



УДК 621.762.

Н. В. Бошицька

**Порівняльна фізико-хімічна стабільність порошків
на основі заліза різного фазового складу
та дисперсності в неорганічних та біологічних
середовищах живого організму**

(Представлено членом-кореспондентом НАН України М. Б. Штерном)

*Проведено порівняльне дослідження взаємодії порошків на основі заліза різного фазового складу з модельними біологічними середовищами в експерименті *in vitro*. Досліджувалися порошки фазового складу (% (мас.)) 93 – α -Fe+7 – Fe_3O_4 , 20 – α -Fe+80 – Fe_3O_4 , чистого α -Fe крупно- та дрібнодисперсного. Як біологічне середовище використовувалася плазма крові людини, як неорганічне середовище – дистильована вода (рН 7,0); водний розчин гідроксиду натрію (рН 7,4). Одержані дані засвідчують, що збільшення вмісту фази α -Fe у порошках, яка легко зв'язується з білками крові (феритином і трансферрином), підвищує інтенсивність їх взаємодії з середовищами, які містять плазму крові. У крупнодисперсних же порошках марки ПЖРВ 3.200.26 і карбонільного заліза переважають процеси корозії з утворенням гідратних форм оксидів заліза. На основі експериментальних даних зроблено висновок про стабільність порошків Fe_3O_4 як у водних середовищах, так і в тих, що містять плазму крові, порівняно з порошками α -заліза. Таким чином, змінюючи технологічні умови синтезу порошків на основі заліза, можна одержувати порошки з комплексом фізико-хімічних властивостей (фазовий склад, вихідна питома поверхня, хімічна стійкість у плазмі крові й тканинній рідині, необхідних для їх використання у медичних цілях.*

Відомо, що нанорозмірні частинки заліза є біологічно активними агентами і, залежно від їх кількості, хімічного складу та наявності домішок, вони можуть активувати або ж, навпаки, пригнічувати ті чи інші функції життєво важливих органів. Тому при введенні в організм певної кількості порошку заліза необхідно, передусім, мати чітке уявлення про його поведінку в таких біосередовищах, як кров, тканинні та міжклітинні рідини та лімфа [1, 2].

Матеріали та методи досліджень. Об'єктами дослідження вибиралися порошки:

крупнодисперсного заліза марки ПЖРВ 3.200.26, ГОСТ 9849–86, одержаного методом розпилення водою при високих тисках (Казенний завод порошкової металургії, Бровари, Україна);

карбонільного заліза (ТУ 6–09–3000–78), одержаного методом термічного розкладу пентакарбонілу заліза згідно з рівнянням $\text{Fe}(\text{CO})_5 = \text{Fe} + 5\text{CO}$;

отримані розкладанням/відновленням солей щавлевої кислоти (оксалатів) при температурах 390 і 300 °С у відновному середовищі водню;

отримані розкладанням/відновленням солей щавлевої кислоти (оксалатів) заліза при температурах 450, 650 і 830 °С у вуглецьвмісному відновному середовищі.

У досліджуваних порошках визначався вміст: $\text{Fe}_{\text{заг}}$ — методом кулонометричного титрування; $\text{C}_{\text{заг}}$ — за допомогою експрес-аналізатора типу АН-7529 кулонометричним методом; $\text{O}_{2\text{заг}}$ — завдяки методу окисно-відновлювального плавлення з використанням газового хроматографа типу ЛХМ-72 [3, 4].

Фазовий склад порошоків досліджувався методом рентгенофазового аналізу з використанням рентгенівського дифрактометра ДРОН-2 у $\text{Cu K}\alpha$ -випромінюванні з нікелевим фільтром [5].

Питома поверхня порошоків визначалася за низькотемпературною адсорбцією азоту [6].

