

## СИНТЕЗ НАНОЧАСТОК МАНГАН (II) ФЕРИТУ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З МАГНІТОКЕРОВАНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

© А. О. Коваль

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** розроблено оптимальні умови синтезу наночасток манган (II) фериту для застосування у складі фармацевтичних препаратів методом хімічної конденсації, який дозволяє одержати зразки відповідного стехіометричного складу з мінімумом домішок.

**Ключові слова:** феритові наночастки, метод хімічної конденсації.

**Вступ.** Нанотехнології у всьому світі заявляють про себе як про потужний важіль, за допомогою якого наука зробить черговий помітний крок у своєму поступі. Медицина та фармація є однією з соціально найважливіших інноваційних сфер практичного застосування нанотехнологій [1–5].

Створення принципово нових лікарських засобів для профілактики та лікування добрякісних і злоякісних новоутворень – одна з най актуальніших проблем наномедицини та нанофармації [6, 7]. Перспективним науковим напрямком у лікуванні добрякісних і злоякісних новоутворень є кріодеструкція, яка характеризується локальним застосуванням наднізьких температур та блокуванням кровопостачання пухлин [8]. Експериментально доведено, що ефективність кріодеструкції перш за все залежить від циклу «швидке заморожування (40 К/хв) з подальшим повільним відставанням» [9]. Швидкість заморожування патологічного осередка безпосередньо пов’язана з ефективністю передачі холоду від кріоаплікатора до патологічної тканини. Проблема створення щільних теплопровідних каналів між кріоаплікатором та ороговілими, сухими, горбистими утвореннями та осередками з великою глибиною проростання була вирішена створенням м’якої магнітної композиції із наночастинками магнетиту – фериту складу  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [7, 8].

Серед монокристалічних феритів, які використовують у техніці при наднізьких температурах, найкраще зарекомендував себе манган (II) ферит  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ : намагніченість насичення  $I_s$   $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  при наднізьких температурах на 10 % перевищує намагніченість насичення  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [12].

Промислове виробництво феритів є досить налагодженим та багатотоннажним. Ферити для технічного застосування одержують традиційним керамічним методом: проведення твердофазної

реакції феритизації між оксидом відповідного металу MeO та оксидом феруму (III)  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  при температурах 900–1200°C [12]. Дрібні частинки фериту одержують подрібленнем у кулькових млинах (мінімальний розмір частинок становить 8–10 мкм), вони мають небажані домішки та контаміновані мікроорганізмами.

Розробка методів синтезу хімічно чистих змішаних феритів нанометрового діапазону, які придатні для використання у фармації, дослідження їх властивостей – це задача пошуку нових структур з винятковими функціональними властивостями, що безумовно має як теоретичну, так і практичну значущість.

Мета роботи – розробка умов синтезу та встановлення якісного та кількісного складу високодисперсного манган (II) фериту  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  для використання в складі фармацевтичних препаратів.

**Методи дослідження.** Вихідними речовинами для синтезу були такі:  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (ГОСТ 4147-74, ч.),  $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (ГОСТ 435–77, чда),  $\text{NaOH}$  (ГОСТ 4328-77, чда). Кількісний аналіз вихідних речовин проводили йодометричним та комплексонометричним методами [13].

Для дослідження магнітних характеристик зразків феритів використовували мостовий метод [14]. Вимірювання виконують наступним чином: наважку досліджуваного зразка в ампулі, розміщують у центрі вимірювальної котушки. Обидві котушки знаходяться у міжполюсному просторі однорідного магнітного поля. При висмикуванні ампули із зразком з міжполюсного простору електромагніту реєструється за допомогою мікровеберометра зміна магнітного потоку, яка є пропорційною магнітному моменту зразка. Визначення повторюють не менше трьох разів. За результатом визначення приймають середнє арифметичне значення, при допустимій різниці  $\pm 0,2$  кА/м. Визначення параметрів кри-

вої намагнічування починають з найменшого значення напруги поля, поступово збільшуочи його до досягнення постійних значень – намагніченості насыщення.

