exp((\text{Lnd})_i)$. В качестве

ширины интервала ($h = 0,2$) выбирали ближайшую несложную дробь числа $(\ln d_{max} - \ln d_{min}) / (1 + 3,322 \lg N) \approx 0,1894$ (формула Стэрджеса [66]).

На рис. 7 показаны петли гистерезиса МК1 – МК4 (1-4), а также теоретические зависимости $(It-4t)$, полученные по формуле (15) с использованием полигонов частот НЧМ-20 для МК1, МК3, МК4 и НЧМ-50 для МК2. Толщину размагниченного слоя принимали равной значению постоянной решетки магнетита ($a_0 = 0,8395$ нм). Совмещение кривых свидетельствует о совпадении экспериментальных и заданных параметров.

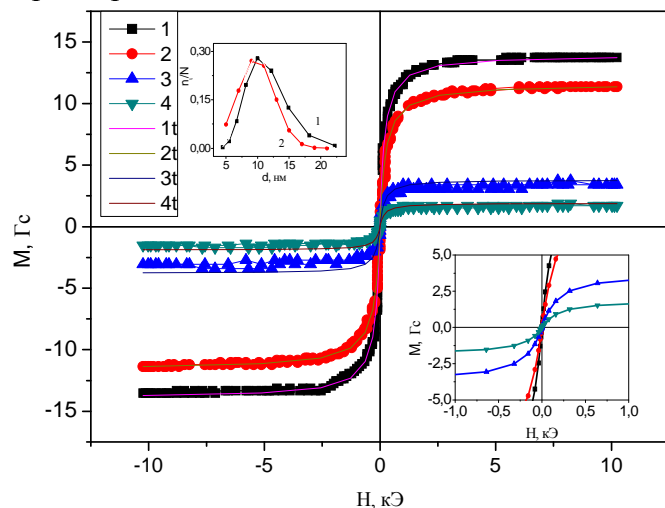


Рис. 7. Петли гистерезиса МК1 – МК4 (1-4) и зависимости, полученные по формуле (15) $(It - 4t)$ с использованием соответствующих полигонов частот. На вставках показаны: верхней – полигоны частот НЧМ-20 (1) и НЧМ-50 (2), нижней – начальная область кривых намагничивания.

Часть магнетита не стабилизированного олеатом натрия и пробы (~ 50 мл) из водных МК1-МК4 просушивали в условиях, близких к стандартным, и получали соответственно (НЧМ-20, НЧМ-50) и сухие остатки (СО1-СО4). НЧМ или СО распределяли в матрице из парафина (для предотвращения межчастичного взаимодействия) с $\varphi = m_{CO} / m_{парафин} \sim 0,1$. Согласно экспериментальным кривым (рис. 7) коэрцитивные силы (H_c) водных МК1 – МК4 составляют 2 – 3 Э. НЧМ и СО распределённые в твёрдой немагнитной матрице характеризуются $H_c = (65 - 70)$ Э (рис. 8).

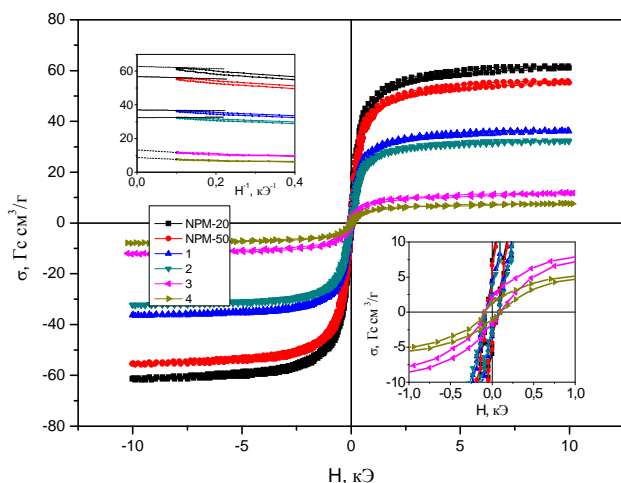


Рис. 8. Петли гистерезиса НЧМ-20, НЧМ-50, НЧМ-20/ГА/ПЭГ/ОЛ Na (3), НЧМ-20/ГА/ДР/ПЭГ/ОЛ Na (4), распределённые в матрице из парафина. На вставках показаны: верхней – экспериментальные значения намагниченности в зависимости от H^1 , нижней – начальная область кривых намагничивания.