Як біологічне середовище використовували плазму крові людини, що складається на 90–91% з води та 9–10% сухого залишку, в якому на частку білків припадає 6,6–8,2%. Як неорганічні середовища вибрали: дистильовану воду (рН 7,0); 0,01N розчин соляної кислоти у воді (рН 2,0); водний розчин гідроксиду натрію (рН 7,4). Значення кислотності (рН) неорганічних середовищ підбирали відповідно значенням кислотності шлункового соку та плазми крові.

Порошки витримувалися у неорганічних та біологічних середовищах протягом 100 год при температурі $(37 \pm 0,1)$ °С у термостаті Геплера при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Нерозчинний залишок відфільтровувався на скляний фільтр № 4, промивався та сушився до постійних значень маси. Досліджувалися вихідні порошки, тверді залишки після взаємодії та фільтрати біологічних середовищ.

Загальний вміст заліза у фільтраті визначався спектрофотометрично за стандартною методикою [7], а оптична щільність вимірювалася на фотоелектрокалориметрі ФЕК-56ПМ (синій світлофільтр $\lambda_{\text{ef}} = 440$ нм, кювета з товщиною шару 20 мм).

Морфологія порошоків досліджувалася за допомогою растрового електронного мікроскопа “Superprobe 733” фірми “JEOL” у діапазоні збільшень від 100 до 5000.

Результати досліджень та їх обговорення. Показано, що вихідний порошок, синтезований при 390 °С у середовищі водню, має фазовий склад (% (мас.)) 93 — $\alpha\text{-Fe}$ + 7 — Fe_3O_4 ; синтезований при 300 °С — 20 — $\alpha\text{-Fe}$ + 80 — Fe_3O_4 ; порошки, одержані при температурах 650 і 830 °С у вуглецьвмісних середовищах, мають багатофазовий склад (табл. 1), а порошок, отриманий при температурі 450 °С, складається з фази Fe_3O_4 (див. табл. 1).

Показано, що порошок фазового складу (% (мас.)) 93 — $\alpha\text{-Fe}$ + 7 — Fe_3O_4 (температура синтезу 390 °С у захисному середовищі водню) після взаємодії з дистильованою водою окиснюється — зі збільшенням фази Fe_3O_4 (% (мас.)) із 7 до 28 (табл. 2). Після взаємодії з плазмою крові цей порошок окиснюється значно менше, а фаза Fe_3O_4 у твердому залишку становить (% (мас.)) 14 (див. табл. 2).

Порошок фазового складу (% (мас.)) 20 — $\alpha\text{-Fe}$ + 80 — Fe_3O_4 при температурі синтезу 300 °С у захисному середовищі водню після взаємодії з плазмою крові повністю окиснюється до 100% Fe_3O_4 . Лінії $\alpha\text{-Fe}$ на дифрактограмі відсутні (див. табл. 2).

Фазовий склад порошку, одержаного розкладанням/відновленням оксалатів при 450 °С у вуглецьвмісному відновному середовищі, після взаємодії з плазмою крові залишається практично без змін (див. табл. 2).

Розрахунки областей когерентного розсіяння ($D_{\text{окр}}$, нм) проводили за розширенням рентгенівських ліній із використанням формули Шелякова–Шерера. Показано, що розміри ОКР у порошках, синтезованих при температурах 390, 300 і 830 °С у середовищі водню, зменшуються при переході від вихідних порошків до твердих залишків після взаємодії з плазмою крові, а в порошок, синтезованому при 300 °С, величини ОКР практично незмінні, що свідчить про його більшу хімічну стійкість (див. табл. 2).