Визначення якісного та кількісного складу високодисперсного манган (II) фериту було проведено рентгенофлуоресцентним методом [15] на енергодисперсійному аналізаторі "Quan X" (TN Spectrace, США), кристал-дифракційному скануючу рентгенофлуоресцентному аналізаторі «Спектроскан» («Буревесник», С-Петербург) із Li-F 2000 кристал-аналізатором за методикою [16]. Близько 0,025 г фериту (т. н.) вміщують у пробоффіксуючу вимірюючу кювету аналізатора. Визначають інтенсивність характеристичного випромінювання зразка в геометрії під кутом 45° зверху-вниз у діапазоні довжин хвиль від 950 м $\text{\AA}$  до 3150 м $\text{\AA}$ . Реєструють кванти в діапазоні 2÷25 кеВ. Час експозиції одного зразка не більше 100 секунд. Розрахунок масових часток феруму, мангану та інших елементів виконують за методом фундаментальних параметрів за допомогою програми аналітичного комплекса "Quan X".

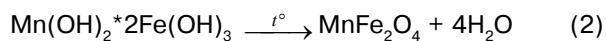
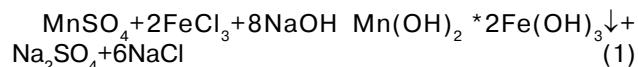
**Таблиця 1.** Матеріальний баланс реакції синтезу фериту MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (у перерахунку на 10 г кінцевого продукту MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

Вихідні речовини		Продукти реакції	
Речовина	Маса, г	Речовина	Маса, г
FeCl <sub>3</sub> *6H <sub>2</sub> O	23,40	MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10,00
MnSO <sub>4</sub> *5H <sub>2</sub> O	10,45	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	6,15
NaOH	13,85	NaCl	15,19
-	-	H <sub>2</sub> O	16,36
$\Sigma$	47,70	$\Sigma$	47,70

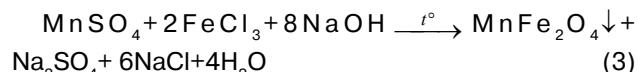
Для визначення оптимального температурного режиму проведення реакції (2) було досліджено залежність магнітних характеристик зразків манганвмісних ферітів від температури прожарювання. Для цього проведено вимірювання намагніченості насыщення для зразків, що прожарювалися при різних температурах (рис. 1). При зменшенні температури прожарювання для зразків № 1 – відбувається поступове зменшення намагніченості насыщення – 295 кА/м, 290 кА/м, 220 кА/м, та 160 кА/м відповідно. Слід відмітити, що для зразка № 2, прожареного при температурі 300 °C, намагніченість насыщення залишилась практично без змін порівняно з намагніченістю насыщення для зразка № 1, прожареного при температурі 400 °C.

Аналіз залежності магнітних характеристик зразків манганвмісних ферітів від температури прожарювання показав, що оптимальний температурний режим при синтезі манган (II) фериту складає 300 °C. Це на 600 °C нижче порівняно з традиційною окисною технологією [12].

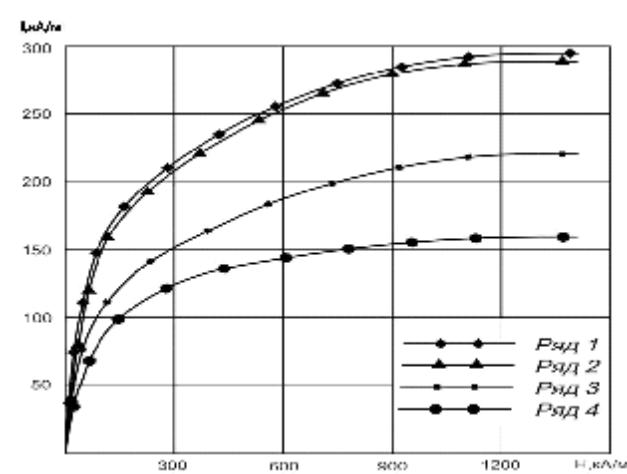
**Результати й обговорення.** Для синтезу зразків манган (II) фериту MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> у роботі використано метод хімічної конденсації з водних розчинів солей феруму (III) та мангану (II) у лужному середовищі. Реакції синтезу мають вигляд:



Сумарне рівняння:



Водний розчин NaOH потрібен для утворення лужного середовища ( $\text{pH} \geq 12$ ) і співосадження манган (II) гідроксиду (ДР  $\text{Mn(OH)}_2 = 1,9 \cdot 10^{-13}$ ) та феруму (III) гідроксиду (ДР  $\text{Fe(OH)}_3 = 6,3 \cdot 10^{-38}$ ). Важливою умовою проведення реакції (1) є необхідність у надлишку розчину натрій гідроксиду порівняно із стехіометричним значенням у 1,5–2,5 раза. Надлишок вихідних речовин дозволяє повністю зсунути рівновагу в бік утворення осаду, що обумовлює високий ваговий вихід продукту (табл. 1).