Коэрцитивная сила распределённых в твёрдой немагнитной матрице НЧМ и сухих остатков МК, вероятно, обусловлена или небольшим количеством достаточно крупных частиц диаметром $d > 21$ нм или/и агрегатами частиц, объединённых диполь-дипольным взаимодействием.

Выводы

Получены частицы магнетита с оптимальными для направленной доставки лекарств параметрами. Размеры (в первом приближении – диаметры) частиц составляют 4 – 22 нм, удельная намагниченность насыщения $\sim 57 - 63$ Гс см³/г.

Показано, что при синтезе НЧМ повышение температуры реакционного раствора от 20 до 50 °С ведёт к снижению средних значений σ_s частиц от 63 до 57 Гс см³/г, диаметра – от 10,8 до 9,8 нм. Изменяется также закон распределения частиц по размерам: от логнормального к нормальному.

Синтезированы новые композиты, представляющие собой наночастицы магнетита, инкапсулированные в оболочки ГАП/ПЭГ U OI. Na, ГАП/ДР/ПЭГ U OI. Na и новые магнитные коллоиды составов НЧМ-20/ГАП/ПЭГ U OI. Na + H₂O (МКЗ) и НЧМ-20/ГАП/ДР/ПЭГ U OI. Na + H₂O (МК4).

Получены размерные зависимости неелевского времени релаксации магнитного момента ядер и броуновских времён вращательной диффузии частиц МКЗ и МК4, а также определены для них значения критического размера ядер ($17,2 \text{ нм} \leq d^* \leq 18,2 \text{ нм}$) при переходе через который в сторону увеличения изменяется механизм релаксации магнитного момента: от неелевского к броуновскому.

Рассчитаны размерные зависимости и распределения коэффициентов диффузии частиц МК, а также гипсометрические высоты МК.

Вычислены средние значения плотности, удельной намагниченности насыщения и площади удельной поверхности ансамблей частиц структуры типа ядро-оболочка, в которой ядром служит наночастица магнетита, а оболочка состоит из слоя модификатора, лекарственного препарата и стабилизатора в зависимости от толщин слоёв лекарственного препарата и стабилизирующего вещества.

Методом магнитной гранулометрии показано, что НЧМ состоят из ядра, намагниченного до насыщения (~ 90 Гс см³/г), и слабомагнитного слоя, толщина которого составляет $\sim 0,84$ нм.

Полученные результаты могут быть полезны для разработки новых типов и форм магниточувствительных носителей онкологических лекарственных препаратов.

Автор благодарит П.П. Горбика за многочисленные дискуссии и постоянное внимание к работе, а также А.Л. Петрановскую за предоставление образцов и ценные замечания. Работа выполнена в рамках целевой комплексной программы фундаментальных исследований НАН Украины «Фундаментальные проблемы создания новых веществ и материалов химического производства», проект 31/14.

Литература

1. Bitter F. On inhomogeneities in the magnetization of ferromagnetic materials // Phys. Rev. – 1931. – V. 38. – P. 1903–1905.
2. Hamos L.V., Thiessen P.A. Uber die sichtbarmachung von bezirken verchiedenen ferromagnetischen zustands fester korpen // Z. Phys. – 1932. –V. 71.–P. 442–444.
3. Elmore W.C. Properties of the surface magnetization in ferromagnetic crystals // Phys. Rev. – 1937. – V. 51. – P. 982–988.
4. Elmore W.C. The magnetization of Ferromagnetic Colloids // Phys. Rev. – 1938.– V. 54.– P. 1092–1095.
5. Williams H.J., Bozorth R.M., Shockley W. Magnetic domain patterns on single crystals of silicon iron // Phys. Rev. – 1949. – V. 75. – P. 155–178.
6. Розенцвейг Р. Феррогидродинамика. – Москва.: Мир, 1989. – 357 с.
7. Фертман В.Е. Магнитные жидкости. – Минск.: Высш. шк., 1988. – 184 с.
8. Берковский Б.М., Медведев В.Ф., Краков М.С. Магнитные жидкости. – Москва.: Химия, 1989. – 239 с.