Виміри питомої поверхні порошків до і після взаємодії з біологічними та неорганічними середовищами за методом низькотемпературної адсорбції азоту показали, що вона досить

Таблиця 1. Фазовий та хімічний склад і дисперсність порошків на основі заліза

Порошок, метод синтезу	Фазовий склад, % (мас.)	$S_{\text{пит}}$, м ² /г	Вміст елементів, % (мас.)	
			Fe _{заг}	C _{заг}
ПЖРВ 3.200.26	α -Fe	0,22	98,42	0,08
Особливо чисте карбонільне залізо	α -Fe	0,75	99,3	сліди
Розкладання/відновлення оксалатів, t – 390 °С (H ₂)	93- α -Fe, 7-Fe ₃ O ₄	7,22	73,23	0,75
Розкладання/відновлення оксалатів, t – 300 °С (H ₂)	20- α -Fe, 80-Fe ₃ O ₄	8,26	70,8	0,92
Розкладання/відновлення оксалатів, t – 450 °С (вуглецьвмісне середовище)	Fe ₃ O ₄	26,9	65,7	3,51
Розкладання/відновлення оксалатів, t – 650 °С (вуглецьвмісне середовище)	46- α -Fe, 47-Fe ₃ O ₄ , 7-Fe ₂ O ₃	24,4	71,5	4,7
Розкладання/відновлення оксалатів, t – 830 °С (вуглецьвмісне середовище)	96,2- α -Fe, 3,8-Fe ₃ O ₄	1,0	68,7	4,1

Таблиця 2. Зміни фазового складу та розмірів областей когерентного розсіювання ($D_{\text{окр}}$) порошків, синтезованих з оксалатних солей, внаслідок їх взаємодії з плазмою крові

Порошок, метод синтезу	Середовище	Фазовий склад, % (мас.)	$D_{\text{окр}}$, нм
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 390 °С, середовище H ₂)	Вихідний	α -Fe, 93 Fe ₃ O ₄ , 7	270 90
	Плазма крові	α -Fe, 86 Fe ₃ O ₄ , 14	150 100
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 300 °С, середовище H ₂)	Вихідний	α -Fe, 20 Fe ₃ O ₄ , 80	215 210
	Плазма крові	Fe ₃ O ₄ , 100	210
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 650 °С, вуглецьвмісне середовище)	Вихідний	α -Fe, 46 Fe ₃ O ₄ , 47 Fe ₂ O ₃ , 7	>50 41 28
	Плазма крові	α -Fe, 23 Fe ₃ O ₄ , 77	49 40
	Вихідний	α -Fe 96,2 Fe ₃ O ₄ 3,8	270 80
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 830 °С, вуглецьвмісне середовище)	Плазма крові	Fe ₃ O ₄ , 100	80
	Вихідний	Fe ₃ O ₄ , 100	65
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 450 °С, вуглецьвмісне середовище)	Плазма крові	Fe ₃ O ₄ , 100	55

висока і збільшується при взаємодії з плазмою крові та модельним розчином шлункового соку (табл. 3).

Встановлено, що порошки, отримані шляхом розкладання/відновлення у вуглецьвмісному середовищі в діапазоні температур 450–650 °С з біологічними та неорганічними середовищами не взаємодіяли. При дослідженні фільтратів методами хімічного аналізу кількість загального заліза становила в них 0,0% (мас.).

Експериментальне дослідження фільтратів плазми крові, 0,9% NaCl и H₂O_{дист} через 100 год витримки в них порошок показало, що найстійкішим у плазмі крові людини є порошок, одержаний синтезом при 300 °С із фазовим складом (% (мас.)) 20 – α-Fe, 80 – Fe₃O₄ (див. табл. 3). Як видно порошки марки ПЖРВ 3.200.26 і карбонільного заліза активніше розчиняються в 0,9% NaCl (19,84 і 26,95 мг/100 мл, відповідно), аніж порошки, синтезовані з оксалатних солей при температурах 300 і 390 °С (0,43 та 0,88 мг / 100 мл відповідно).