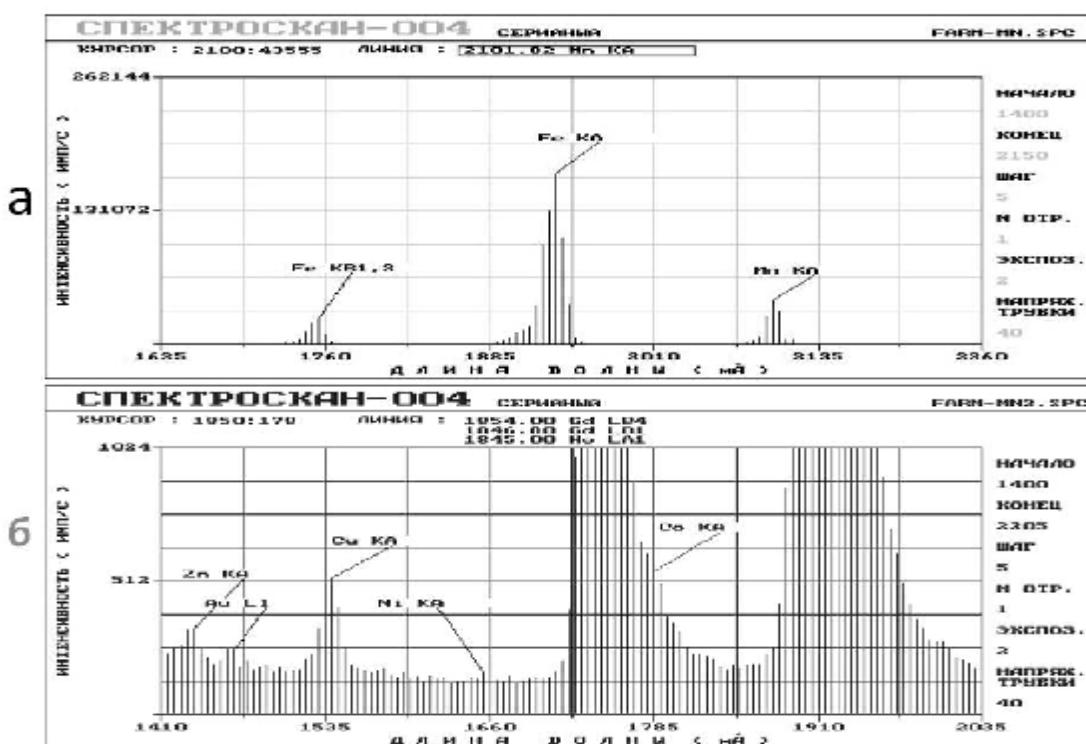
**Рис. 1.** Криві намагніченості для зразків манган (II) фериту, що прожарювалися при різних температурах:

- 1 – зразок №1 ( $t_{\text{прож.}} = 400^\circ\text{C}$ ); 2 – зразок № 2 ( $t_{\text{прож.}} = 300^\circ\text{C}$ );
- 3 – зразок №3 ( $t_{\text{прож.}} = 200^\circ\text{C}$ ); 4 – зразок № 4 ( $t_{\text{прож.}} = 100^\circ\text{C}$ ).

Метод хімічної конденсації має ряд переваг порівняно з окисною (керамічною) технологією, а саме: точніше дозування вихідних речовин, що використовують у вигляді розчинів солей, а отже, відтворюваність хімічного складу та властивостей феритів; досягнення вищої дисперсності та тіснішого контакту при змішуванні та осадженні компонентів у рідкій фазі; нижчу температуру спікання зразків для завершення процесу феритоутворення; забезпечення більш рівномірного розподілу складових компонентів фериту. До того ж, цей метод є найбільш доступним, простим та дешевим, не потребує складного і коштовного хімічного обладнання.

