

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Ведерникова Ірина Олексіївна**

УДК 615.454.1:615.847.8:542.953

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
НАНОЧАСТИНОК ФЕРИТІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ МАГНІТНИХ  
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**А в т о р е ф е р а т**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі неорганічної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий консультант:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ЛЕВІТІН Євген Якович**  
*Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри неорганічної хімії*

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**БЕЗУГЛИЙ Петро Овксентійович**  
*Національний фармацевтичний університет,  
професор кафедри фармацевтичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ОМЕЛЬЯНЧИК Людмила Олександрівна**  
*Запорізький національний університет,  
завідувач кафедри хімії*

доктор хімічних наук, професор  
**СВЄЧНІКОВА Олена Миколаївна**  
*Харківський національний педагогічний  
університет ім. Г. С. Сковороди,  
завідувач кафедри хімії*

Захист відбудеться 21 січня 2013 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий "19" грудня 2012 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В. А. Георгіянц

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Широкий міждисциплінарний світ нанотехнологій набуває значного розвитку в фармацевтиці та в медицині. Створення магнітних фармацевтичних засобів, роль магнітного наповнювача в яких виконують неорганічні речовини (ферити), є новим перспективним науковим напрямком розвитку сучасної нанофармації. Фармацевтичний засіб з магнітними властивостями вирішує цілеспрямовану доставку активної речовини, фіксацію засобу (з використанням зовнішнього магнітного поля) у зоні патології, що локалізує терапевтичну дозу, зводить до мінімуму токсико-алергічні реакції організму, відкриває нові перспективи місцевого консервативного лікування, яке в багатьох випадках є найбільш оптимальним та раціональним.

На даний час нанотехнології з використанням частинок магнетиків у складі фармацевтичних засобів тільки набувають свого розвитку. Це підтверджується поступовим зростанням числа публікацій за останні роки та чисельними міжнародними конференціями з цього питання.

Встановлення умов синтезу оксидних магнетиків різного складу нанометрового діапазону, дослідження їх властивостей – це задача пошуку нових структур з винятковими функціональними властивостями, що безумовно має як теоретичну так і практичну значущість. Не менш важливим є питання нормативно-технічної документації, затверджених методів стандартизації магнітних наночастинок та лікарських препаратів, що й досі залишається відкритим. Розробка та реєстрація технічних умов на наночастинки синтетичного магнетиту (базової моделі оксидних магнетиків), позитивно вплине на проблеми розвитку магнітних нанотехнологій у фармацевтиці.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження” (номер державної реєстрації 0103 U 000475) та Проблемної комісії МОЗ та АМН України з напрямку “Фармація” (протокол № 47 від 20 червня 2007 р).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є синтез наночастинок феритів різного складу та структури, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей одержаних сполук для створення на їх основі магнітних фармацевтичних засобів, розробка методів аналізу та контролю якості синтезованих наночастинок та розроблених магнітокерованих систем, впровадження нормативної документації на синтезовані наночастинки для їх використання у фармацевтиці.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

– провести аналіз даних літератури з питань розвитку нанофармації –

використання магнітних наночастинок у складі магнітокерованих фармацевтичних засобів;

- провести експериментальні дослідження можливостей методу хімічної конденсації, для чого розробити умови синтезу оксидних наночастинок магнетиків різного складу із структурами шпінелі та гексафериту;
- дослідити фізико-хімічні, біологічні властивості синтезованих модельних систем наночастинок та проаналізувати ступінь структурної довершеності та магнітної однорідності синтезованих наночастинок;
- провести комплекс досліджень по встановленню основних показників якості базової моделі оксидних магнетиків – магнетиту, завершити розробку та впровадити у дію технічні умови на синтетичний магнетит для фармацевтичної галузі;
- провести дослідження змін функціональних параметрів систем наночастинок під впливом дії агресивних середовищ шлунково-кишкового тракту та оцінити вплив кислотного середовища шлунку на вихідні магнітні параметри дослідних систем магнетиків;
- визначити умови створення стабільної магнітної рідини на водній основі для фармацевтичного використання, оцінити стан приповерхневого шару магнітних наночастинок при застосуванні поверхнево-активної речовини;
- розробити алгоритм одержання стабільної магнітної дисперсної системи з використанням структурно-механічної стабілізації частинок магнетиту у середовищі поліетиленоксиду;
- розробити фармацевтичні засоби з магнітними властивостями, які містять у складі наночастинок магнетиту та можуть бути використані у лікуванні з застосуванням дії зовнішнього магнітного поля;
- вивчити фізико-хімічні властивості розроблених магнітокерованих фармацевтичних засобів, розробити методи контролю їх функціональних властивостей з урахуванням присутності магнітного компоненту.

*Об'єкт дослідження* – синтез та дослідження наночастинок феритів для створення магнітних фармацевтичних засобів.

*Предмет дослідження* – методи синтезу, фізичні, фізико-хімічні та біологічні властивості наночастинок оксидних магнетиків для створення на їх основі нових лікарських препаратів з магнітокерованими властивостями, методи контролю якості та стандартизації наночастинок феритів.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі задач були використані фізико-хімічні (дериватографічний і рентгенофлуоресцентний аналіз, атомно-абсорбційна, ЕПР- та ІЧ- спектроскопія, ВЕРХ, рентгенівський фазовий аналіз), хімічні (синтез за методом копреципітації, методи комплексиметричного та окисно-відновного титрування), фізичні (електронна мікроскопія, стандартні магнітометричні методики), статистичні (математичне планування експерименту, статистична обробка даних), мікробіологічні та біологічні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розвинуто перспективний науковий напрямок нанофармації з використанням магнітних наночастинок для створення магнітокерованих фармацевтичних засобів. На основі вивчення фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних властивостей синтезованих частинок феритів та розроблених магнітних фармацевтичних засобів доведена доцільність та перспективність використання частинок оксидних магнетиків у фармацевтичній та медичній практиці.

Доведено ефективність використання методу хімічної конденсації для синтезу оксидних магнетиків різного складу та структурного типу з високими магнітними властивостями, довершеною кристалічною структурою, розміром частинок до 100 нм для створення на їх основі магнітокерованих лікарських засобів. Вперше теоретично обґрунтовано та експериментально встановлено методологію синтезу частковозаміщених частинок магнетиту шпінельної структури типу  $Me_xFe_{3-x}O_4$ , обґрунтовано доцільність введення катіону-замісника концентрацією 40% для одержання ефективних змін розмірних та магнітних властивостей синтезованих структур.

Встановлено, що підібрані умови синтезу магнітних наночастинок методом хімічної конденсації дозволяють одержати частинки нанометрового діапазону із задовільними параметрами кристалографічної структури – товщина структурно-дефектного приповерхневого шару становить близько 0,84 нм, що у два рази менше ніж для частинок феритів, одержаних механохімічним методом.

Проведено експериментальні дослідження специфічної токсичності синтезованих наночастинок магнетиту при нанесенні на шкіру. Встановлено відсутність токсичної, подразнюючої та сенсibiliзуючої дії. Підсумком проведених фізико-хімічних та біологічних досліджень частинок магнетиту (базової моделі оксидних магнетиків), вперше на теренах України зареєстровано технічні умови на магнетит синтетичний для використання в фармацевтичній та косметичній промисловості.

Вперше проведено дослідження зміни функціональних параметрів систем наночастинок в умовах середовищ шлунково-кишкового тракту, які дозволяють передбачити магнітну поведінку лікарської форми внутрішнього застосування та оцінити її здатність до магнітокерованості.

Вперше розроблено склад оригінального магнітного засобу з частинками магнетиту на основі сплаву поліетиленоксидів – магнітокероване теплопровідне середовище, що може фіксуватися, утримуватися на будь-якій поверхні зовнішнім магнітним полем, що дає змогу проводити ефективне кріогенне лікування та деструкцію патологічних осередків, забезпечує надійну адгезію та щільний контакт кріоаплікатора з поверхнею тканини, дозволяє здійснювати, глибоку кріогенну дію на патологічну тканину, скорочує термін лікування та підвищує його ефективність.

Вперше розроблено склад нового фармацевтичного засобу – мазі з частинками магнетиту на основі сплаву поліетиленоксидів з діоксидом,

тримекаїном та метилурацилом для місцевого лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів. При цьому позитивний ефект лікування досягається за рахунок прямої дії на мікрофлору глибоких відділів лакун мигдаликів високоактивних універсальних антибактеріальних компонентів мазі, яка наноситься безпосередньо на місце запалення та утримується ззовні магнітом. Вперше розроблено новий спосіб лікування запальних захворювань мигдаликів і глотки магнітокерованими мазями з застосуванням постійного магніту.

Новизна дисертаційних досліджень підтверджена 6 патентами України.

**Практичне значення одержаних результатів.** За результатами комплексних досліджень фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих частинок магнетиту затверджено технічні умови на частинки магнетиту для застосування в фармацевтичній та косметичній промисловості (ТУ У 24.1-02010936-006:2008), що має суттєве практичне значення для розвитку фармації з використанням магнітних нанотехнологій.

Розроблено препаративні методи синтезу наночастинок оксидних магнетиків різного структурного типу та складу, підтверджено їх будову та визначені основні фізичні властивості. Синтезовані речовини використані для створення магнітних фармацевтичних засобів, відібрані потенційні об'єкти для подальших досліджень.

Практичне значення для розвитку нанофармації з використанням магнітних наночастинок має розроблені магнітні фармацевтичні засоби, які містять у складі наночастинки магнетиту та можуть бути використані у лікуванні ЛОР-органів з застосуванням дії магнітного поля.

Обґрунтовано склад магнітного засобу мазеподібної консистенції з частинками магнетиту на основі сплаву поліетиленоксидів, який за своїми функціональними властивостями може бути використаний у складі м'якої лікарської форми як магнітокерована основа, а також самостійно як магнітокероване теплопровідне середовище для кріогенного лікування та деструкції патологічних осередків.

Розроблено новий спосіб лікування запальних захворювань мигдаликів і глотки магнітокерованими мазями з застосуванням постійного магніту для фіксації лікарського засобу на стінках глотки і мигдаликів та для проникнення магнітної мазі в лакуни завдяки магнітним властивостям. Практичне використання розробленого способу об'єднує дію магнітного поля та фармацевтичного засобу, дозволяє одержати фармакотерапевтичний ефект використання найбільш оптимального та раціонального (місцевого) шляху введення лікарських речовин, що збільшує ефективність та безпечність лікування.