Порошки, одержані синтезом з оксалатних солей при 390 °С (середовище водню), а також методом розкладання/відновлення оксалатів при 830 °С (вуглецьвмісне середовище), активно взаємодіють із плазмою крові, виділяючи в фільтрат 135,71 і 187,53 мг / 100 мл відповідно, тоді як порошок, отриманий синтезом з оксалатів при 300 °С, значно стійкіший і виділяє у фільтрат лише 84,34 мг/100 мл загального заліза. Порошки ж марки ПЖРВ 3.200.26 і карбонільного заліза, що складаються з фази α-Fe, активно розкладаються у плазмі крові, кількість загального заліза у фільтраті становить 130,25 та 183,13 відповідно (див. табл. 3).

Встановлено, що інтенсивність взаємодії порошоків із неорганічними та біологічними середовищами залежить від їх фазового складу й дисперсності. Одержані дані свідчать, що збільшення вмісту фази α-Fe у порошках підвищує інтенсивність їх взаємодії з середовищами, які містять плазму крові. Як відомо, модифікація α-заліза має гранецентровану кубічну решітку й має досить велику вільну енергію, що сприяє її більшій хімічній активності [8]. Можна припустити, що α-модифікація заліза легко зв'язується з білками крові (феритином і трансферином), утворюючи залізобілкові комплекси. У крупнодисперсних же порошках марки ПЖРВ 3.200.26 і карбонільного заліза переважають процеси корозії з утворенням

Таблиця 3. Загальний вміст заліза у фільтратах плазми крові та неорганічних середовищах після взаємодії з досліджуваними порошками

Порошок, умови синтезу	Середовище	Питома поверхня ($S_{\text{пит}}$), м ² /г	Кількість загального заліза у фільтраті, мг/100мл
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 390 °С, середовище H ₂)	H ₂ O _{дист}	7,22	0,45
	0,9% NaCl	7,28	0,88
	Плазма крові	7,89	135,71
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 300 °С, середовище H ₂)	H ₂ O _{дист}	8,26	0,22
	0,9% NaCl	8,29	0,43
	Плазма крові	8,45	84,34
Розкладання/відновлення оксалатів (t – 830 °С, вуглецьвмісне середовище)	H ₂ O _{дист}	1,0	0,57
	0,9% NaCl	1,1	1,55
	Плазма крові	1,6	187,53
ПЖРВ 3.200.26	H ₂ O _{дист}	0,22	7,39
	0,9% NaCl	0,28	19,84
	Плазма крові	0,26	130,25
Карбонільне залізо, особливо чисте	H ₂ O _{дист}	0,75	7,32
	0,9% NaCl	2,8	26,95
	Плазма крові	1,8	183,13

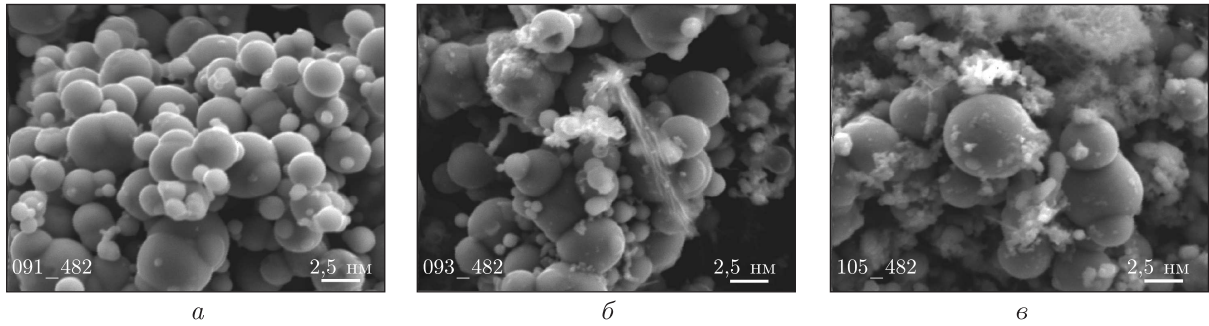


Рис. 1. Мікрофотографії частинок порошку особливо чистого карбонільного заліза: *a* — вихідного, після взаємодії з біологічними та неорганічними середовищами; *б* — з 0,9% NaCl; *в* — з плазмою крові ($\times 4800$)

