

# МАГНИТНЫЕ ЖИДКОСТИ НА ОСНОВЕ ЦИСПЛАТИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЙ В ОНКОТЕРАПИИ

Н.В. Абрамов

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины,  
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина, abramovnv@rambler.ru*

*Изготовлены магнитные жидкости на основе нанокомпозитов и воды. Нанокомпозиты представляли собой структуру типа ядро-оболочка и содержали стабилизатор на поверхности наночастиц магнетита, буферный слой и лекарственный препарат - цитостатик цисплатин. Показано, что кривые намагничивания магнитных жидкостей 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 размерные параметры синтезированных ансамблей частиц, согласующиеся с экспериментальными результатами независимых исследований. Полученный фактический материал будет полезен при практическом использовании нанокомпозитов и магнитных жидкостей в онкологии.*

## Введение

Убедительное доказательство биологической совместимости магнетита [1] и разработки по направленному транспорту лекарственных препаратов магнитными носителями существенно расширили сферу его применения, в том числе в виде нанокомпозитных частиц магнетита (НКЧМ), представляющих собой структуру типа ядро-оболочка, где ядром служит наночастица магнетита (НЧМ), а оболочка состоит из стабилизатора, буферного слоя и лекарственного препарата. Одним из способов доставки в организм НКЧМ является введение их коллоидов, которые известны в физике как магнитные жидкости.

Магнитные коллоиды ферро- или ферримагнитных частиц применялись с начала тридцатых годов прошлого столетия [2 – 6] в основном для выявления доменных структур в ферромагнетиках. Систематическое изучение самих магнитных жидкостей было проведено в начале шестидесятых годов [7] в связи с технологическими потребностями и космическими программами. В настоящее время они используются в машиностроении, электротехнике, химической и горнодобывающей промышленности [8, 9]. Магнитные коллоиды, содержащие НКЧМ, широко применяются в медицине, в частности для гипертермии [10, 11], магнитной резонансной томографии [12] и направленной доставки лекарств [13].

Препараты на основе комплексов платины – одни из наиболее перспективных и широко применяемых в онкологии лекарственных средств. Именно поэтому исследование процессов адсорбции данного типа химических структур на поверхность магнитоуправляемого носителя, а также влияние ионов платины на магнитные свойства НКЧМ – актуальное и многообещающее направление при создании новой формы лекарственного препарата [14–19].

В работе исследованы магнитные свойства коллоидных составов: НЧМ/ОІ. Na + H<sub>2</sub>O, НЧМ/ОІ. Na/ПЭГ + H<sub>2</sub>O, НЧМ/ОІ. Na/ПЭГ/ЦП + H<sub>2</sub>O, где ОІ. Na – олеат натрия, ПЭГ – полиэтиленгликоль, ЦП – цисплатин, *цис*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] или соль Пейроне, а также магнитные характеристики их сухих остатков.

Перспективность магнитных коллоидов (МК), содержащих лекарственные препараты, доказана экспериментальными исследованиями в Институте

экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины [21, 22].

Цель настоящей работы – изучение структурных и магнитных свойств ферромагнитных 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 трехвалентного железа, действуя на него избытком щелочи согласно реакции [23], предложенной Элмором [5, 8]:  $\text{Fe}^{2+} + 2\text{Fe}^{3+} + 8\text{NH}_4\text{OH} \rightarrow \text{Fe}_3\text{O}_4 + 4\text{H}_2\text{O} + 8\text{NH}_4^+$ .

Подробно синтез НЧМ описан в [24], приготовление НКЧМ, МК и исследование адсорбции ЦП на поверхность НКЧМ – в [25].

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 отраженном пучке. Значения средних размеров  $D_{\text{XRD}}$  кристаллитов оксидов железа были рассчитаны по методике [26], основанной на уравнении Шерера [27].

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

Петли гистерезиса магнитного момента образцов измеряли с помощью вибрационного магнитометра при комнатной температуре. Описание установки и методика измерений изложены в [28]. Образцами для исследований служили МК и их специально подготовленные размагниченные сухие остатки. Для сравнения использовали материалы с известным значением удельной намагниченности насыщения ( $\sigma_s$ ) – тестированный образец никеля и наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (98 %) производства фирмы “Nanostructured & Amorphous Materials Inc.”, USA.

### Результаты и обсуждение

Исследовали ансамбли НЧМ, полученные при температуре водного раствора солей  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , равной 20 °С, и молярном соотношении ионов  $\text{Fe}^{2+} : \text{Fe}^{3+} = 1 : 2$ . На рис. 1 приведены дифрактограммы синтезированных НЧМ (а) и частиц образца сравнения  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (98 %) (б), указаны также значения  $D_{\text{XRD}}$ .