Якісний та кількісний склад синтезованого манган (II) фериту було встановлено рентгенофлуоресцентним методом з застосуванням сучас-

ного обладнання, що дозволило досить швидко ідентифікувати елементний склад зразка та знайдені елементи визначити кількісно. При цьому ідентифікуються не тільки основні елементи, а також і домішки, наявність яких досить істотна при застосуванні даної речовини в медицині. За результатами досліджень складу синтезованих наночастинок манган (II) фериту рентгенофлуоресцентним методом було одержано спектри основних елементів (рис. 2, а) та домішок (рис. 2, б). Спектр манган (II) фериту має три основних піки:  $\text{Fe}-\text{K}_\alpha = 1936 \text{ m}\text{\AA}$  і  $\text{K}_\beta = 1757 \text{ m}\text{\AA}$ ;  $\text{Mn}-\text{K}_\alpha = 2180 \text{ m}\text{\AA}$ . Були розраховані масові частки основних елементів у складі синтезованого манган (II) фериту методом фундаментальних параметрів (порівняння зі спектрами стандартних зразків особливо чистих елементів по лінії  $\text{K}_\alpha$ ).



**Рис. 2.** Спектр зразка манган (II) фериту: а – основні елементи; б – домішки.

Як видно з таблиці 2, вагові частки катіонів  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  у зразку манган (II) фериту склали 47,6 і 23,5 % відповідно, що добре погоджується із стехіометричною формулою  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ .

Масові частки домішок у синтезованому манган (II) фериті  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  становлять менше ніж 1%:

Ca – 0,25 %; Zn – 0,05 %; Cu – 0,08 %; Ni – 0,08 %; Co – 0,09 %; Cr – 0,07 %.

Наявність мінімальної кількості домішок є важливим для застосування синтезованого фериту у фармації та медицині – за елементним складом належить до IV класу небезпеки [17].

Для монокристалічних феритів (окремі крупні кристали з неперервною кристалічною граткою) намагніченість насичування на 20 % вища порівняно з високодисперсними аналогами [12]. Така різниця в значеннях намагніченості насичування високодисперсного та монокристалічного фериту обумовлена значною площею відкритих поверхонь у високодисперсних зразках, на яких відбувається зміна магнітних параметрів: зміна ефективної магнітної анізотропії, «зкошена» магнітна структура (відхилення магнітних моментів атомів від кристалографічної осі) на поверхні

**Таблиця 2.** Результати визначення мангану та феруму в синтезованому фериті  $MnFe_2O_4$  рентгенофлуоресцентним методом ( $P = 0,95$ ;  $n = 5$ )

Манган		Ферум	
масова частка, %	метрологічні характеристики	масова частка, %	метрологічні характеристики
24,40	$\bar{X} = 23,45$ $S^2 = 0,344$ $S = 0,586$ $S_{\bar{X}} = 0,26$ $\Delta \bar{X} = 0,5586$ $\delta = 2,38 \%$	48,03	$\bar{X} = 47,55$ $S^2 = 0,475$ $S = 0,69$ $S_{\bar{X}} = 0,308$ $\Delta \bar{X} = 0,657$ $\delta = 1,38 \%$
23,55		47,88	
22,95		47,93	
23,0		46,36	
23,35		47,55	

частинок і прилеглих шарах, термічні флюктуації магнітних моментів частинок з об'ємом близьким до критичного  $V_{so}$  [2].

Планується детальне вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей синтезованих наночастинок манган (II) фериту  $MnFe_2O_4$  на предмет їх можливого використання для розробки магнітокерованих лікарських форм, зокрема для створенням м'якої магнітної композиції для лікування доброкісних і злоякісних новоутворень методом кріодеструкції.

**Висновки.** Визначені умови синтезу манган (II) фериту  $MnFe_2O_4$  методом хімічної конденсації. На підставі експериментальних досліджень (вивчення залежності магнітних характеристик феритів від температури прожарювання)

обрано оптимальну температуру для завершення процесу феритоутворення (формування певної кристалічної гратки та магнітних властивостей) – 300 °C, що на 600 °C нижче порівняно з традиційною окисною технологією. Рентгенофлуоресцентним методом встановлено якісний та кількісний склад синтезованого манган (II) фериту: масові частки феруму (47,55 %) та мангану (23,45 %) повністю відповідають стехіометрії зразка  $MnFe_2O_4$ . Таким чином, розроблені умови синтезу манган (II) фериту дозволяють отримати наночастинки відповідного стехіометричного складу з мінімумом домішок та задовільними магнітними характеристиками, що є важливим для застосування їх у фармації та медицині.