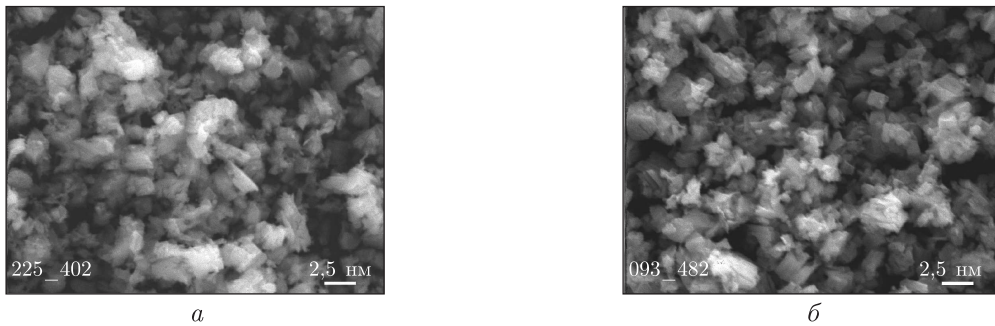


Рис. 2. Мікрофотографії частинок порошку Fe_3O_4 , одержаного низькотемпературним розкладенням/відновленням оксалатів (вуглецьвмісне середовище): *a* — вихідного; *б* — після взаємодії з плазмою крові ($\times 4800$)

гідратних форм оксидів заліза $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ і $[(\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3) \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ — із подальшим гідролізом та утворенням $\text{Fe}(\text{OH})_3$.

Як видно з даних електронної мікроскопії, частинки порошку карбонільного заліза мають округлу, майже рівновісну форму з гладкою поверхнею (рис. 1, *a*) і досить вузький гранулометричний склад із середнім розміром частинок від 2 до 5 мкм. Після взаємодії з водою на мікрофотографіях порошку наявні дрібні частинки неправильної форми, причому поверхні деяких із них розпушені. Після взаємодії з 0,9%-ним розчином хлориду натрію кількість таких частинок збільшується, а поверхні деяких сферичних частинок теж розпушені (рис. 1, *б*).

Це засвідчує проходження процесів корозії, причому дрібні частинки, спостережувані на рис. 1, *б*, — це гідроксид заліза як вторинний продукт корозії. Наявність же іону хлору в середовищі дещо посилює корозійні процеси, що виявляються і візуально, і за результатами хімічного аналізу: залізо виділяється з порошку карбонільного заліза у розчин хлориду натрію 26,95 мг/100 мл порівняно з у дистильованою водою 7,32 мг/100 мл (див. табл. 3).

На мікрофотографіях порошку карбонільного заліза після взаємодії з плазмою крові (див. рис. 1, *в*), такі вторинні продукти корозії, як дрібні частинки, практично відсутні, а поверхня частинок розпушена неістотно, хоча в даному випадку кількість заліза, що виділяється в середовища, які містять плазму крові, є у 2–5 разів більшою за ту, яка виділилася у водні середовища.

На рис. 2 наведено мікрофотографії частинок порошку Fe_3O_4 , одержаного з оксалатів у одностадійному режимі при температурі 450 °C у вуглецьвмісному середовищі. За-