Окремі фрагменти роботи впроваджені у наукову діяльність та учбовий процес ряду науково-дослідних та вищих навчальних закладів України та Російської Федерації.

**Особистий внесок здобувача** є визначальним на всіх етапах роботи і

полягає у виборі наукового напрямку, теми дисертаційної роботи, визначенні мети та об'єктів дослідження, в загальній постановці завдань і шляхів їх реалізації, в плануванні та виконанні значної частини експериментальної роботи, а також в інтерпретації та узагальненні результатів, одержаних як самостійно, так і в співавторстві з іншими дослідниками, в формуванні наукових висновків. Співавторами наукових публікацій є науковий консультант та науковці, які брали участь у вивченні фізико-хімічних та біологічних властивостей описаних у роботі речовин.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на IX Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям (Иваново, 2006), II Міжнародній науково-практичній конференції “Наукова думка інформаційного віку’ 2007: Белгород – Гомель – Дніпропетровськ – Уральськ” (Дніпропетровськ, 2007), III Международной научно-практической конференции “Дни науки - 2007” (Дніпропетровськ, 2007), II научно-практической конференции “Европейская наука XXI века – 2007” (Дніпропетровськ, 2007), науково-практичній конференції “Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми” (Харків, 2008), Всеукраїнському конгресі “Сьогодення та майбутнє фармації” (Харків, 2008), Українській науково-практичній конференції присвяченої пам’яті доктора хімічних наук, професора Павла Олексійовича Петюніна (до 95-річчя з дня народження) “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” (Харків, 2009), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2009), международной конференции “HighMatTech” (Київ, 2009), II Международной научной конференции “Наноструктурные материалы – 2010: Беларусь – Россия – Украина” (Київ, 2010), VII Національному з’їзді фармацевтів України “Фармація України. Погляд у майбутнє” (Харків, 2010), міжнародній науково-практичній конференції “Нанотехнології у фармації та медицині” (Харків, 2011), II науково-практичному семінарі “Нанофармація в Україні. Перспективи розробки лікарських засобів з використанням електронно-променевої нанотехнології” (Київ, 2012), II Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів “Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі” (Луганськ, 2012).

**Публікації.** За результатами дисертаційних досліджень опубліковано 46 наукових праць, з яких 25 статей, 6 патентів України, 15 тез доповідей на з’їздах та науково-практичних конференціях різних рівнів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, шести розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний зміст дисертаційної роботи викладено на 272 сторінках. Робота ілюстрована 70 рисунками, 51 таблицею. Список використаних джерел містить 401 найменування.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **Вступі** дисертації відзначено актуальність обраного напрямку дослідження, сформульовано мету та задачі роботи, обґрунтовано вибір об'єктів дослідження, відзначено наукову новизну, а також практичне значення одержаних результатів. Подано відомості про апробацію результатів, публікації, відображено зв'язок тематики дисертаційної роботи з науковими програмами.

**Розділ 1 «Наночастинки феритових матеріалів – об'єкт «магнітної нанофармації»** містить огляд наукової літератури з проблеми. Розглянуто аспекти розвитку нанотехнологій у фармації з використанням магнітних наночастинок, надано загальну характеристику оксидним магнетикам у контексті їх придатності до використання у медицині та фармації, систематизовані відомі методи синтезу магнітних наночастинок. Виявлено, що відсутність нормативно-технічної документації, затверджених методів стандартизації магнітних наночастинок суттєво гальмує процес розвитку нанофармації в напрямку створення магнітокерованих фармацевтичних засобів.

У **Розділі 2 «Розробка умов синтезу та оцінка функціональних властивостей системи наночастинок магнетиту для фармацевтичного використання»** визначено умови синтезу наночастинок магнетиту методом хімічної конденсації, досліджено фізико-хімічні властивості синтезованих наночастинок.

В експериментальній роботі магнетит одержували методом хімічної конденсації з водних розчинів солей дво- та тривалентного феруму у лужному середовищі за рівнянням реакції:



Хімічну конденсацію з водного розчину із заміною середовища вперше описано Елмором В.С. у 1938 році для синтезу магнітних рідин з магнетитом на основі гасу з використанням 10% розчину натрій гідроксиду. Враховуючи відмінність задачі досліджень – синтез магнітних частинок для їх використання у складі фармацевтичних засобів, особливу увагу було приділено умовам одержання цим методом частинок магнетиту з високими значеннями намагніченості розміром до 100 нм, а також ефективності використання цього методу у синтезі феритів повністю- та частковозаміщеного магнетиту, що описано у розділі 3.

Синтез проводили з використанням для створення лужного середовища (рН = 10-11) розчинів натрій гідроксиду, калій гідроксиду та 25% розчину амоній гідроксиду. Вихідні речовини ферум (III) хлорид та ферум (II) сульфат використовували у стехіометричному співвідношенні, та з використанням надлишку (1,75 рази) солі феруму (II). Експериментальним шляхом (дослідження залежності величини намагніченості синтезованих зразків від величини зовнішнього магнітного поля) встановлено оптимальні умови синтезу



наночастинок магнетиту з високими магнітними властивостями. Використання надлишку розчину амоній гідроксиду дозволяє одержати систему частинок магнетиту, намагніченість насичення яких перевищує майже втричі цей параметр для частинок, синтезованих з використанням розчинів лугів. Встановлено, що синтез слід проводити з використанням солі тривалентного феруму та надлишку 1,75 солі двовалентного феруму у середовищі амоній гідроксиду при рН = 10-11. Винахід захищено патентом України 54284. У подальшій роботі синтез зразків магнетиту здійснювали за зазначених умов.

Враховуючи перебіг реакції за умов лужної реакції середовища, можливо прогнозувати реакції катіонів феруму Fe(II), Fe(III) з гідроксид іонами та утворення відповідних гідроксидів Fe(OH)<sub>2</sub>, Fe(OH)<sub>3</sub>, FeO(OH). Розрахунками термодинамічних величин можливих реакцій та величин добуток розчинення магнетиту та інших продуктів реакції обґрунтовано, що за підібраних умов, напрямок реакції зміщений у бік утворення частинок магнетиту.

З використанням методики рентгенофлуоресцентного аналізу, було встановлено якісний та кількісний склад синтезованих частинок магнетиту (рис. 1). Метод є метрологічно атестованим, відрізняється експресністю, дозволяє визначати широкий спектр елементів якісно та кількісно, може бути рекомендований як метод контролю складу магнітних наночастинок у об'єктах фармацевтичного призначення. Для визначення вмісту парамагнітних іонів Fe<sup>3+</sup> та Fe<sup>2+</sup> у зразках синтезованих наночастинок магнетиту використовували метод ЕПР-спектроскопії (рис. 2).

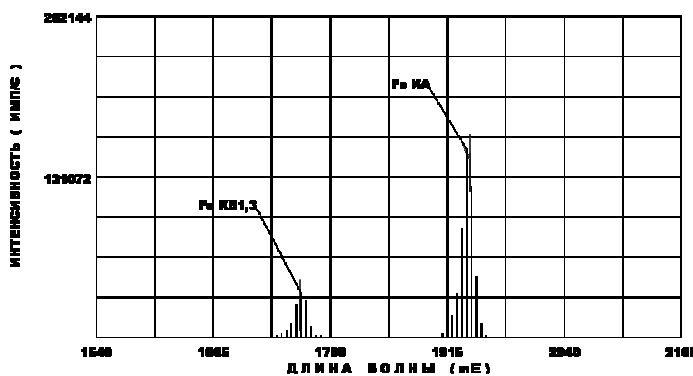


Рис. 1. Спектри інтенсивності флуоресцентного випромінювання Феруму у зразку Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

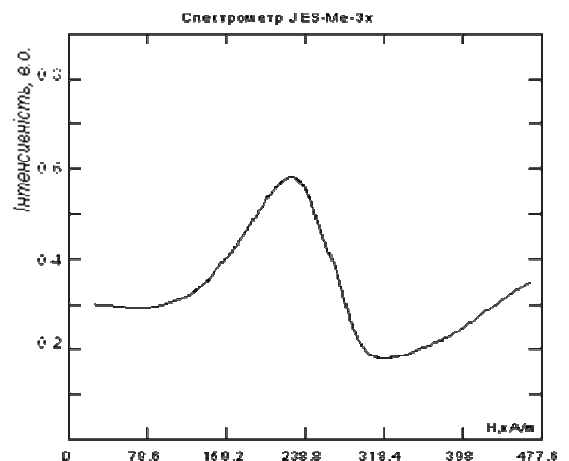


Рис. 2. Сигнал ЕПР-спектру Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Встановлена сумарна концентрація іонів Fe<sup>3+</sup> та Fe<sup>2+</sup> склала ~70 %, що відповідає масовій частці основної речовини – магнетиту в експериментальному зразку 95 %.

Дослідження магнітних властивостей (встановлення залежності намагніченості від величини зовнішнього магнітного поля) для системи синтезованих частинок магнетиту проводили на базі ХНУ ім. В.Н. Каразіна під

керівництвом проф. Кунцевіча С.П. (рис. 3). Як порівняльну, визначено криву намагніченості для подрібненого монокристалічного магнетиту. Враховуючи умови синтезу монокристалічних зразків – високотемпературний рост з розплаву, їх фізико-хімічні властивості є найточнішими. Одержані дані наочно демонструють, що намагніченість є функцією не тільки природи магнітного матеріалу але і його дисперсності.

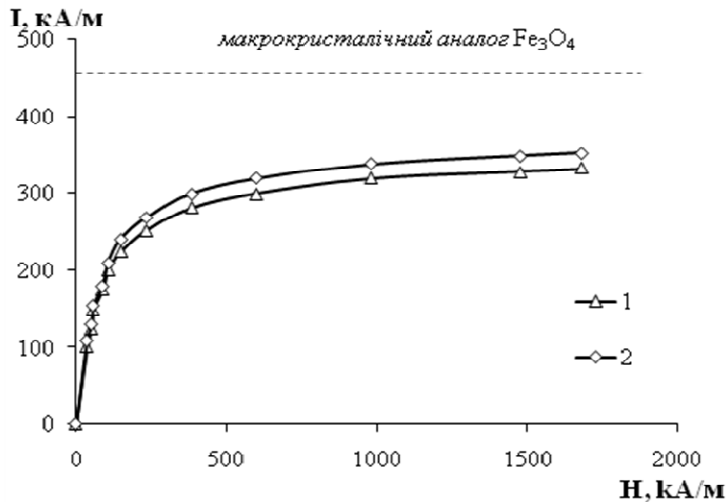


Рис. 3. Криві намагніченості  $Fe_3O_4$  (при 300 K)  
1 – подрібнений монокристал магнетиту,  
2 – зразок, синтезований методом хімічного співосадження.