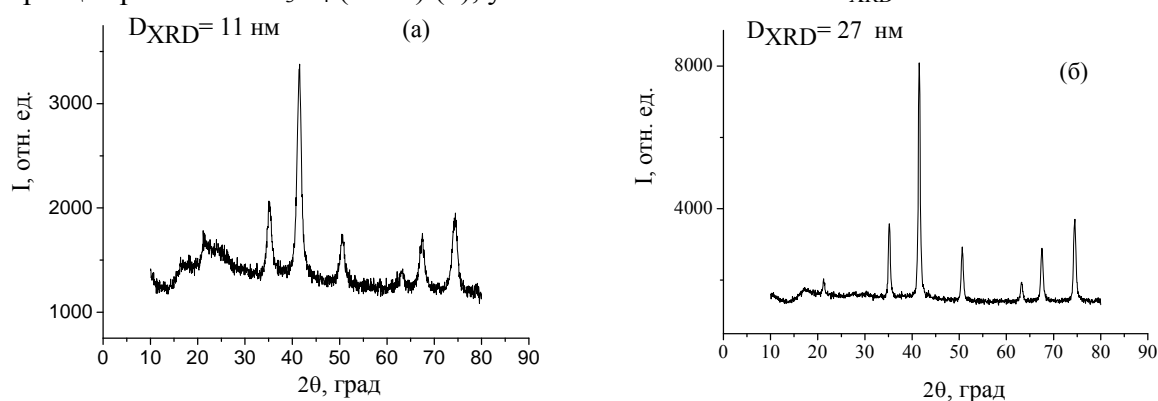


Рис. 1. Дифрактограммы синтезированных НЧМ (а) и образца сравнения  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (98%) (б).

Для предотвращения агрегации НЧМ в МК их поверхность [29] стабилизировали олеатом натрия,  $C_8H_{17}CH = CH(CH_2)_7CO - O^-Na^+$  (Ol. Na). Экспериментально показано [33], что в воде – полярной дисперсионной среде – НЧМ окружены двойным слоем молекул Ol. Na [30].

На рис. 2 приведены: *a*– ТЕМ изображение синтезированных НЧМ (ансамбль М20, состоящий из  $n = 271$  частицы); *б* – нормальные ( $M(\ln d) = 2,34$ ,  $\sigma_{\ln d} = 0,28$ , где  $M(\ln d)$  и  $\sigma_{\ln d}$  – математическое ожидание и стандартное отклонение  $\ln d$  соответственно) функции вероятности (кр. 4) и плотности вероятности (кр. 3), вычисленные по формулам (1) и (2) соответственно [31], и эмпирические функции вероятности (кр. 2) и плотности вероятности (кр. 1)  $\ln d$  частиц ансамбля М20; *в* – полигоны частот эмпирического (кр. 2) и соответствующих логнормального (кр. 1) и нормального (кр. 3) распределений частиц ансамбля по диаметрам; на вставке – гистограмма распределения частиц по диаметрам.

Среднее арифметическое диаметра частиц  $D_m = (\sum d_i)/n \sim 10,88$  нм, ( $D_m = D_{\text{ТЕМ}}$ ), стандартное отклонение  $\sigma_d = [\sum(d_i - D_m)^2/n]^{0.5} = 2,93$  нм. Нормальная функция распределения (закон Гаусса – Лапласа)

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{t^2}{2}} dt, \quad (1)$$

где  $t = (x - m)/\sigma$ ,  $m$  и  $\sigma$  – среднее значение и стандартное отклонение величины  $x$ , связана с функцией ошибок (функцией Лапласа) как  $\Phi(t) = \text{Erf}(t/2^{0.5})$ . Нормальная плотность вероятности имеет вид

$$\Phi'(x) = f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{t^2}{2}}. \quad (2)$$

Интервальные частоты нормального ( $m_k^N$ ) и логнормального ( $m_k^L$ ) распределений  $n$  частиц, приходящиеся на середины  $k$  интервалов шириной  $h = 2$  нм, рассчитывали соответственно по формулам

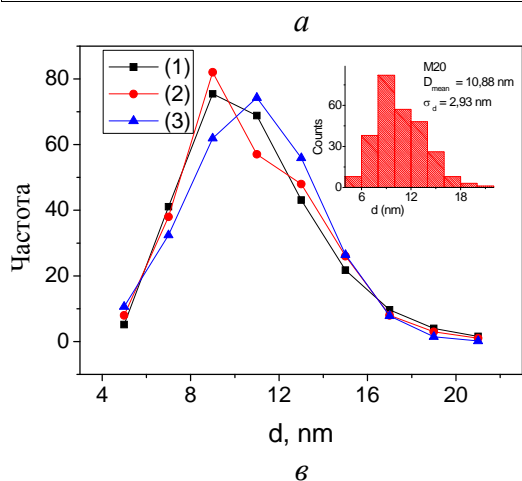
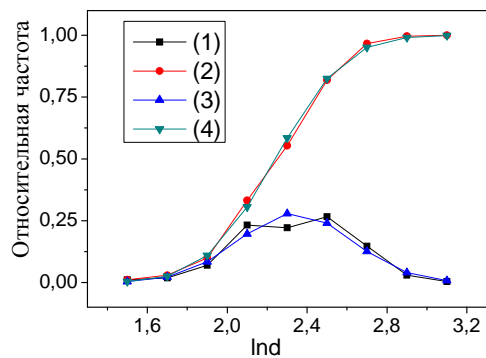
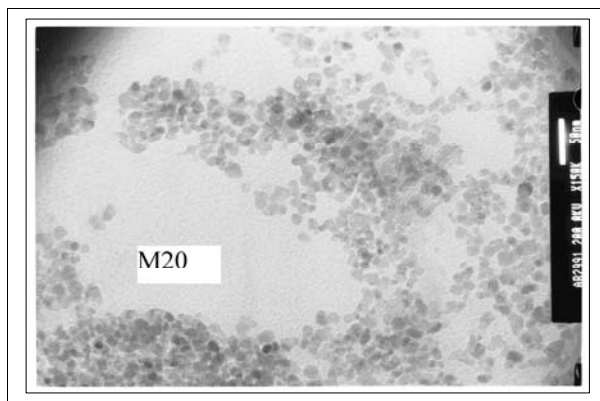
$$m_k^N = \frac{nh}{\sigma_d \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left[ \frac{d_k - M(d)}{\sigma_d} \right]^2} \quad \text{и} \quad m_k^L = \frac{nh}{d_k \sigma_{\ln d} \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left[ \frac{(\ln d)_k - M(\ln d)}{\sigma_{\ln d}} \right]^2}. \quad (3)$$