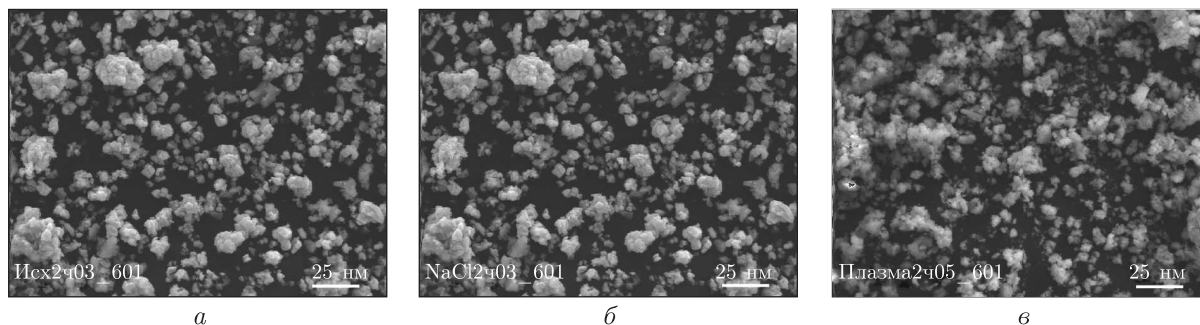


Рис. 3. Мікрофотографії частинок порошку (% (мас.)) 93 — α -Fe + 7 — Fe_3O_4 , одержаного низькотемпературним розкладанням/відновленням оксалатів (середовище водню): вихідного (а); після взаємодії з 0,9% NaCl (б); з плазмою крові ($\times 4800$) (в)

значений порошок достатньо однорідний і складається з агрегатів кристалічних частинок витягнутої форми. Розміри агрегатів — близько 2 мкм, а для кристалічних частинок — довжина порядку 1 мкм, діаметр $\sim 0,2$ мкм. Встановлено, що будь-яких суттєвих змін морфології частинок порошку після взаємодії з модельними біологічними середовищами методом електронної мікроскопії не виявлено (див. рис. 2, а, б).

Мікрофотографії порошку, що містить в своєму складі (% (мас.)) 93 — α -Fe + 7 — Fe_3O_4 , демонструє рис. 3. Показано, що поверхня цього порошку є розвинутою і після взаємодії з фізіологічним розчином стає більш пухкою, тоді як після взаємодії з плазмою крові морфологія частинок близька до вихідного порошку, незважаючи на досить інтенсивну хімічну взаємодію (рис. 3, а, б, в).

Таким чином, на основі експериментальних даних, одержаних методами електронної мікроскопії, хімічного та рентгенофазового аналізу, можна зробити висновок про стабільність порошоків Fe_3O_4 як у водних середовищах, так і в плазмі крові, порівняно з порошками α -заліза. Внаслідок взаємодії порошкових матеріалів на основі заліза з середовищами, які містять плазму крові, в них проходять хімічні процеси біотрансформації заліза, тоді як у водних середовищах відбуваються процеси корозії. Порошок заліза інтенсивно взаємодіє з плазмою крові, причому іони Fe^{3+} утворюють комплексні сполуки з білками. Можна припустити, що плазма крові розчинює й перетворює залізо відповідно до потреб організму. У випадку ж карбонільного заліза цей процес проходить значно швидше, ніж у порошках, що складаються з оксиду заліза Fe_2O_3 .

Отже, змінюючи технологічні умови синтезу порошоків на основі заліза, а саме, температуру синтезу, час витримки і склад відновного середовища, можна одержувати порошки з комплексом фізико-хімічних властивостей (фазовий склад, висока питома поверхня, хімічна стійкість у плазмі крові й тканинній рідині, активне розчинення у шлунковому соку, хімічна чистота), необхідних для їх використання у медичних цілях.

1. Звездина Н. Д., Мартынова Л. Е., Звездин К. А. Новые инструменты в медицине и биологии: использование магнитных наночастиц // Нанотехника. — 2007. — 2, № 10. — С. 33–42.
2. Арсентьева И. П., Зотова Е. С., Фолманис Г. Э. др. Аттестация наночастиц металлов, используемых в качестве биологически активных препаратов // Нанотехника. — 2007. — 2, № 10. — С. 69–72.
3. ГОСТ 14339.4-82. Вольфрам. Методы определения азота, кислорода, водорода. Методы анализа. — Введ. в 1984 г.
4. ГОСТ 26239.7-84. Кремний полупроводниковый. Метод определения кислорода, углерода и азота. Методы анализа. — Введ. в 1986 г.