Для дослідних зразків встановлена величина намагніченості насичення становить – 343 кА/м та 340 кА/м відповідно для синтезованих частинок та для подрібненого монокристалу. Різниця в їх значеннях складає лише 0,8 % (що знаходиться в межах похибки досліду). При цьому слід зазначити, що використання надлишку амоній гідроксиду при синтезі, незначно (на 2,7 %) збільшує величину намагніченості насичення магнетиту. Для монокристалічного магнетиту насичення має величину значно більшу 475 кА/м. Така суттєва різниця (~ 28 %) обумовлена значною площею відкритих поверхонь у високодисперсних зразках на яких відбувається зміна магнітних параметрів: зміна ефективної магнітної анізотропії, “скошення” магнітної структури (відхилення магнітних моментів атомів від кристалографічної осі) на поверхні частинок і прилеглих шарах, термічні флуктуації магнітних моментів частинок з об’ємом, близьким до критичного – суперпарамагнітного  $V_{so}$ .

Розмір частинок синтезованих зразків наночастинок магнетиту оцінювали прямим методом за допомогою електронного мікроскопа. Встановлена функція розподілу частинок за розміром ( $n = 500$ ) достатньо вузька та симетрична, що атестує систему синтезованих наночастинок як однорідну з невисоким ступенем полідисперсності, середній розмір частинок  $\langle d \rangle \sim 18$  нм.

Характер можливих високотемпературних перетворень у структурі синтезованих наночастинок магнетиту, які здатні відбуватися при виготовленні та стерилізації фармацевтичних засобів з магнітними частинками, досліджували з використанням термографічного аналізу (рис. 4).

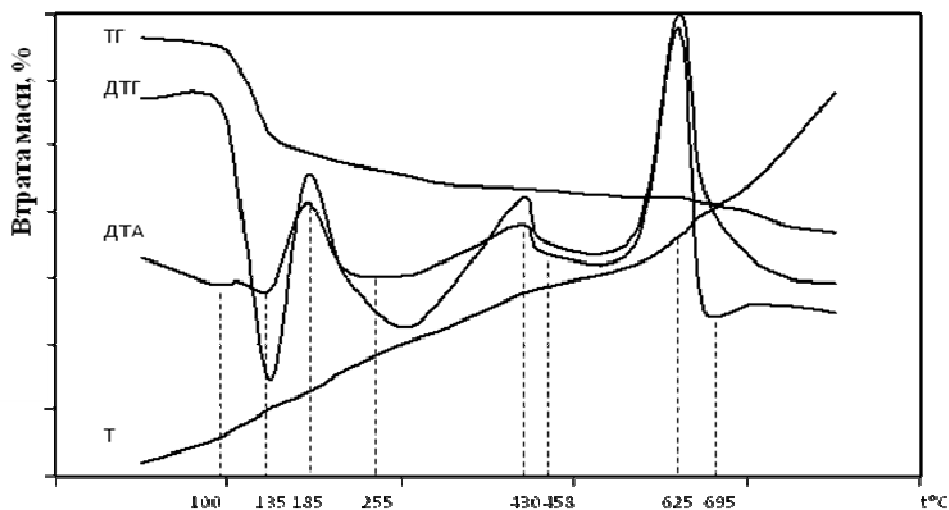


Рис. 4. Дериватограма синтезованого зразку магнетиту.

При температурах 100°C та 135°C спостерігаються ендотермічні ефекти, які супроводжуються значною втратою маси - втрата фізично-сорбованої та структурно-зв'язаної (кристалізаційної та хімічно-зв'язаної) води. Встановлений ефект при температурі 625°C (практично не супроводжується втратою маси) може бути пов'язаний з перетворенням фази подвійного оксиду ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) на метастабільний Fe(III) оксид  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  з кубічною структурою, який виявляє феромагнітні властивості. При подальшому нагріві ця модифікація, ймовірно, перетворюється на діамагнітну ромбоєдричну модифікацію  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  (гематит).

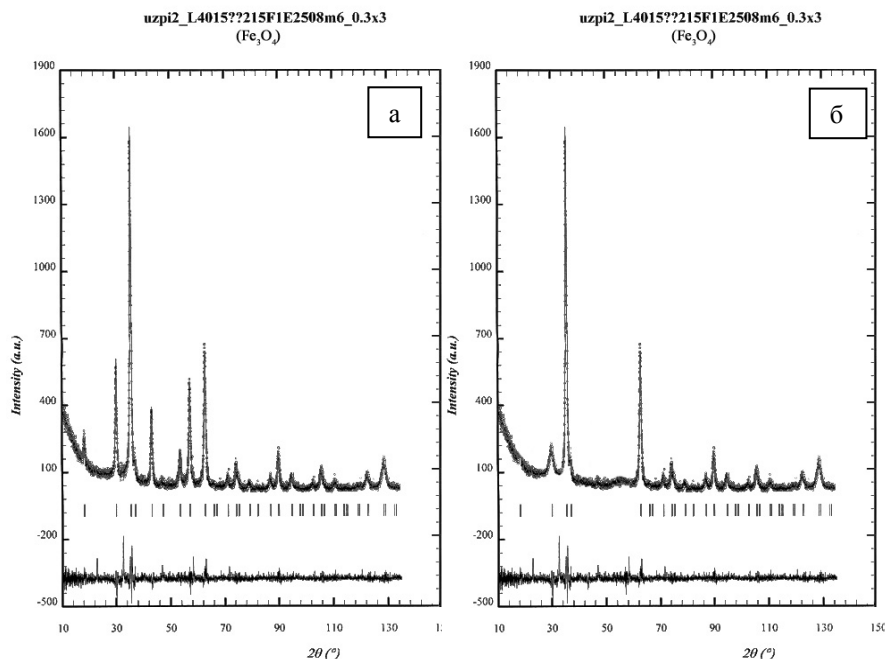


Рис. 5. Рентгенограми синтезованих зразків магнетиту:  
а – сушка за кімнатних умов,  
б – прожареного  $t = 700^\circ\text{C}$ , 2 год.

Згідно рентгенодифракційних даних, синтезований зразок магнетиту (рис. 5а) атестується як високодисперсна шпінельна система з середнім розміром частинок  $\sim 16$  нм. Уточненням за методом Рітвельда було встановлено, що масова частка

фази магнетиту у експериментальному зразку складає  $92 \pm 2\%$ .

На рентгенограмі прожареного зразку (рис. 5б) спостерігаються смуги тільки однієї фази – гематиту. Ця речовина є  $\alpha$ -модифікацією ферум (III) оксиду, яка не має магнітних властивостей. Встановлена масова частка фази  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (карт. 29-749) складає  $96 \pm 2\%$ . Зафіксований ефект визначає температурний робочий діапазон синтезованих наночастинок магнетиту при його подальшому використанні у складі лікарських засобів. Важливо, що встановлена верхня межа цього діапазону є достатньо високою.

У розділі 3 *«Можливості методу хімічної конденсації для синтезу частинок феритів з функціональними параметрами магнітного компоненту фармацевтичних засобів»* встановлено з використанням базової моделі магнетиту умови синтезу систем високодисперсних частинок оксидних магнетиків різного складу та структури, наведено дані їх фізико-хімічних досліджень.

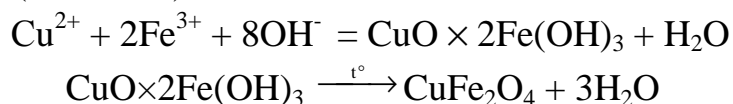
Враховуючи стрімкі темпи розвитку магнітних нанотехнологій у фармації, встановлення умов синтезу магнітних наночастинок різного складу для фармацевтичних засобів має актуальне практичне значення. Було досліджено можливість методу хімічної конденсації як перспективного методу синтезу наночастинок оксидних магнетиків медичного призначення.

За умов змішування та осадження компонентів у рідкій фазі в методі досягається висока дисперсність та тісний контакт, забезпечується рівномірний розподіл складових компонентів феритових частинок. Метод дозволяє одержувати частинки наномасштабного діапазону, що для низько анізотропних феритів відповідає їх суперпарамагнітному стану. Метод хімічної конденсації передбачає процес магнітної сепарації продуктів синтезу у розчині. За цих умов супутні продукти реакції (враховуючи їх парамагнітні властивості) повністю евакуюються з реакційної суміші. Синтезовані частинки феритів однофазні за хімічним складом, мають мінімум домішок, що є важливим для застосування їх у фармації та медицині. До того ж цей метод є доволі доступним, простим у виконанні, не потребує складного і коштовного хімічного обладнання, відрізняється від інших низькою собівартістю.

У першому підрозділі наведено теоретичні розрахунки та експериментальні результати синтезу високодисперсних частинок феритів із складом повністю заміщеного магнетиту (з катіонами  $\text{Cu}^{2+}$  та  $\text{Ba}^{2+}$ ), частинок феритів частковозаміщеного магнетиту з використанням катіонів цинку та двовалентних катіонів тріади Феруму.

Повна заміна іонів  $\text{Fe}^{2+}$  структури магнетиту двовалентними іонами інших металів при синтезі феритів призводить до уповільнення старіння осаду та необхідності його прожарювання для завершення процесу феритизації (формування певної кристалічної ґратки та магнітних властивостей).

При синтезі частинок купрум (II) фериту, процес феритизації проводили протягом двох годин ( $t = 400^\circ\text{C}$ ):

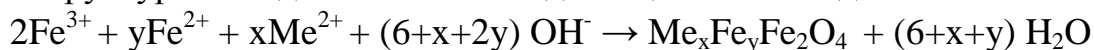


При синтезі частинок барій гексафериту феритизацію проводили при температурі  $800^\circ\text{C}$  протягом двох годин.

Розробка умов синтезу феритів із структурою частковозаміщеного магнетиту з розміром частинок у нанометровому діапазоні відповідає питанню пошуку магнітних частинок з високими значеннями магнітних характеристик для фармацевтичних засобів.