Анализ распределений по размерам НЧМ может служить средством для проверки гипотез о характере их роста в процессе химической конденсации [20, 32]. Частицы ансамбля М20 распределены почти логнормально [33].

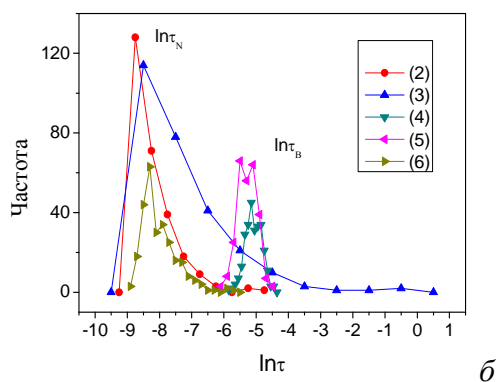
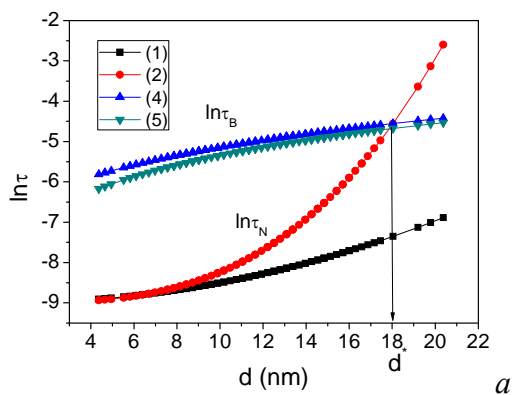
В [34] показано, что НЧМ при температуре 300 К с  $d < 50$  нм являются абсолютно однодоменными: намагниченность любой частицы при любых значениях и направлениях магнитного поля ( $H$ ) остаётся однородной по всему её объёму. Характерное время тепловых флуктуаций ( $\tau_N$ ) магнитного момента однодоменной частицы с одноосной анизотропией при условии  $KV/k_B T \geq 1$  определяли по формуле Нееля [35]

$$\tau_N = \tau_0 \exp(K_{an} V / k_B T), \quad (4)$$

где  $\tau_0 = \text{const} = 10^{-9} \dots 10^{-13}$  с в первом приближении равно периоду прецессии магнитного момента частицы в эффективном внешнем поле,  $K_{an}$  – константа анизотропии,  $V$  – объём частицы,  $k_B$  – постоянная Больцмана,  $T$  – температура. Значение  $\tau_N$  быстро возрастает с увеличением объёма частицы. Например, при  $\tau_0 = 10^{-9}$  с,  $K_{an} 1,4 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup> [33] и  $T = 300$  К оно составляет  $4,4 \cdot 10^{-9}$ ;  $2,0 \cdot 10^{-3}$  и  $10,0$  с для сферических частиц диаметрами 9,4, 20,0 и 23,4 нм, соответственно.



**Рис.2.** *a* – ТЕМ изображение синтезированных НЧМ, *б* – эмпирические функции вероятности (кр. 2) и плотности вероятности (кр. 1) величины  $\ln d$  и соответствующие нормальные функции вероятности (кр. 4) и плотности вероятности (кр. 3), *в* – полигоны частот плотностей вероятности  $d$  эмпирического (кр. 2) и соответствующих логнормального (кр. 1) и нормального (кр. 3) распределений частиц ансамбля M20; на вставке – гистограмма распределения частиц по диаметрам.



**Рис. 3.** Зависимости логарифма неелевского (при  $K_{an} = 1,4 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup> (2),  $K_{an} = K_{an}(d)$ ) (1) и броуновского (при  $\delta = 1$  нм (5) и  $\delta = 2$  нм (4)) времён релаксации магнитного момента от диаметра частицы (*a*) и полигоны частот  $\ln \tau_N$  при значениях  $K_{an}$ , равных соответственно  $K_{an} = K_{an}(d)$  (6),  $1,4 \cdot 10^5$  (2),  $1,9 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup> (3) и  $\ln \tau_B$  при  $\delta = 1$  (5) и 2 нм (4) частиц ансамбля M20 в состоянии МК при 300 К (*б*).