9. Hergt R., Hiergeist R., Hilger I., Kaiser W.A., Lapatnikov Y., Margel S., Richter U. Maghemite nanoparticles with very high AC-losses for application in Rf-magnetic hyperthermia // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2004. – V. 270. – P. 345–357.
10. Fortin J.P., Wilhelm C., Servais J., Menager C., Bacri J.C., Gazeau F. Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 2628–2635.
11. Bautista M.C., Bomati-Miguel O., Zhao X., Morales M.P., Gonzalez-Carreno T., Alejo R.P., Ruiz-Cabello J., Veintemillas-Verdaguer S. Comparative study of ferrofluids based on dextran-coated iron oxide and metal nanoparticles for contrast agents in magnetic resonance imaging // *Nanotechnology* – 2004. – V. 15. – P. S154–S159.
12. Carpenter E.E. Iron nanoparticles as potential magnetic carriers // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2001. – V. 225. – P. 17–20.
13. Биогенный магнетит и магниторецепция. Под ред. Киршвика Дж.. – Москва.: Мир, 1990. – Т. 1. – 590 с.
14. Van P., Phan P., Chinh L., Truong N., Nhung H., Thanh N., Nguyen T., Hoang M., Gia V., Duong T., Thuy T. and Kim P. Downregulation of CD44 reduces doxorubicin resistance of CD44 CD24-breast cancer cells // *OncoTargets and Therapy* - 2011. – V. 4. – P. 71-78.
15. Liu J., Zhang Yu, Wang Ch., Xu R., Chen Zh. and Gu N. Magnetically Sensitive Alginate-Templated Polyelectrolyte Multilayer Microcapsules for Controlled Release of Doxorubicin // *J. Phys. Chem. C* – 2010. -V. 114. - P. 7673–7679.
16. Pouponneau P., Leroux J. Ch., Soulez G., Gaboury L., Martel S. Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation // *Biomaterials* – 2011. – V. – 32. - P. 3481-3486.
17. Mykhaylyk O.M., Dudchenko N.O., Dudchenko A.K. Pharmacokinetics of the doxorubicin magnetic nanoconjugate in effects of the nonuniform stationary magnetic field // *Укр. Биохим. Журн.* – 2005. – V. 77. - № 5. – P. 80-92.
18. Brulé S., Levy M., Wilhelm C., Letourneur D., Gazeau F., Ménager Ch., and Le Visage C. Doxorubicin Release Triggered by Alginate Embedded Magnetic Nanoheaters: A Combined Therapy // *Adv. Mater.* – 2011. – V. 23. P. 787–790.
19. Tomuleasa C., Soritau O., Orza A., Dudea M., Petrushev B., Mosteanu O., Susman S., Florea A., Pall E., Aldea M., Kacso G., Cristea V., Berindan-Neagoe I., Irimie A. Gold Nanoparticles Conjugated with Cisplatin/Doxorubicin/ Capecitabine Lower the Chemoresistance of Hepatocellular Carcinoma-Derived Cancer Cells // *J. Gastrointest Liver Dis.* – 2012. - V. 21. - № 2, - P. 187-196.
20. Горчакова Н.О., Чекман І.С., Власова Н.М., Головкова Л.П., Геращенко І. І., Максимчук О.О. Комплексоутворення доксорубіцину з бичачим сироватковим альбуміном // *Доповіди Національної академії наук України.* – 2011. - №4. –С. 177-181.
21. Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии. Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна. – Киев.: Наукова думка. - 2011. – С. 187–307.
22. Горбик П.П., Петрановська А.Л., Усов Д.Г., Сторожук Л.П. Нанокapsула з функціями наноробота // Патент № 86322.
23. Горбик П.П., Мищенко В.Н., Абрамов Н.В., Троценков Ю.Н., Усов Д.Г. Магнитные свойства наночастиц Fe₃O₄ полученных методом химической конденсации и твердофазным синтезом // *Химия, физика и технология поверхности: Межвед. Сб. Науч. Тр. Ин-т химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины 2010;* – К.: Наукова думка, – Вып. 16. – С. 165–176.
24. Горбик П.П., Петрановская А.Л., Турелик М.П., Абрамов Н.В., Туранская С.П., Пилипчук Е.В., Чехун В.Ф., Лукьянова Н.Ю., Шпак А.П., Кордубан А.М. Проблема