Враховуючи, що локалізація катіонів металів в окта- (**B**) та тетраедричних (**A**) позиціях структури феритів залежить від ряду факторів (від відповідності розміру іона розміру міжвузля, яке більше для октаедра, від величини заряду катіона та здатності до утворення координаційно – ковалентних зв'язків з атомом Оксигену), було обґрунтовано залежність магнітних властивостей феритів перемінного складу типу  $\text{Me}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$  від вмісту (значення  $x$ ) та природи двовалентного катіону-замісника (**Me**). Встановлений інтервал  $0,3 \leq x \leq 0,6$  дозволяє одержати структури частковозаміщеного магнетиту з ефективними змінами у властивостях.

Схема реакції синтезу частинок феритів частковозаміщеного магнетиту шпінельної структури методом хімічної конденсації має вигляд:



Часткове заміщення катіонів феруму (II) дозволяє проводити реакцію в одну стадію без додаткової високотемпературної феритизації. Враховуючи необхідність одержання феритів стехіометричного заданого складу у співвідношенні катіонів  $\text{Me}^{2+}:\text{Fe}^{2+}$  від 0,3:0,7 до 0,6:0,4, попередньо був проведений кількісний аналіз вихідних речовин методами окисно-відновного титрування та комплексометрично.

Дані фізико-хімічних досліджень синтезованих систем високодисперсних частинок феритів наведено у другому підрозділі. Для синтезованих систем частинок повністю заміщеного магнетиту було досліджено розподіл частинок за розміром та їх магнітні параметри. Використання високих температур при проведенні процесу феритизації значно вплинуло на розмірні параметри синтезованих феритів. Електронно-мікроскопічними дослідженнями було встановлено середній діаметр частинок зразка купрум (II) фериту  $\langle d \rangle \approx 420$  нм та барій гексафериту  $\langle d \rangle = 450$  нм. При цьому визначені значення їх намагніченості наближаються до монокристалічних аналогів та становлять  $23 \text{ Ам}^2/\text{г}$  та  $64 \text{ Ам}^2/\text{кг}$  відповідно.

При дослідженні намагніченості синтезованих частинок частковозаміщеного магнетиту з катіонами  $\text{Co}^{2+}$  та  $\text{Ni}^{2+}$ , було встановлено зменшення намагніченості при збільшенні концентрації катіону-замісника.

Для частинок  $\text{Ni}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$  ( $x = 0,3 \div 0,5$ ) величина намагніченості насичення зменшувалася від 32,2 до 26,7  $\text{Am}^2/\text{кг}$ , що в середньому майже вповнину нижче за величину намагніченості насичення частинок магнетиту.

Для частинок  $\text{Co}_{0,3}\text{Fe}_{2,7}\text{O}_4$  визначена величина намагніченості насичення 46,7  $\text{Am}^2/\text{кг}$ , що на 18% нижче за величину намагніченості насичення частинок магнетиту. При введенні катіонів кобальту у структуру магнетита спостерігається нелінійне зростання величини коерцитивної сили, з максимумом у точці  $x = 0,4$ .

Для синтезованих зразків цинкових феритів було встановлено нормовані криві залежності величини питомої намагніченості від величини магнітного поля (рис. 6).

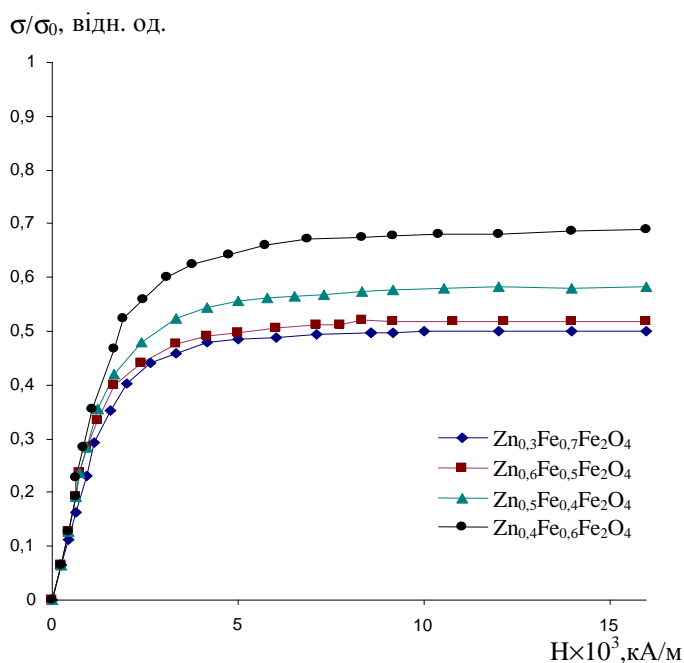


Рис. 6. Залежність величини питомої намагніченості від величини зовнішнього магнітного поля синтезованих зразків цинк ферум (II) феритів різного складу (при 300 К).

Найвищі значення намагніченості мають частинки зразку з вмістом катіонів цинку 0,4 (40%). При цьому значення параметру суттєво відрізняється від інших зразків. Для зразку  $\text{Zn}_{0,5}\text{Fe}_{0,5}\text{Fe}_2\text{O}_4$  намагніченість в 1,2 рази має менше значення, а для зразків  $\text{Zn}_{0,6}\text{Fe}_{0,4}\text{Fe}_2\text{O}_4$  та  $\text{Zn}_{0,3}\text{Fe}_{0,7}\text{Fe}_2\text{O}_4$  у 1,5 рази менше.

Із збільшенням  $x$  число немагнітних іонів цинку, які знаходяться в тетраедричних положеннях, збільшується, а число іонів  $\text{Fe}^{3+}$  зменшується. За рахунок цього взаємодія  $A-B$  послаблюється і поступово починає домінувати від'ємна  $B-B$  взаємодія. Для значень  $x > 0,7$  частинки цинкових феритів будуть мати прогнозовано малі значення намагніченості.

Для більш детального вивчення встановленого ефекту нелінійної поведінки величини намагніченості насичення цинк ферум (II) феритів (рис. 6), були

проведені кристалографічні дослідження синтезованих зразків за допомогою рентгенофазового аналізу.

На основі одержаних дифрактограм (рис. 7) була встановлена нелінійна зміна кристалічного параметру  $a$ , з максимумом для  $Zn_{0,4}Fe_{0,4}Fe_2O_4$ .

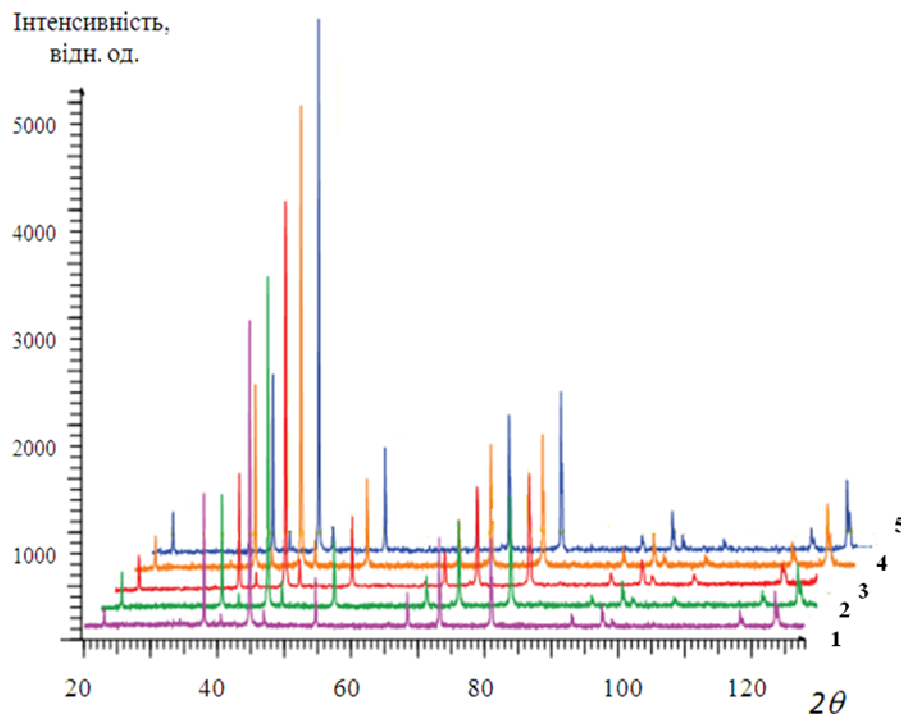


Рис. 7. Рентгенограми синтезованих зразків феритів різного складу  
1 -  $Zn_{0,3}Fe_{0,7}Fe_2O_4$ ,  
2 -  $Zn_{0,6}Fe_{0,5}Fe_2O_4$ ,  
3 -  $Zn_{0,5}Fe_{0,4}Fe_2O_4$ ,  
4 -  $Zn_{0,4}Fe_{0,6}Fe_2O_4$ ,  
5 -  $FeFe_2O_4$ .

За результатами пошуку в картотечі PDF-1 встановлено, що зразок є однофазним. Лінії, які спостерігаються на дифрактограмі (рис. 8), відповідають картці 22-1012 ( $ZnFe_2O_4$ ), та крім цього, зразок є високодисперсним, на що вказує розширення дифракційних ліній у порівнянні з макроскопічним аналогом-полікристалом.

За результатами уточнення по методу Рітвельда знайдено, що параметр решітки одержаної шпінелі складає  $8,3945(3)\text{\AA}$ , середній розмір кристалітів  $9,2$  нм. Октаедричні позиції у структурі синтезованого зразку зайняті тільки Ферумом, а у тетраедричних позиціях знаходиться 36% Цинку та 64% Феруму (уточнений склад шпінелі –  $Zn_{0,36}Fe_{2,64}O_4$ ).