Коэффициенты анизотропии характеризуют энергию, необходимую для поворота магнитного момента кристалла магнетита от «лёгкого» направления [111] к «трудному» [100] [1]. Монокристалл Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> при 293 К имеет первую константу анизотропии  $K_1 = -1,07 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup> [36]. 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  $d$  константа анизотропии  $K_{an} = K_v + 6K_s/d$ . Согласно [37] для

объемного магнетита  $K_{an} \sim 0,9 \times 10^5$  эрг/см<sup>3</sup> при 300 К. Киршвинк [1] приводит значение  $K_1 = -1,35 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup> при 300 К, у С. Такетоми и С.Тикадзуми [33] для частицы диаметра 8,4 нм при 300 К значение  $K_{an} = -K_1 = 1,4 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup>.

Авторы [38] исследовали ансамбли частиц магнетита средних размеров от 5,1 нм ( $\sigma_d = 0,42$  нм) до 10,5 нм ( $\sigma_d = 0,60$  нм) в полимерных оболочках. В области размеров частиц 5 – 13 нм экспериментально из значений температуры блокировки ( $T_b$ ) была определена  $K_{an} = K_{an}(d) = (0,02 + 6p/d) 10^5$  эрг/см<sup>3</sup>, где  $p = 1,5 \cdot 10^{-7}$  см.  $T_b$  отвечает условию  $t_{изм} = \tau_N$ , где  $t_{изм}$  – длительность процесса измерения намагниченности. Если  $t_{изм} = 100$  с,  $\tau_0 = 10^{-9}$  с, то из формулы (4) получаем  $K_{an}V/(k_B T_b) = \ln 10^{11} \approx 25,3$  и  $T_b \approx K_{an}V/(25,3k_B)$ . Например,  $T_b$  НЧМ с  $D_m = 10,5$  нм ( $\sigma_d = 0,60$  нм) в оболочке из На-карбоксиметилцеллюлозы с 13,4 % масс. в образце составляет  $\sim 154$  К; выше этой температуры характеристика перемагничивания образцов вырождается в плавную кривую при полном отсутствии гистерезиса.

Коллоидная частица наряду с поступательным совершает хаотическое вращательное движение. Характер вращения частицы в жидкости определяется броуновским временем вращательной диффузии [39]:

$$\tau_B = 3V_1\eta / (k_B T), \quad (5)$$

где  $V_1 = \pi/6(d+2\delta)^3$ ,  $\delta$  – толщина оболочки.

При  $\tau_N \ll \tau_B$  магнитный момент частицы релаксирует по механизму Нееля (внутренний суперпарамагнетизм), при  $\tau_N \gg \tau_B$  – по броуновскому (внешний суперпарамагнетизм). Оба механизма допускают релаксацию к равновесному состоянию и приводят к одинаковому наблюдаемому суперпарамагнитному поведению по закону Ланжевена [41]. На рис. 3 представлены полигоны частот  $\ln\tau_N$  и  $\ln\tau_B$  частиц ансамбля М20 в состоянии МК ( $\eta = 0,07$  г·с<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>) при различных значениях  $K_{an}$  и  $\delta$  НКЧМ.

**Таблица 1.** Магнитные и механические характеристики МК

№	Материал	$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	$M_\infty$ , Гс	$\sigma_\infty$ , Гс·см <sup>3</sup> /Г	$\varphi_M$	$\varphi_\rho$
1	НЧМ/ол. Na/18мг ПЭГ+ H <sub>2</sub> O	1,170	13,7	11,7	0,025	0,040
2	НЧМ/Ол. Na + H <sub>2</sub> O	1,090	6,3	5,8	0,013	0,021
3	НЧМ/ол. Na/ПЭГ/0,5мг ЦП + H <sub>2</sub> O	1,238	16,8	13,6	0,035	0,056

Равенство характерных времен  $\tau_N = \tau_B$  определяет критический размер ( $d^*$ ) суперпарамагнитного состояния частицы, взвешенной в жидкости с вязкостью  $\eta$ . Для НКЧМ с  $K_{an} = 1,4 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup> и толщиной оболочки 1 – 2 нм в МК с  $\eta = 0,07$  г·с<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>  $d^* \sim 18$  нм при температуре 300 К (рис. 3а). Для частиц железа ( $K_1 \sim 4,8 \cdot 10^5$  эрг/см<sup>3</sup>) и гексагонального кобальта ( $K_1 \sim 4,5 \cdot 10^6$  эрг/см<sup>3</sup>)  $d^*$  равен соответственно 8,5 и 4,0 нм при  $T \sim 300$  К и  $\eta = 0,01$  г·с<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup> [41]. В МК, содержащих частицы с  $d > d^*$  (следовательно,  $\tau_N > \tau_B$ ), равновесная ориентация магнитных моментов устанавливается в основном благодаря броуновскому вращению частиц, т. е. время релаксации  $\sim \tau_B$  (исключая случай сильных полей). Следует отметить, что внутреннее состояние твердой частицы можно считать равновесным при выполнении условий  $\tau_N \gg \tau_B \gg \tau_0$ , так как время  $\tau_B$  достаточно для затухания прецессии магнитного момента и не достаточно для «размораживания» флуктуационного механизма Нееля.