5. Васильев Е. К., Нахмансон М. С. Качественный рентгеновский анализ. – Новосибирск: Наука, 1986. – 196 с.
6. Брунауэр С. Адсорбция газов и паров. Т. 1. – Москва: Изд-во иностр. лит., 1948. – 783 с.
7. ГОСТ 164129–80. Порошок железный. Методы анализа. – Москва: Изд-во стандартов, 1980. – С. 5–7.
8. Andreas S., Lubbe M., Alexiou C., Bergemann C. Clinical applications of magnetic drug targeting // J. of Surgical Research. – 2001. – **95**, No 2. – P. 200–206.

Институт проблем матеріалознавства
ім. І. М. Францевича НАН України, Київ

Надійшло до редакції 25.11.2013

Н. В. Бошицкая

Сравнительная физико-химическая стабильность порошков на основе железа различного фазового состава и дисперсности в неорганических и биологических средах живого организма

Проведено сравнительное исследование взаимодействия порошков на основе железа различного фазового состава с биологическими средами живого организма в эксперименте in vitro. Исследовали порошки фазового состава (% (мас.)) 93 – α -Fe + 7 – Fe_3O_4 , 20 – α -Fe + 80 – Fe_3O_4 , чистого α – Fe крупно- и мелкодисперсного. В качестве биологических сред использовали плазму крови человека, а в качестве неорганических сред – дистиллированную воду (pH 7,0), водный раствор гидроксида натрия (pH 7,4). Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением содержания фазы α -Fe в порошках, которая легко связывается с белками крови (ферритином и трансферрином), повышается интенсивность их взаимодействия со средами, содержащими плазму крови. На основе экспериментальных данных сделан вывод о стабильности порошков Fe_3O_4 как в водных средах, так и в тех, которые содержат плазму крови, по сравнению с порошками α -Fe. В крупнодисперсных же порошках марки ПЖРВ 3.200.26 и карбонильного железа преобладают процессы коррозии с образованием гидратных форм оксидов железа. Таким образом, изменяя технологические условия синтеза порошков на основе железа, можно получать порошки с комплексом физико-химических свойств (фазовый состав, высокая удельная поверхность, химическая стойкость в плазме крови и тканевой жидкости), необходимых для их использования в медицинских целях.

N. V. Boshyts'ka

Comparative physico-chemical stability of Fe-based powders with various phase compositions and dispersions in inorganic and biological media of alive organism

A comparative investigation of the interaction of iron-based powders of various phase compositions with model biological media in an in vitro experiment has been performed. Pure coarse and fine α -Fe powders, and powders of the phase compositions (mass %) 93 α -Fe + 7 Fe_3O_4 and 20 α -Fe + 80 Fe_3O_4 , have been investigated. As a biological medium, blood plasma was used, and, as inorganic media, distilled water (pH 7.0), a 0.01 N aqueous solution of hydrochloric acid (pH 2.0), and aqueous solution of sodium hydroxide (pH 7.4) were chosen. The obtained data indicate that an increase in the content of the α -Fe phase in the two-phase powders, which combines readily with blood proteins (ferritin and transferrin) increases the intensity of their interaction with the media containing blood plasma. In coarse PZhRV 3.200.26 iron powder and carbonyl iron powder, corrosion processes

with the formation of hydrate forms of iron oxides dominate. On the basis of experimental data, it has been concluded that Fe₃O₄ powders are stable as compared with α-iron powders both in aqueous media and in media containing blood plasma. Thus, changing the technological conditions of synthesis of iron-based powders, one can obtain powders with a complex of physico-chemical characteristics (phase composition, high specific surface area, chemical stability in blood plasma and tissue fluid) that are necessary for using them for medical purposes.