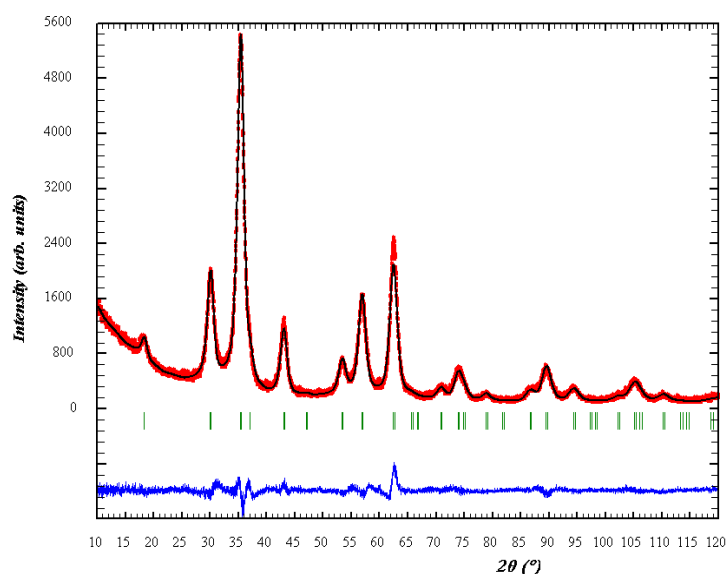


Рис. 8. Результати уточнення дифрактограми зразку  $Zn_{0,4}Fe_{2,6}O_4$ .

Рентгенофлуоресцентним методом встановлено (рис. 9), що масові частки Цинку та Феруму у зразку цинкового фериту 11,03% і 59,92% відповідно, що добре погоджується із стехіометричною формулою  $Zn_{0,4}Fe_{2,6}O_4$ . Масові частки домішок сумарно складають менше ніж 1%. Розмір частинок у зразку (електронна мікроскопія)  $d = (5 \div 13)$  нм,  $\langle d \rangle \approx 9,6$  нм.

Рис. 9. Спектр зразка наночастинок цинк ферум (II) фериту  $Zn_{0,4}Fe_{0,4}Fe_2O_4$   
а – основні елементи,  
б – домішки.

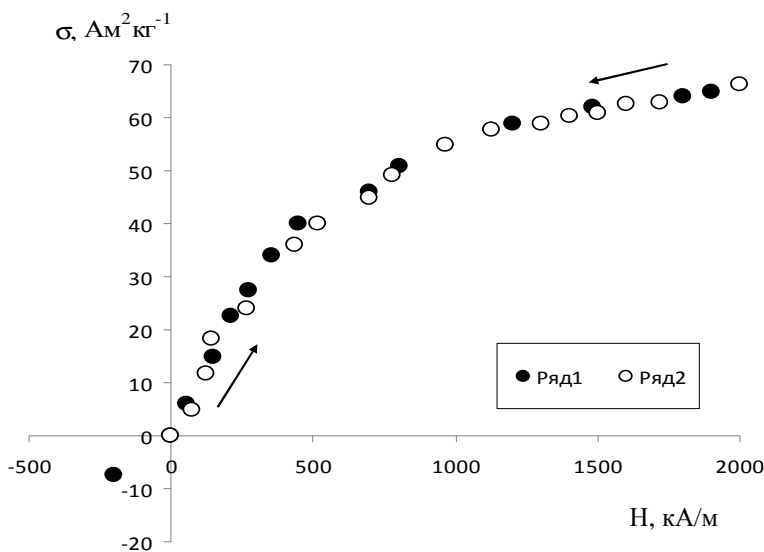
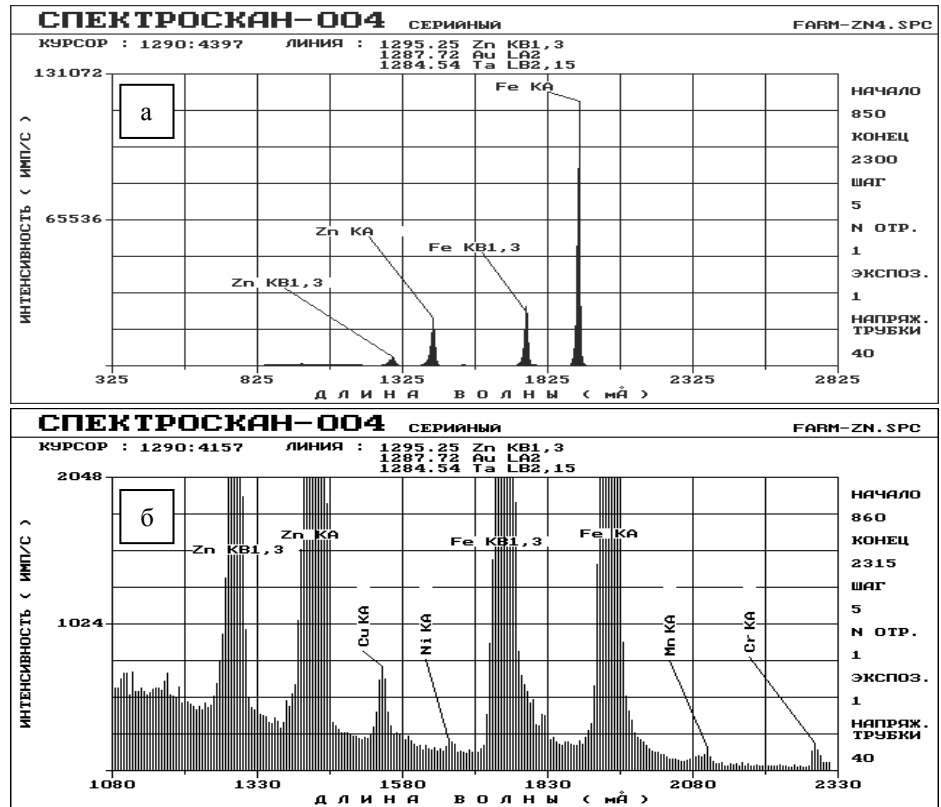


Рис. 10. Петля гістерезису зразка  $Zn_{0,4}Fe_{0,6}Fe_2O_4$   
1 – прямий хід,  
2 – зворотний хід.



При дослідженні магнітних властивостей, було встановлено суперпарамагнітний стан системи частинок синтезованого зразку фериту  $Zn^{2+}_{0,4}Fe^{2+}_{0,6}Fe_2O_4$  при температурі 300 К у полях  $H = 2000$  кА/м (рис. 10). Як можна побачити, криві намагнічення та розмагнічення співпадають, тобто спостерігається безгістерезисний характер процесу намагнічування: остаточна намагніченість  $\sigma_r$  та коерцитивна сила  $H_C$  дорівнюють нулю.

Таким чином оптимізовані умови синтезу методом хімічної конденсації дозволяють одержувати частинки цинкзаміщеного магнетиту  $Zn_{0,4}Fe_{0,6}Fe_2O_4$  з сукупністю високодисперсного розміру (9,6 нм) та високим (відповідно до розміру) значенням магнітних характеристик – питома намагніченість насичення 69,7 Ам<sup>2</sup>/кг. На підставі чого можна рекомендувати синтезовані частинки для подальших досліджень з метою їх використання у складі лікарських засобів. Винахід захищено патентом України 65664.

**Розділ 4 «Специфічна токсичність магнітних наночастинок та методи контролю їх функціональних характеристик у контексті розробки нормативної документації»** присвячений розробці технічних умов на синтезовані частинки магнетиту – базову модель оксидних феритів, містить дані досліджень специфічної токсичності магнетиту.

Експериментальні дослідження токсичності частинок магнетиту (ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Яковлевої Л.В.) проводили на лабораторних тваринах – безпородних щурах обох статей. Досліди на тваринах проводили відповідно до правил «Європейської Конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях». Оскільки частинки магнетиту планується використовувати у складі м'яких лікарських форм, було досліджено іритативну дію частинок магнетиту при контакті зі слизовою оболонкою ока, алергізувальну дію за методом нашкірних аплікацій. Вивчена гостра та хронічна токсичність при нашкірному нанесенні. За вимогами досліджень, для зручності використання, частинки магнетиту були розподілені у мазевій основі (сплав поліетиленоксидів 400 та 1500).

При дослідженні іритативної дії частинок магнетиту встановлено, що офтальмологічний статус тварин був у нормі (рогова оболонка гладка, прозора, колір та малюнок радужки не змінений) після внесення частинок магнетиту у поліетиленоксидній основі у кон'юнктивальний мішок ока.

Було встановлено (таблиці 1 – 3), що синтезовані наночастинки магнетиту не чинять місцевоподразнювальної дії на шкірні покриви тварин, а також не виявляють сенсibilізувальної дії.

Гостру токсичність частинок магнетиту вивчали при одноразовому нашкірному нанесенні на попередньо вистрижену ділянку шкіри, яка складала 10% від загальної площі поверхні тіла тварин.

Таблиця 1.

**Виразність шкірних проб у тварин при вивченні  
алергізувальної дії частинок магнетиту**

Термін нанесення розв'язувальної дози	Метод тестування	Групи тварин			
		1 група (n=5)		2 група (n=7)	
		Кількість тварин з позитивною реакцією /n	Інтенсивність реакції, бали	Кількість тварин з позитивною реакцією /n	Інтенсивність реакції, бали
11-й день	нашкірний	0/5	0	0/7	0
21-й день	нашкірний	0/5	0	0/7	0

Таблиця 2.

**Дослідження показників алергізувальної дії магнетиту  
за методом нашкірних аплікацій**

Групи тварин	Термін дослідження	Маса тварин, г	Товщина шкірної згортки, мм
1 група	вихідні дані	424,00±8,96	4,10±0,27
	11-й день	–	4,40±0,25
	21-й день	445,00±10,97	4,52±0,21
2 група	вихідні дані	420,00±8,73	3,88±0,20
	11-й день	–	3,94±0,23
	21-й день	435,71±8,69	4,01±0,18

Таблиця 3.

**Дослідження місцевоподразнювальної дії магнетиту**

Групи тварин	Термін дослідження	Товщина шкірної згортки, мм
1 група	вихідні дані	4,40±0,27
	21-й день	4,40±0,26
2 група	вихідні дані	3,90±0,24
	21-й день	3,96±0,23

За результатами досліджень гострої токсичності, встановлено, що магнетит не чинить шкідливої дії на організм тварин, відповідає класу відносно нешкідливих речовин,  $LD_{50} > 15000$  мг/кг, індекс «гострої» токсичності при нанесенні на шкіру становить «0» балів. Частинки магнетиту не викликали шкідливого впливу на загальнотрофічні процеси, гематологічні показники, функції печінки, нирок, центральної нервової та серцево-судинної систем (термін дослідження 3 місяці). Зміни у діяльності деяких з перелічених органів носили

короткочасний та компенсаторний характер. Встановлено відсутність токсичного впливу частинок на життєво важливі органи та системи лабораторних тварин, тому індекс «хронічної» токсичності при багаторазовому нанесенні на шкіру дорівнює «0» балів. Частинки магнетиту можна класифікувати як відносно нешкідливі речовини з показником  $LD_{50} > 15000$  мг/кг.