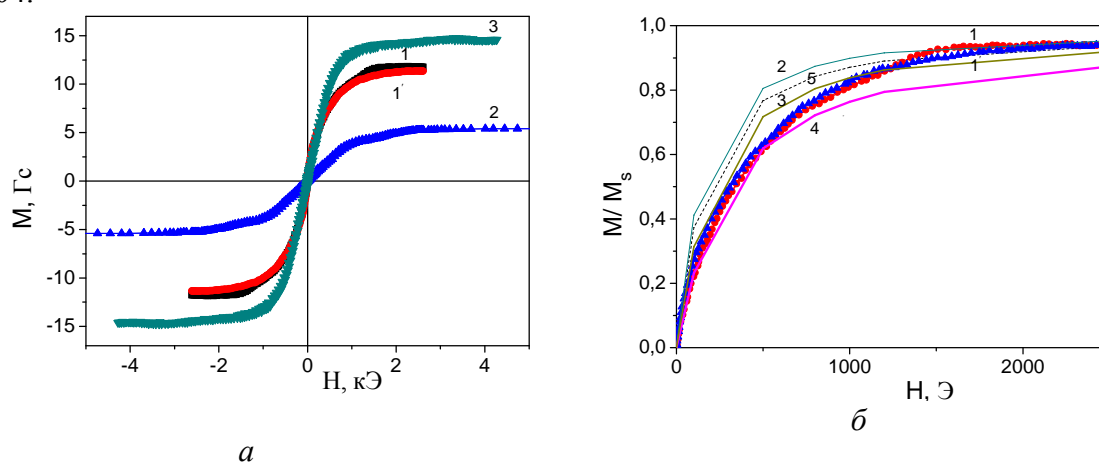
Монокристалл магнетита при температуре 300 К имеет  $\sigma_s \sim 92$  Гс · см<sup>3</sup>/Г и намагниченность насыщения  $M_s = \rho \cdot \sigma_s \approx 482,1$  Гс,  $\rho \approx 5,24$  г/см<sup>3</sup> – плотность магнетита [36]. Коммерческий МК FW-40 характеризуется  $M_\infty \approx 32$  Гс и  $\rho \approx 1,45$  г/см<sup>3</sup> [33].

Объёмную концентрацию твёрдой фазы в МК определяли по намагниченности:  $\varphi_M = M_\infty/M_s$ , где  $M_\infty$  – намагниченность насыщения МК, и по плотности:  $\varphi_\rho = (\rho_{МК} - \rho_{H_2O})/(\rho_{Fe_3O_4} - \rho_{H_2O})$  [8].

Для анализа кривых намагничивания приготовленных МК применяли известное уравнение [8, 33, 40]

$$\frac{M(H)}{\varphi_\rho M_s} = \frac{\sum_{i=1}^{271} n_i (d_i - 2a_0)^3 L\left(\frac{M_s H}{k_B T} \frac{\pi}{6} (d_i - 2a_0)^3\right)}{\sum_{i=1}^{271} n_i d_i^3}, \quad (6)$$

где  $d_i$  – диаметр твёрдой частицы,  $a_0$  – толщина твёрдого немагнитного слоя,  $n_i$  – количество частиц  $i$ -го диаметра в ансамбле,  $k_B = 1,38062 \cdot 10^{-16}$  эрг/град,  $T = 290$  К,  $\varphi_\rho = 0,04$ .



**Рис. 4.** Экспериментальные петли гистерезиса образцов МК, обозначенные соответственно табл. 1., (1, 1') – две последовательные петли образца № 1: *a* – кривые намагничивания, рассчитанные по формуле (6) ансамбля М20 с параметрами материала частиц:  $M_s = 482,1$  Гс,  $a_0 = 0$  (2),  $a_0 = 1$  (3) и  $a_0 = 2$  нм (4); *б* – кривая намагничивания ансамбля ( $n = 271$ ) частиц (10,88 нм, 2,93 нм) с логнормальным распределением и характеристиками материала:  $M_s = 482,1$  Гс,  $a_0 = 0$  нм (5).

В процессе приготовления МЖ отбирали часть магнетита не стабилизированного олеатом натрия. Материал исследовали после просушивания в условиях, близких к стандартным. НЧМ для предотвращения взаимодействия распределяли в матрице из  $SiO_2$  ( $\varphi \sim 0,03$ ) (образец №1, табл. 2). Средний размер НЧМ в образце №1  $D_{XRD} \sim 11,0$  нм, значение коэрцитивной силы ( $H_c$ ) –  $(43,0 \pm 0,5)$  Э, относительной остаточной намагниченности ( $M_r/M_s$ ) – 0,19 (в области приложенных полей от 3,4 кЭ до 3,4 кЭ), удельной намагниченности в поле 3,4 кЭ  $\sigma_{(H=3,4 \text{ кЭ})} = 54,2 \pm 1,5$ ,  $\sigma_{(H=10 \text{ кЭ})} = 56,7$ ,  $\sigma_{(H=30 \text{ кЭ})} = 57,6$  Гс·см<sup>3</sup>/г. Некоторые МК подвергали диализу (Д) – очистке или освобождению коллоидных растворов от низкомолекулярных соединений при помощи полупроницаемой мембраны.

Для исследования дисперсного наполнителя из МК отбирали пробы (~ 50 мл) и их содержимое просушивали при комнатной температуре. Массовая доля магнетита в сухих остатках  $w = m_1/m$ , где  $m_1$  – масса магнетита в сухом остатке,  $m$  – общая масса сухого остатка, равна отношению удельных намагниченностей измеряемого образца и монокристалла магнетита.