- направленного транспорта лекарственных препаратов: состояние и перспективы // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2011. –Т. 2, № 4. – С. 433 – 441. С. 461-469
25. Горбик П.П., Абрамов Н.В., Петрановская А.Л., Турелик М.П., Пилипчук Е.В., Оранская Е.И., Кончиц А.А., Шевченко Ю.Б. Синтез и свойства магнитных жидкостей на основе наноразмерного Fe_3O_4 // Сб. научн. тр. «Поверхность» – 2011. – Вып. (3)18. – С. 287 – 297.
 26. Scherrer P. Bestimmung der Grosse und der inneren Struktur von Kolloidteilchen mittels Rontgenstrahlen // Nachr. Ges. Wiss. Gottingen, Math.–Phys. Kl. – 1918. –Bd. 2.–S. 98–100.
 27. Борисенко Н.В., Богатырев В.М., Дубровин И.В., Абрамов Н.В., Гаевая М.В., Горбик П.П. Синтез и свойства магниточувствительных нанокomпозитов на основе оксидов железа и кремния // Сборник трудов под ред. академика НАН Украины А.П. Шпака и профессора П.П. Горбика “Физико–химия наноматериалов и супрамолекулярных структур” – 2007. – К.: Наукова думка. – Т. 1, С. 394–406.
 28. Thach C.V., Hai N.H. and Chau N. Size Controlled Magnetite Nanoparticles and Their Drug Loading Ability // Journal of the Korean Physical Society.- 2008.-v. 52, No. 5.- P. 1332-1335.
 29. Lopez J.A., González F., Bonilla F.A., Zambrano G., Góme M.E. Synthesis and characterization of Fe_3O_4 magnetic nanofluid Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales.- 2010. – V. - 30 (1). - P 60-66.
 30. Оленин А.Ю. Механизмы формирования металлических наночастиц // Российские нанотехнологии – 2012. - Т. 7, №5 – 6. С. 53-55.
 31. Bragg W.H. // Nature 95, 561 (1915); Phil. Mag. 30, 305—315 (1915).
 32. Nishikawa Shoji Structure of some crystals of the spinel group // Proc Math Phys Soc Tokyo 1915; 8 : 199–209.
 33. Бокий Г.Б. Кристаллохимия. М.: Наука. - 1971. - 400 с.
 34. Крупчика С. Физика ферритов. - Т. 1. - М.: Мир. - 1976. 353 с.
 35. Киттель Ч. Введение в физику твёрдого тела. М.: Наука. - 1978. - 791 с.
 36. Vervey E.J.W. Electronic Conduction of Magnetite (Fe_3O_4) and its Transition Point at Low Temperatures // Nature (London).- 1939.- V. 144.- P. 327 - 328.
 37. Сетидзе Ю., Сато Х. Ферриты. – Москва.: Мир, 1964. - 408 с.
 38. Medrano C., Schlenker, M., Varuchel J., Espeso J., Miyamoto Y. Domains in the low-temperature phase of magnetite from synchrotron-radiation x-ray topographs // Phys. Rev. B, 59(2), 1999, pp. 1185-1195
 39. Таблицы физических величин. Справочник под ред. Кикоина И.К.- Москва: Атомиздат. - 1976. – 1006 с.
 40. Kucheryavy P., He J., John V.T., Maharjan P.L.S., Goloverda G.Z., Kolesnichenko V.L. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles with Variable Size and an Iron Oxidation State as Prospective Imaging Agents // Langmuir. – 2013. – V. 15. - 29(2). – P. 710–716.
 41. Абрамов Н.В., Горбик П.П. Свойства ансамблей наночастиц магнетита и магнитных жидкостей для применений в онкотерапии // Сб. научн. тр. Поверхность. - 2012. Вып. 4(19). С. 246–265.
 42. Néel L. Théorie du traînage magnétique des ferromagnétiques en grains fins avec applications aux terres cuites // Ann. Géophys. – 1949. - V. 5. P. 99–136.
 43. Bean C.P., Livingstone J.D. Superparamagnetism // J. Appl. Phys.— 1959.— V. 30.— № 4.— P. 120S-129S.
 44. Brown W.F. (jr.) Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle // Phys. Rev.- 1963. - V. 130. - P. 1677-1686.