Другий підрозділ містить дослідження по розробці технічних умов на синтезовані частинки магнетиту для використання в фармацевтичній та парфюмерно-косметичній промисловості. Для синтезованих дослідних партій магнетиту були досліджені якісний та кількісний склад, величина намагніченості, органолептичні характеристики, розмір частинок, мікробіологічні показники.

За встановленими результатами (табл. 4) мікробіологічних досліджень (каф. мікробіології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л.), випробувані зразки частинок синтезованого магнетиту відповідають вимогам ДФУ щодо мікробіологічної чистоти речовин категорії 3А – субстанції і допоміжні речовини для виробництва готових лікарських засобів для орального застосування і ректального введення та можуть застосовуватись як магнітний компонент лікарських препаратів.

Таблиця 4.

**Результати визначення мікробної контамінації  
частинок синтетичного магнетиту та показники норми**

Найменування показника		Показники норми	Показники зразку магнетиту
Бактерії род. <i>Enterobacteriaceae</i> , од/г(см <sup>3</sup> )		не допускаються	не виявлені
Бактерії род. <i>Staphylococcus aureus</i> , од/г(см <sup>3</sup> )		не допускаються	не виявлені
Бактерії род. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , од/г(см <sup>3</sup> )		не допускаються	не виявлені
Кількість колонієутворюючих одиниць в 1 г	бактерій	20	не більше 10 <sup>3</sup>
	грибів	25	не більше 10 <sup>2</sup>

Одержано висновок санітарно-епідеміологічної експертизи (№ 05.03.02-07/16897 від 24.03.08), що підтверджує відповідність розроблених технічних умов “Вимогам санітарного законодавства України”. Технічні умови “ТУ У 24.1-02010936-006:2008 Магнетит синтетичний типу Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>” зареєстровано Державним підприємством “Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації” 31.03.2008 року.

Відсутність стандартизованих методів контролю функціональних властивостей магнітних наночастинок як складової частки лікарських препаратів, є суттєвим недоліком, який пов'язаний з початковим етапом розвитку магнітної нанофармації. Враховуючи взаємозалежність функціональних параметрів (магнітних та розмірних) високодисперсних частинок магнітних матеріалів, дослідження морфології розміру синтезованих частинок є одним з основних методів контролю їх якості.

У подальших дослідженнях було розроблено алгоритм проведення аналізу розмірних параметрів магнітних частинок з використанням магнітогранулометричного та оптичного методів.

Метод магнітогранулометричного аналізу, який використовує дані досліджень магнітних властивостей експериментальних зразків, не потребує коштовного обладнання та додаткових досліджень і може бути рекомендований як метод контролю розміру магнітних частинок. Була проведена інтерпретація кривих намагніченості синтезованих наночастинок магнетиту (див. рис. 2) на початковій ділянці та при підході до насичення (рис. 11).

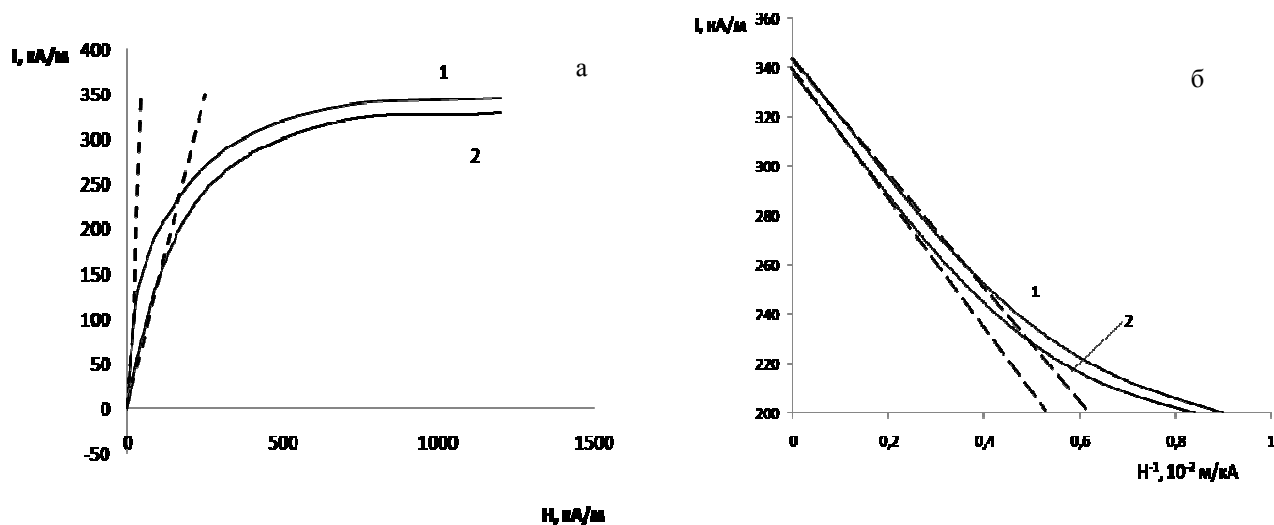


Рис. 11. Криві намагніченості синтезованих частинок  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (1) та подрібненого монокристалічного аналогу (2), при 300 K

а – ділянка кривих  $I(H)$  при малих значеннях напруги зовнішнього магнітного поля

б – залежності  $I(H^{-1})$  з екстраполяцією на ділянку великих значень напруги зовнішнього магнітного поля.

На ділянці полів, наближених до намагніченості насичення, велике за величиною магнітне поле орієнтує більш дрібні частинки, магнітні моменти яких у більшому ступені сприймають теплові збудження. За кутом нахилу дотичної до кривої у точці  $H = \infty$  можливо визначити об'єм однієї частинки (діаметр найдрібніших частинок у зразку  $d_m^\infty$ ).

Великі за розміром частинки з відносно великими магнітними моментами легше орієнтуються у слабких полях. Вони найбільше впливають на величину початкової магнітної сприйнятливості. За нахилом кривої у точці  $H = 0$ , визначають діаметр найбільших частинок у зразку  $d_m^0$ . Магнітогранулометричний метод може бути рекомендований для аналізу морфології розміру частинок магнітного компонента лікарських препаратів.

При визначенні розміру частинок магнетиту оптичним методом було використано явище дифракційного розсіювання світла. Робота була проведена у співавторстві з професором кафедри фізики НФаУ Кокодій М.Г.

Після експериментального визначення спектру ослаблення світла середовищем з частинками (рис. 12), знаходили функцію розподілу частинок за розміром  $f(r)$  (рис. 13), їх комплексний показник заломлення  $m$  і кількісний параметр частинок  $N$ .

Встановлена функція розподілу частинок за розміром ( $n = 500$ ) є достатньо вузькою та симетричною. Діаметр частинок у зразку змінюється від 8 нм до 45 нм, більшість частинок мають середній діаметр  $\langle d \rangle = 22$  нм.

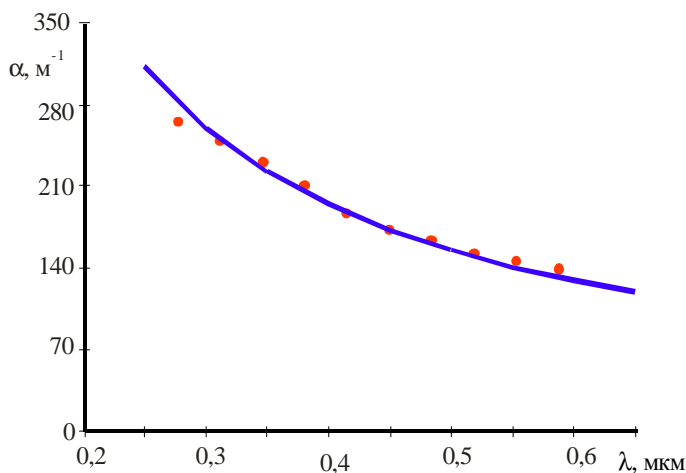


Рис. 12. Залежність коефіцієнта ослаблення від довжини хвилі суспензії магнетит/ПЕО 400.

$r = 12$  нм,  $n = 1,41$ ,  
 $\kappa = 0,01$ ,  $N = 7,96 \cdot 10^{11} \text{ м}^{-3}$ .  
 Значення показників заломлення та поглинання повністю погоджуються з відомими даними для монокристалу магнетиту.

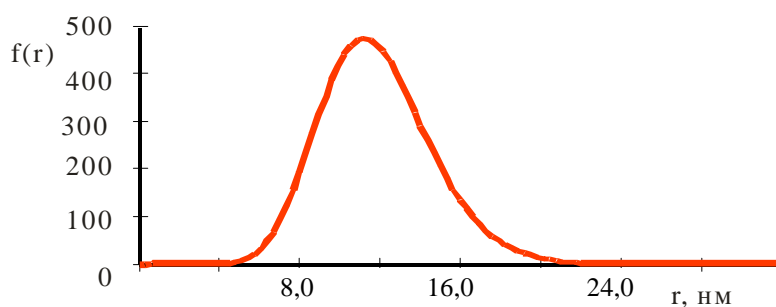


Рис. 13. Розподіл частинок магнетиту за розміром, встановлений з використанням оптичного методу.

Метод встановлення розміру та оптичних властивостей магнітних наночастинок, який базується на обробці спектра ослаблення світла, дає результати, які погоджуються з результатами прямого спостереження з використанням електронного мікроскопу. Метод може бути рекомендований для використання при аналізі лікарських препаратів з магнітними наночастинками у відповідних системах (емульсіях, суспензіях, тощо).

У розділі 5 «Ефект зміни стану поверхні та поведінки феритових наночастинок під впливом дії агресивних середовищ шлунково-кишкового тракту» досліджено кінетику розчинення частинок феритів різної структури та розміру у середовищах, які відповідають умовам шлунково-кишкового тракту; проаналізовано зміни елементного складу приповерхневого шару частинок та міжчастинкової магнітної взаємодії за цих умов; встановлено зміни структурних та функціональних параметрів наночастинок, які відбуваються під впливом

агресивного середовища шлунку.