По значению  $w$  можно рассчитать толщину твёрдого немагнитного слоя НЧМ, а также геометрические параметры стабилизирующего и буферного слоёв. Увеличение концентрации ПЭГ в композитах ведёт к уменьшению их удельной намагниченности насыщения и, следовательно, к уменьшению концентрации магнетита в композите. Массовая доля магнетита в сухих остатках МК после диализа уменьшена. Максимальное значение  $w$  наблюдается в сухом остатке №12 полученном из МК №3.

Согласно полученным экспериментальным данным наблюдается увеличение намагниченности насыщения МК (табл. 1) и удельной намагниченности насыщения сухих остатков МК при адсорбции малых количеств (0,5 мг) ЦП. Этот эффект проявляется в обеих системах – НЧМ/ол.На (образцы № 2, № 9, табл. 2) и НЧМ/ол.На/ПЭГ (образцы № 4, № 12) и уменьшается при увеличении (1,5 мг) концентрации ЦП в магнитном коллоиде.

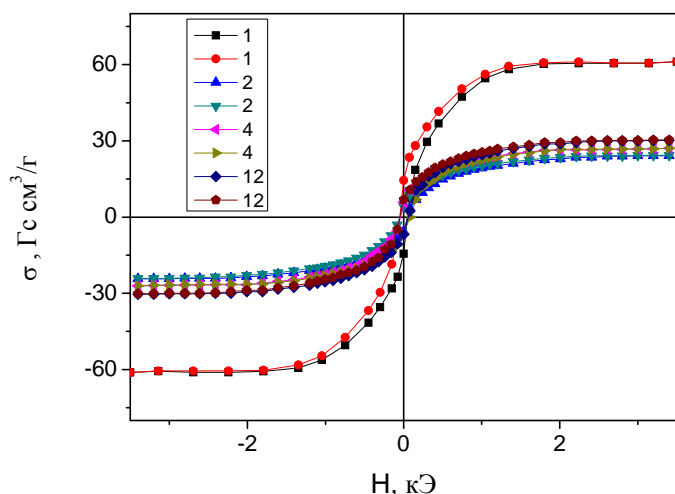
**Таблица. 2.** Магнитные характеристики сухих остатков МК

№ п/п	Материал	$\sigma_s, \text{Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$	$w$	$M_r/M_s$
1	НЧМ	64,9	0,71	0,19
2	НЧМ/Ол. На	27,3	0,30	0,16
3	НЧМ/Ол. На + Д	18,8	0,20	0,17
4	НЧМ/Ол. На +18мг ПЭГ	31,8	0,35	0,08
5	НЧМ/Ол. На +18мг ПЭГ + (Д)	27,4	0,30	0,09
6	НЧМ/Ол. На +36мг ПЭГ	31,2	0,34	0,11
7	НЧМ/Ол. На +180мг ПЭГ	22,1	0,24	0,11
8	НЧМ/Ол. На +360мг ПЭГ	14,9	0,16	0,11
9	НЧМ/Ол. На/ЦП(0,5мг)	29,9	0,32	0,11
10	НЧМ/Ол. На/ЦП(0,5мг) + (Д)	26,3	0,29	0,13
11	НЧМ/Ол. На/ЦП(1,5мг)	28,6	0,31	0,13
12	НЧМ/Ол. На/ПЭГ/ЦП(0,5мг)	32,3	0,36	0,09
13	НЧМ/Ол. На /ПЭГ/ЦП(0,5мг) + (Д)	30,1	0,33	0,11

Можно предположить, что малые ферромагнитные частицы имеют, по крайней мере, две спиновые подсистемы, образованные атомами, находящимися на поверхности и в объёме частиц. Не исключена возможность влияния атомов Pt на спиновую подсистему частицы, связанную с поверхностными атомами магнетита таким образом, что намагниченность частиц возрастает.

Согласно экспериментальным кривым (рис. 4а, рис. 5) коэрцитивные силы ( $H_c$ ) концентрированных водных коллоидов модифицированных наночастиц магнетита составов НЧМ/Ол. На, НЧМ/Ол. На/ЦП и НЧМ/Ол. На/ПЭГ/ЦП составляют 15 – 20 Э, НЧМ, распределённые в твёрдой немагнитной матрице, и сухие остатки МЖ характеризуются  $H_c = 35 \dots 40$  Э. С другой стороны, рассчитанные усреднённые времена релаксаций для частиц диаметров 2 – 22 нм составляют  $\tau_N \sim 10^{-8}$  с и  $\tau_B \sim 10^{-5}$  с (рис. 3). Это означает, что вышеупомянутые системы не должны были бы проявлять гистерезис, так как  $t_{изм} = 10 \dots 60$  с.

Остаточная намагниченность, вероятно, обусловлена или небольшим количеством достаточно крупных частиц диаметром 25 – 40 нм или/и агрегатами частиц, объединённых диполь-дипольным взаимодействием.



**Рис. 5.** Петли гистерезиса образцов: НЧМ – (1), НЧМ/Оl. Na – (2), НЧМ/Оl. Na +18мг ПЭГ – (4), НЧМ/Оl. Na/ПЭГ +0,5мг ЦП – (12).