45. Шлиомис М.И. Магнитные жидкости // УФН – 1974. – Т. 112. – Вып. 3. – С. 427 – 458.
46. Anderson J.C., Donovan B. Internal ferromagnetic resonance in nickel // Proc. Phys. Soc. 1959. - V. B73. - p. 593.
47. Aharoni A. // Phys. Rev. - 1974, V. B7. - P. 1103–1107.
48. Акулов Н.С. Ферромагнетизм. М.:-Л. ГИТТЛ. - 1939. - 188 с.
49. Смит Я., Вейн Х. Ферриты. — М.: ИЛ, 1962. — 504 с.
50. Кринчик Г.С. Физика магнитных явлений. М: Изд-во Моск. ун-та. - 1985. - 336 с.
51. Cullity B.D. and Graham C.D., Jr., Introduction to Magnetic Materials, second edition, Wiley-IEEE Press, 2008. - 544 p.
52. Yoon S. Determination of the Temperature Dependence of the Magnetic Anisotropy Constant in Magnetite Nanoparticles // Journal of the Korean Physical Society.- V. 59, No 5, P. 3069-3073.
53. Вонсовский С.В. Магнетизм. М: «Наука», 1971. - 1032 с.
54. Schuele W.J., Shtrikman S., and Treves D. // J. Appl. Phys.-1965. V. 36. p. 1010.
55. McNab T.K., Fox R.A., and Boyle A.F.J. Some magnetic properties of magnetite (Fe₃O₄) microcrystals // J. Appl. Phys. -1968.- V. 39.- P. 5703-5711.
56. Thakur M., De K., Giri S., Si S., Kotal A., Mandal T.K. Interparticle interaction and size effect in polymer coated magnetite nanoparticles // Journal of Physics: Condensed Matter – 2006. – V. 18 (39). - p. 9093.
57. Akulov N. // Z. Physics.- 1931. V. 67.-p. 194.
58. Gans R. // Ann. Phys. (Leipzig).- 1932. V. 15. p. 28.
59. Френкель Я.И. Кинетическая теория жидкостей. – Ленинград.: Наука, 1975. – 592 с.
60. Kundua B., Ghoshb D., Sinhaa M.K., Sena P.S., Ballaa V.K., Dasb N., Basua D. Doxorubicin-intercalated nano-hydroxyapatite drug-deliverysystemfor liver cancer: An animal model // Ceramics International.- 2013. V. 39.- P. 9557–9566.
61. Орел В.Э., Шевченко А.Д., Богатырева Г.П., Лещенко, О.В, Романов А.В, Рыхальский А.Ю, Дзятковская И.И., Николов Н.А, Дзятковская Н.Н., Щепотин И.Б. Магнитные характеристики и противоопухолевая активность наноконлекса, состоящего из детонационного наноалмаза и доксорубицина // Сверхтвердые материалы. - 2012. - № 3. - С. 42-51.
62. Фролов Ю.Г. Курс коллоидной химии. – М.: Химия, 1989. – 463 с.
63. Bean, C.P. and Jacobs I.S. Magnetic granulometry and super-paramagnetism // J. of Appl. Phys. – 1956. – V. 27. P. 1448–1452.
64. Kaiser R., Miscolezy G. Magnetic properties of stable dispersions of subdomain magnetic particles // J. of Appl. Phys. - 1970 .- V. 1.- No3.- P. 1064-1072.
65. Бибик Е.Е., Матыгуллин Б.Я., Райхер Ю.Л., Шлиомис М.И. Статические магнитные свойства коллоидов магнетита // Магнит. гидродин. – 1973. - № 1, с. 68.
66. Математическая статистика. Под ред. Дина А.М., М., «Высш. школа».- 1975. 398 с.

МАГНІТНА РІДИНА НА ОСНОВІ ДОКСОРУБІЦИНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОНКОТЕРАПІЇ

М.В. Абрамов

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, abramovnv@rambler.ru*

Виготовлені водні колоїди нанокмпозитних частинок складу магнетит/гідроксиапатит/доксорубіцин/поліетиленгліколь/олеат натрію. Частинки мають структуру типу ядро – оболонка і містять на поверхні наночастинок магнетиту модифікатор, лікарський препарат – антрацикліновий антибіотик доксорубіцин і комбінований стабілізатор. Показано, що криві намагнічування колоїдів мають форму характерну для суперпарамагнетиків, а їх розрахунки в рамках теорії парамагнетизму Ланжевена задовільно узгоджуються з експериментальними даними. За магнітними вимірами визначені з високою достовірністю геометричні параметри синтезованих нанокмпозитних частинок, які корелюють з експериментальними результатами незалежних дослідників. Отриманий фактичний матеріал буде корисний при практичному використанні нанокмпозитів і магнітних колоїдів в онкотерапії.

MAGNETIC FLUID DOXORUBICIN-BASED FOR APPLICATION IN CANCER THERAPY

N.V. Abramov

*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, abramovnv@rambler.ru*

The water colloids nanocomposite particles of magnetite /hydroxyapatite/doxorubicin/polyethylene glycol/sodium oleate are produced. Particle represented as a structure of core-shell and contained magnetite nanoparticles on the surface modifier, the drug - an anthracycline antibiotic doxorubicin and combined stabilizer. It is shown that the magnetization curves are in the form of colloids characteristic superparamagnets and calculations within the framework of the Langevin theory of paramagnetism in satisfactory agreement with the experimental data. By magnetic measurements with higher reliability determined by the geometrical parameters of the synthesized nanocomposite particles that correlate with the experimental results independent researchers. The resulting actual material will be useful in the practical use of magnetic colloids and nanocomposites in cancer therapy.