У першому підрозділі описано результати дослідження кінетики розчинення зразків феритів в умовах модельного медико-біологічного експерименту (2.9.3. ДФУ:  $t = 37^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH} = 1,6; 5; 7; 9$ ) з використанням атомно-абсорбційної спектроскопії. Серед класу ферошпінелей досліджували поведінку частинок магнетиту ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) та частинок купрум (II) фериту ( $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ ). Клас гексагональних феритів був представлений частинками барій гексафериту ( $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ ). За розміром частинки купрум (II) фериту та барій гексафериту були подібні (~450 нм), частинки магнетиту відрізнялись за розміром (18 нм).

Для частинок феритів різної структури та розміру спостерігалася єдина загальна тенденція розчинення (табл. 4). Максимальна концентрація катіонів переходила у розчин з  $\text{pH}=1,6$  після перебування в ньому частинок феритів протягом 120 хвилин, і наступної години майже не змінювалася. У розчинах з більш високим значенням  $\text{pH}$  (3÷9), розчинення частинок феритів майже не відбувається.

Таблиця 4.

**Розчинність синтезованих частинок феритів  
у середовищі з різними значеннями pH**

Час, хв.	pH	$\text{CuFe}_2\text{O}_4$		$\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$		$\text{Fe}_3\text{O}_4$
		Концентрація Fe(III), моль/л	Концентрація Cu(II), моль/л	Концентрація Fe(III), моль/л	Концентрація Ba (II), моль/л	Концентрація Fe заг, моль/л
30	1,6	$(2,67 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$	$(3,97 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$	$(7,45 \pm 0,04) \cdot 10^{-3}$	$(2,1 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$	$(1,61 \pm 0,07) \cdot 10^{-3}$
60	1,6	$(3,21 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$	$(7,87 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$	$(9,23 \pm 0,03) \cdot 10^{-3}$	$(2,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$	$(2,68 \pm 0,04) \cdot 10^{-3}$
90	1,6	$(3,93 \pm 0,07) \cdot 10^{-2}$	$(9,84 \pm 0,06) \cdot 10^{-2}$	$(1,71 \pm 0,05) \cdot 10^{-4}$	$(2,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$	$(3,21 \pm 0,02) \cdot 10^{-3}$
120	1,6	$(4,46 \pm 0,05) \cdot 10^{-2}$	$(1,14 \pm 0,05) \cdot 10^{-3}$	$(5,40 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	$(2,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$	$(3,31 \pm 0,05) \cdot 10^{-3}$
150	1,6	$(5,01 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$	$(1,17 \pm 0,03) \cdot 10^{-3}$	$(5,43 \pm 0,06) \cdot 10^{-4}$	$(2,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$	$(3,93 \pm 0,03) \cdot 10^{-3}$
180	1,6	$(5,71 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$	$(1,18 \pm 0,07) \cdot 10^{-3}$	$(5,75 \pm 0,20) \cdot 10^{-4}$	$(2,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-4}$	$(3,57 \pm 0,04) \cdot 10^{-3}$
30	5	$(8,92 \pm 0,07) \cdot 10^{-6}$	$(2,36 \pm 0,02) \cdot 10^{-6}$	не знайдено	не знайдено	$(5,28 \pm 0,07) \cdot 10^{-6}$
60	5	$(3,57 \pm 0,04) \cdot 10^{-6}$	$(6,29 \pm 0,04) \cdot 10^{-6}$	не знайдено	не знайдено	$(5,57 \pm 0,04) \cdot 10^{-6}$
240	7	не знайдено	не знайдено	не знайдено	не знайдено	не знайдено
240	9	не знайдено	не знайдено	$(1,02 \pm 0,07) \cdot 10^{-4}$	не знайдено	$(7,62 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$
480	9	$(8,92 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	$(1,57 \pm 0,04) \cdot 10^{-4}$	$(1,07 \pm 0,04) \cdot 10^{-4}$	не знайдено	$(7,83 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$

Кінетичні криві процесів розчинення феритів (рис. 14) будували як залежність масової частки феритів, яка перейшла у розчин у кислому середовищі ( $\text{pH} = 1,6$ ) від часу перебування. Найбільша розчинність спостерігалася у перші 90 хвилин дослідження. Потім значення розчинності зразків суттєво не змінювалося.

У цілому, масова частка зразків феритів, яка перейшла у розчин хлоридної кислоти, становить: магнетиту 4%, купрум (II) фериту 1,5%, барій гексафериту 0,4%.

Для частинок магнетиту було встановлено найбільшу розчинність, яка обумовлена найменшим розміром частинок та структурою кристалічної решітки.

Незважаючи на те, що купрум (II) ферит має аналогічний тип кристалічної решітки, його розчинність є у 2,7 рази меншою. Це пояснюється значно більшим розміром частинок купрум (II) фериту (у 27 разів більшим за розмір частинок магнетиту).

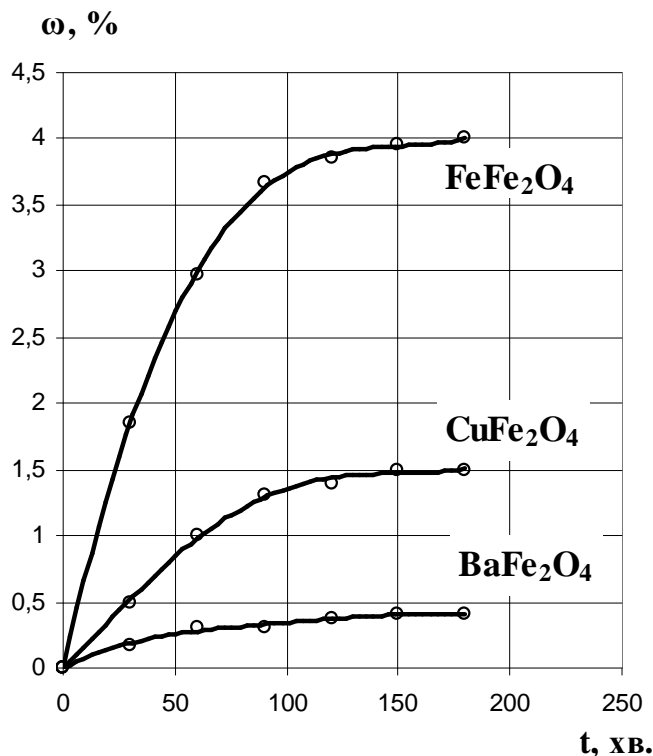


Рис. 14. Залежність масової частки зразків феритів, яка перейшла у розчин у кислому середовищі (pH = 1,6) від часу експозиції.

Масова частка зразків феритів, яка переходить в іоногенний стан за час перебування у шлунку (~ 1 година) є настільки малою, що не тільки не зможе спричинити токсичної дії, а й може розглядатися як джерело мікроелементів, важливих для профілактики залізодефіцитної анемії. Слід зазначити, що розчинення відбувається поступово, має місце пролонгована дія, це відповідає вимогам до ферумвмісних препаратів для перорального застосування.

Для більш детального визначення механізму впливу середовища на стан структурно-дефектного приповерхневого шару частинок феритів, та встановлення змін, які при цьому відбуваються в їх структурі, було проведено дослідження елементного складу приповерхневого шару частинок з різною технологічною передісторією, які наведені у другому підрозділі.

Як об'єкт дослідження використовували частинки барій гексафериту  $BaFe_{12}O_{19}$ . Ґрунтуючись на результатах електронно-мікроскопічних досліджень (n=500), було встановлено розподіл пластинчастих частинок за товщиною ( $h$ ) та за параметром  $(h/2)/c$  (рис. 15).

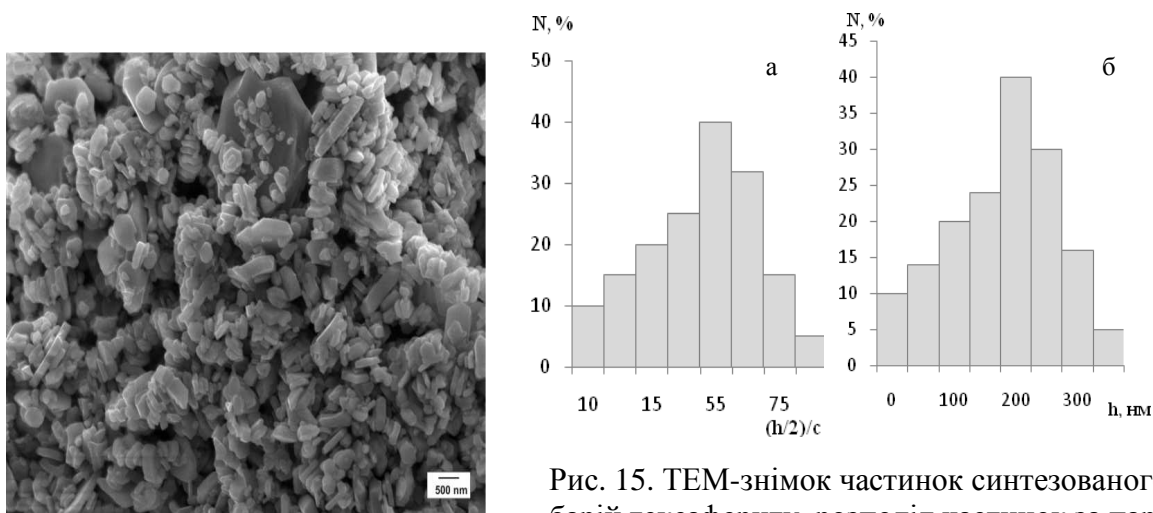


Рис. 15. ТЕМ-знімок частинок синтезованого зразку барій гексафериту, розподіл частинок за параметром  $(h/2)/c$  (а) та за товщиною  $h$  (б).

Більшість частинок системи мають форму наближену до ізометричної – для таких частинок параметр діаметру  $\epsilon$  у два рази більшим за товщину ( $d/h \sim 2$ ). Частинки барій гексафериту належать до високодисперсної системи кристалів з середнім діаметром частинок  $\langle d \rangle = 450$  нм, за діаметром не перевищують верхню межу однодомності ( $d \leq 1,4$  мкм). Така система у магнітостабільному стані, може бути модельним об'єктом для дослідження ролі поверхні високодисперсних кристалів у зміні їх функціональних властивостей та у виявленні ефектів міжчастинкової магнітної взаємодії.