## Выводы

Получены частицы магнетита с оптимальными для применения в медицинских целях параметрами. Характеристики частиц – размеры (в первом приближении – диаметры) частиц ансамбля составляют 2 – 22 нм, средняя удельная намагниченность насыщения  $\sim 65$  Гс см<sup>3</sup>/г. Частицы состоят из ядра, намагниченного до насыщения, и твёрдого немагнитного слоя, толщина которого при отсутствии внешних магнитных полей составляет  $\sim 2$  нм. Толщина слоя уменьшается при увеличении напряжённости намагничивающего поля. Кривая намагничивания магнитной жидкости состава НЧМ/ол. Na/18мг ПЭГ+ H<sub>2</sub>O (№1, табл. 1) удовлетворительно описывается теоретической кривой, рассчитанной по формуле (6) при условии, что толщина твёрдого немагнитного слоя НЧМ уменьшается от 2 нм до нуля с увеличением приложенного поля.

Синтезированы новые композиты, представляющие собой наночастицы магнетита инкапсулированные в оболочки Оl. Na/ПЭГ, Оl. Na/ПЭГ/ЦП.

Приготовлены новые магнитные коллоиды составов НЧМ/Оl. Na/ЦП + H<sub>2</sub>O и НЧМ/Оl. Na/ПЭГ/ЦП + H<sub>2</sub>O.

Кривая намагничивания МК состава НЧМ/ол. Na + H<sub>2</sub>O (№2, табл. 1) при  $H \sim 1, 5$  кЭ имеет особенность, которая не наблюдается для других составов МК. Она, вероятно, вызвана необратимой агрегацией частиц. Отсутствие подобных особенностей у других составов МК, вероятно, связано с различными характеристиками стабилизационных слоёв частиц.

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

Автор выражает благодарность коллегам за плодотворное сотрудничество.

## Литература

1. Биогенный магнетит и магниторецепция / Под ред. Киршвика Дж.. – Москва.: Мир, 1990. – Т. 1. – 590 с.
2. Bitter F. On inhomogeneities in the magnetization of ferromagnetic materials // Phys. Rev. – 1931. – V. 38. – P. 1903 – 1905.
3. Hamos L.V., Thiessen P.A. Uber die sichtbarmachung von bezirken verchiedenen ferromagnetischen zustands fester korpen // Z. Phys. – 1932. –V. 71.–P. 442–444.
4. Elmor W.C. Properties of the surface magnetization in ferromagnetic crystals // Phys. Rev. – 1937. – V. 51. – P. 982–988.
5. Elmore W.C. The magnetization of Ferromagnetic Colloids // Phys. Rev. – 1938.– V. 54.– P. 1092–1095.



6. 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.
7. Розенцвейг Р. Феррогидродинамика. – Москва.: Мир, 1989. – 357 с.
8. Фертман В.Е. Магнитные жидкости. – Минск: Высш. шк., 1988. – 184 с.
9. Берковский Б.М., Медведев В.Ф., Краков М.С. Магнитные жидкости. – Москва.: Химия, 1989. – 239 с.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Carpenter E.E. Iron nanoparticles as potential magnetic carriers // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2001. – V. 225. – P. 17–20.
14. Антипов С.А., Федущак Т.А., Кокорев О.В., Геренг Е.А., Дамбаев Г.Ц., Ермаков А.Е., Уймин М.А., Хлусов И.А. Противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo* липидных композитов цисплатина и наночастиц ферромагнетика в углеродной оболочке // *Бюллетень сибирской медицины* – 2010. - № 1. - С. 9-16.
15. Tang Qiu-Sha, Chen Dao-Zhen, Xue Wen-Qun, Xiang Jing-Ying, Gong Yong-Chi, Zhang Li, Guo Cai-Qin Preparation and biodistribution of 188Re-labeled folate conjugated human serum albumin magnetic cisplatin nanoparticles (188Re-folate-CDDP/HSA MNPs) *in vivo* // *International Journal of Nanomedicine* - 2011. – V. 6. – P. 3077–3085.
16. Yan X., Gemeinhart R.A. Cisplatin delivery from poly (acrylic acid- co-methylmethacrylate) microparticles // *Journal of controlled released* – 2005. - V 106. P. 198-208.
17. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer // *N Engl J Med.* – 1996. – V. 334. – No 1. – P. 1–6.
18. Tomuleasa C., Soritau O., Orza A., Dudea M., Petrushev B., et al. Gold Nanoparticles Conjugated with Cisplatin/Doxorubicin/ Capecitabine Lower the Chemoresistance of Hepatocellular Carcinoma-Derived Cancer Cells // *J. Gastrointest Liver Dis.* – 2012. - V. 21. - No 2. – P. 187-196.
19. Wagstaff A.J., Brown S.D., Holden M.R., Craig G.E., Plumb J.A., Brown R.E., Schreiter N., Chrzanowski W., Wheate N.J. Cisplatin drug delivery using gold-coated iron oxide nanoparticles for enhanced tumour targeting with external magnetic fields // *J. Inorganica Chimica Acta.* – 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2012.05.012>.
20. Оленин А.Ю. Механизмы формирования металлических наночастиц // *Российские нанотехнологии* – 2012. - Т. 7, №5 – 6. С. 53-55.
21. Наноматериалы и нанокомпозиты в медицине, биологии, экологии. Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна. – Киев: Наукова думка. - 2011. – 443 с., С. 187–307.
22. Патент № 86322 Нанокapsула з функціями наноробота / Горбик П.П., Петрановська А.Л., Усов Д.Г., Сторожук Л.П.
23. Алексашкин И.В., Першина Е.Д., Каздобин К.А. Оптимизация условий синтеза магнитной жидкости // *Учёные записки Таврического национального*