## Література

1. Нанонаука, нанофармакологія, нанофармація: перспективи досліджень, впровадження у медичну практику / В. Ф. Москаленко, І. С. Чекман, В. П. Черних [та ін.] // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 6–12.
2. Гусев А. И. Нанометриалы,nanoструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – М. : ФИЗМТЛІТ, 2005. – 416 с.
3. Головенко М. Я. Наномедицина: досягнення та перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці та лікуванні / М. Я. Головенко // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 617–635.
4. Tuan Vo-Din. Nanotechnology in biology and medicine / Vo-Din Tuan. – New York : CRC Press, 2007. – 792 p.
5. Nanopharmacy: inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds / P. Gil, D. Huhn, L. Mercato et al. // Pharm. Res. – 2010. – Vol. 62, № 2. – P. 115–125.
6. Tuan Vo-Din. Nanotechnology in biology and medicine / Vo-Din Tuan. – New York: CRC Press, 2007. – 792 p.
7. Creation of magnetic nanoagents and its research in medicobiological experiment / A. A. Koval, L. P. Olkhovik, M. V. Tkachenko [et al.] // Nanomaterials and nanotechnologies in living systems: 1<sup>st</sup> International Summer School, Moscow, 29 June – 4July 2009. – M.: RUSNANO, 2009. – P. 377–379.
8. Korpan N. Basics of cryosurgery / N. Korpan. – Vienna: Springer, 2001. – 347 p.
9. Experience of cryosurgery for stage II-III breast carcinoma / S. A. Shalimov, O. O. Litvinenko, S. A. Lyalkin, K. A. Galakhin // Eur. J. Surg. Oncol. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 126–131.
10. Пат. 92223 Україна, МПК(2009) A61K9/06, A61K 33/26, A61P43/00 Магнітокерований засіб для кріогенної терапії / Левітін Є. Я., Ведерникова І. О., Коваль А. О., Онопрієнко Т. О.; заявник та власник патенту НФаУ. – заявл. 01.12. 2008; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19. – 6с.
11. Ведерникова І. О. Дослідження теплофізичних властивостей магнітної рідини для кріотерапії / І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін, А. О. Коваль // Фармац. часопис. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 60–64.
12. Ситидзе Ю. Ферриты / Ю. Ситидзе, Х. Сато. – М.: Мир, 1984. – 408 с.
13. Основы аналитической химии : практическое руководство / под ред. Ю. А. Золотова. – М. : Высшая школа, 2001. – 463 с.
14. Методика выполнения измерений при определении статических магнитных характеристик: ГОСТ 8.377 – 80. – Введ. 01.07.1981. – М.: Изд-во стандартов, 1981. – 21 с.
15. Lachance G. R. Quantitative X-Ray fluorescence analysis: theory and application / G. R. Lachance, F. Claisse, H. Quantitative. – New York : Wiley, 1995. – 400 p.
16. Методика визначення концентрації металів у при-

родних, питних, промислових стічних водах та донних відкладах методом рентгенофлуоресценції: ХЦСМ №8–9096. – Затв. Держстандартом України 03.05 96. – Харків: УкрНЦОВ, 1996. – 27 с.

17. Ершов Ю. А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю. А. Ершов, Т. В. Плетнева/ – М. : Медицина, 1989. – 272 с.

## **СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ МАНГАН (II) ФЕРРИТА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫМИ СВОЙСТВАМИ**

**A. A. Kovаль**

*Nациональный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** определены оптимальные условия синтеза наночастиц мangan (II) феррита для использования в составе фармацевтических препаратов методом химической конденсации, который позволил получить образцы, соответствующие стехиометрическому составу с минимумом примесей.

**Ключевые слова:** ферритовые наночастицы, метод химической конденсации.

## **SYNTHESIS OF NANOPARTICLES OF MANGANESE (II) FERRITES FOR PHARMACEUTICAL DRUGS WITH MAGNETICALLY PROPERTIES**

**A. O. Koval**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the optimal conditions for the synthesis of manganese (II) ferrites for the use in the content of pharmaceutical drugs by chemical condensation method were developed. The developed conditions of synthesis allow to obtain the samples with the stoichiometric composition and with minimum of the impurities.

**Key words:** ferrite nanoparticles, method of chemical condensation.