- университета им. В. И. Вернадского. - Серия «Биология, химия». – 2010. - Т. 23(62). - № 3. - С. 227-235.
24. Горбик П.П., Мищенко В.Н., Абрамов Н.В., Троценков Ю.Н., Усов Д.Г. Магнитные свойства наночастиц  $Fe_3O_4$  полученных методом химической конденсации и твердофазным синтезом // Химия, физика и технология поверхности. – 2010. – Вып. 16. – С. 165–176.
  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. Оранская Е.И., Горников Ю.И., Фесенко Т.В. Автоматизированная методика определения средних размеров кристаллитов поликристаллических твердых тел // Заводск. лаборатория. – 1994. – Т. 60. – №1. – С. 28 –30.
  27. 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.
  28. Борисенко Н.В., Богатырев В.М., Дубровин И.В., Абрамов Н.В., Гаевая М.В., Горбик П.П. Синтез и свойства магниточувствительных нанокмозитов 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.
  29. Santos B., Loginova E., Mascaraque A., Schmid A.K., McCarty K.F. and de la Figuera J. Structure and magnetism in ultrathin iron oxides characterized by low energy electron microscopy // J. Phys.: Condens. Matter. – 2009. – V. 21. P. 314011 -314021.
  30. Физическая энциклопедия. Гл. ред. Прохоров А.М.. – Москва: Сов. энциклопедия, 1990. – Т. – 2. – С. 673 – 675.
  31. Крамер Г. Математические метододы статистики. – Москва: Мир, 1975. - 719 с.
  32. Лабушев М.М. Конспект лекций «Математические методы и модели при решении геологических задач на ЭВМ». – Красноярск, 2007. - 149 с.
  33. Такетоми С., Тикадзуми С. Магнитные жидкости. – Москва: Мир, 1993. - 272 с.
  34. Н.В. Абрамов, П.П. Горбик Свойства ансамблей наночастиц магнетита и магнитных жидкостей для применений в онкотерапии // Сб. научн. тр. «Поверхность». - 2012. - Вып. 4(19). - С. 246–265.
  35. Néel L. Influence of thermal fluctuations on the magnetization of ferromagnetic small particles // C. R. Acad. Science – 1949. — V. 228. — № 6. — P. 664–668.
  36. Таблицы физических величин. Справочник под ред. И.К. Кикоина. Москва: Атомиздат, 1976. – 1006 с.
  37. O’Handley R. C. Modern Magnetic Materials. - New York: A Wiley-Interscience Publication, 2000. – p. 307.
  38. M. Thakur, K. De, S. Giri, S. Si, A. Kotal, T. K. Mandal Interparticle interaction and size effect in polymer coated magnetite nanoparticles // Journal of Physics: Condensed Matter – 2006. – V. 18 (39). - P. 9093.
  39. Френкель Я.И. Кинетическая теория жидкостей. – Ленинград: Наука, 1975. – 592 с.
  40. Бибик Е.Е., Матыгуллин Б.Я., Райхер Ю.Л., Шлиомис М.И. Статические магнитные свойства коллоидов магнетита // Магнит. гидродин. – 1973. - № 1. – С. 68-72.
  41. Шлиомис М.И. Магнитные жидкости // УФН – 1974. – Т. 112. – Вып. 3. – С. 427 – 458.

## МАГНІТНІ РІДИНИ НА ОСНОВІ ЦИСПЛАТИНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАНЬ В ОНКОТЕРАПІЇ

**М.В. Абрамов**

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

*Виготовлені магнітні рідини на основі нанокмпозитів і води. Нанокмпозити представляли собою структуру типу ядро - оболонка і містили стабілізатор на поверхні  $Fe_3O_4$ , буферний шар і лікарський препарат – цитостатик цисплатин . Показано , що криві намагнічування магнітної рідини мають форму, характерну для суперпарамагнетиків, і її розрахунки в рамках теорії парамагнетизму Ланжевена задовільно узгоджуються з експериментальними даними. На основі магнітних характеристик визначені з високою достовірністю розмірні параметри синтезованих ансамблів частинок, які корелюють з експериментальними результатами незалежних дослідів. Отриманий фактичний матеріал буде корисний при практичному використанні нанокмпозитів і магнітних рідин у онкотерапії .*

## FERROFLUIDS BASED CISPLATIN 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*

*Magnetic fluid based nanocomposites and water were prepared. The nanocomposites were the structure of the core- shell and contain a stabilizer on the surface of  $Fe_3O_4$ , the buffer layer and the drug - a cytostatic agent cisplatin . It is shown that the magnetization curves are in the form of breast characteristic superparamagnets and its calculation in the framework of the theory of paramagnetism Langevin in good agreement with the experimental data. According to the magnetic measurements determined with high confidence dimensions of the synthesized particle ensembles that are consistent with the experimental results of independent researchers. The resulting actual material will be useful in the practical use of magnetic nanocomposites and fluids in cancer therapy.*