Синтезовані частинки  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$  використовували як вихідний зразок. Враховуючи зміну значення рН певних відділів шлунково-кишкового тракту – від 1,6 (агресивне кислотне середовище шлунку) до 9,0 (верхній відділ товстого кишечника), два інші зразки одержували обробкою вихідного зразку ( $t=37^\circ\text{C}$ , протягом години) розчином  $\text{HCl}$  (рН=1,6) та розчином  $\text{NaOH}$  (рН=9,0).

Для встановлення елементного складу частинок використовували скануючий електронний мікроскоп з приставкою EDX. Було встановлено відсутність змін по вмісту Феруму в об'ємі частинок для усіх зразків. Для приповерхневого шару частинок було зафіксовано зміни вмісту Феруму та Оксигену. Після обробки зразків в обох випадках вміст Феруму зменшився на 30%. Зменшення вмісту Оксигену після обробки розчином кислоти склало майже 15%, після обробки розчином лугу – 30%.

При обробці частинок барій гексафериту (середньої товщини 220 нм (рис. 15, з товщиною приповерхневого шару 3,5 нм) розчином кислоти (рН = 1,6) стравлюється 1,5 нм частинки. Розчинення частинок феритів пов'язане з порушенням стехіометрії хімічного складу. Дефіцит  $\sim 20\%$  Феруму та завищення вмісту Оксигену на відкритій поверхні кристалів, призводить до зміни обмінних взаємодій зв'язків  $\text{Fe-O-Fe}$  на поверхні та в прилеглих шарах. Це прогнозовано викликає трансформацію колінеарної магнітної структури фериту на “скошену”



магнітну структуру у приповерхневому шарі, відповідно впливає і на магнітні характеристики в цілому.

Для дослідження параметра результуючої міжчастинкової магнітної взаємодії у системі частинок барій гексафериту (ХНУ ім. В.Н. Каразіна під керівництвом проф. Ольховік Л.П.) було застосовано відому методику Хенкеля-Келлі, яка заснована на вимірюванні двох головних кривих залишкової намагніченості в залежності від величини зовнішнього магнітного поля (рис. 16).

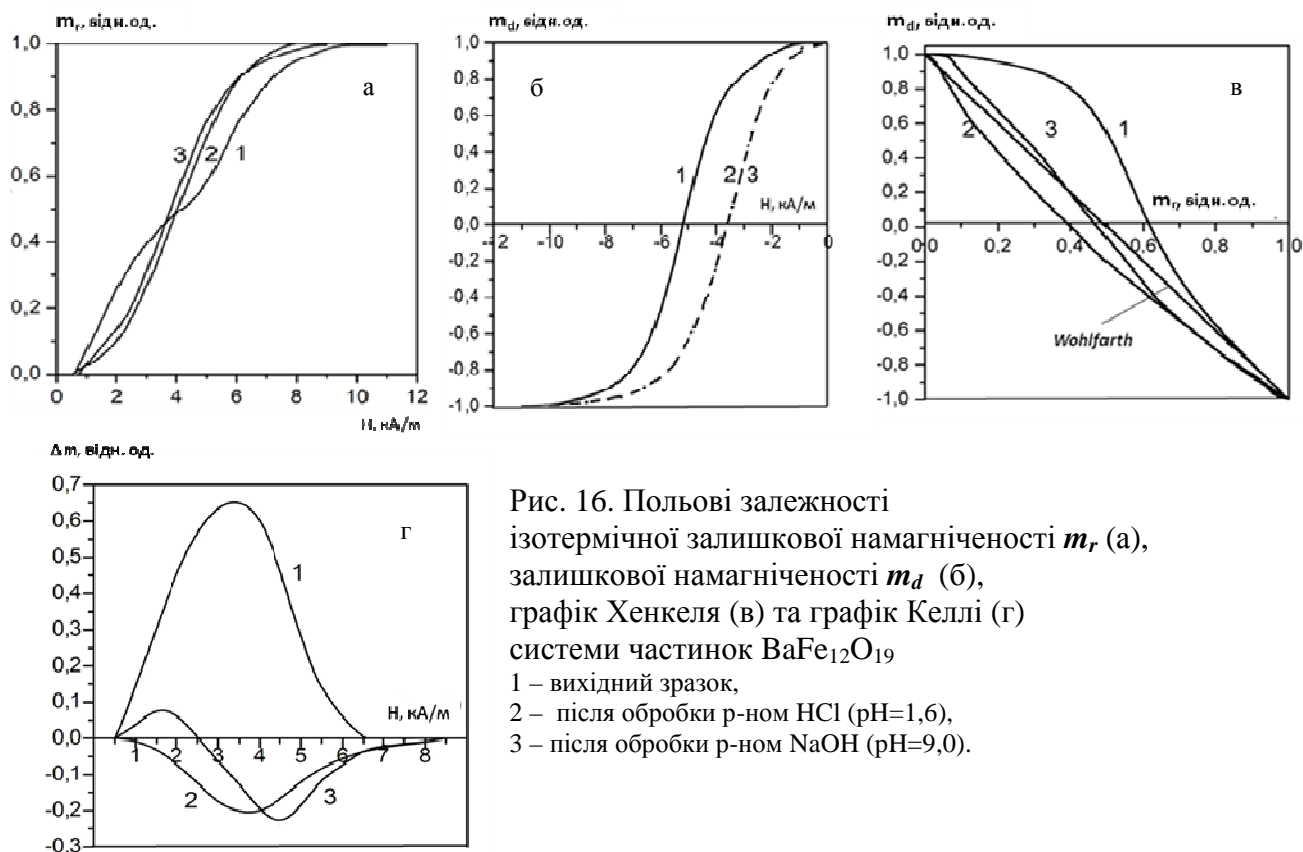
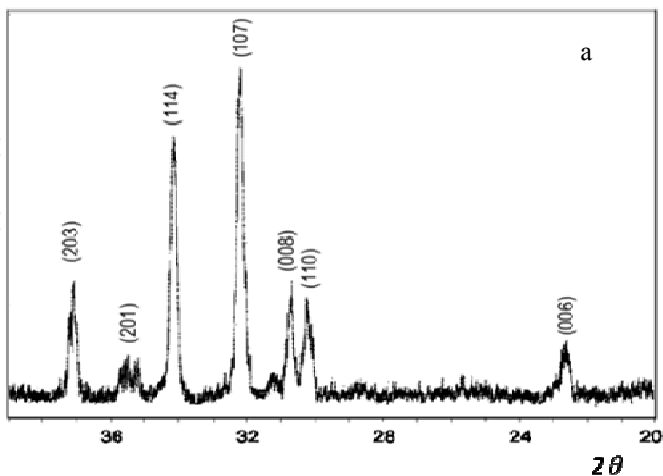


Рис. 16. Польові залежності ізотермічної залишкової намагніченості  $m_r$  (а), залишкової намагніченості  $m_d$  (б), графік Хенкеля (в) та графік Келлі (г) системи частинок BaFe<sub>12</sub>O<sub>19</sub>  
 1 – вихідний зразок,  
 2 – після обробки р-ном HCl (рН=1,6),  
 3 – після обробки р-ном NaOH (рН=9,0).

Вперше виявлено зменшення максимальної міри міжчастинкової магнітної взаємодії  $\Delta m$  (майже у 3 рази) під впливом кислого (рН=1,6) та лужного (рН=9) середовищ, збільшення початкової магнітної сприйнятливості у 1,5 рази під впливом агресивного кислого середовища, яке відповідає рН травних соків шлунку, що свідчить про покращену функціональну здатність лікарського засобу з магнітними наночастинками за умов використання її як магнітокерovanого рентгеноконтрастного засобу з частинками барій гексафериту (розробка якого описана у четвертому підрозділі).

При порівнянні одержаної дифрактограми зразку, обробленого розчином кислоти з дифрактограмою вихідного зразку барій гексафериту (рис. 17), зазначається незмінність фазового складу та структурних параметрів зразку після обробки.

I, відн. од.



I, відн. од.

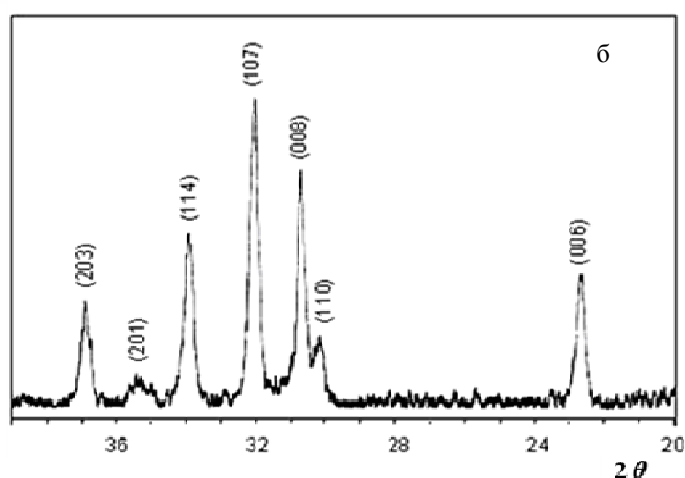


Рис. 17. Фрагменти дифрактограм частинок  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$   
 а – вихідний зразок,  
 б – зразок після обробки р-ном  $\text{HCl}$  ( $\text{pH}=1,6$ ).

За дифрактограмами зразок атестується як однофазний з відповідністю до гексагональної сингонії  $R\bar{6}_3/mmc$ , за міжнародною системою ASTM. Констатується збільшення інтенсивності ліній відносно до дифрактограми вихідного зразку (рис. 17а) від базисних плоскостей (006), (008) частинок на рис. 17б. Для системи попередньо розмагнічених частинок, зазначений ефект (збільшення інтенсивності), свідчить про виникнення здатності частинок до утворення текстури, що, напевно, є наслідком їх обробки розчином кислоти.

Зафіксовано збільшення початкової магнітної сприйнятливості для частинок барій гексафериту після обробки розчином кислоти майже у 1,5 рази по відношенню до величини вихідного зразка. Цей ефект може бути пояснений стравлюванням приповерхневого структурно-дефектного шару з наближенням магнітних параметрів до параметрів внутрішніх шарів структури частинок (параметрів монокристалічного зразку). Оскільки початкова магнітна сприйнятливості характеризує властивість матеріалу до намагнічування у магнітному полі ( $H \ll H_a$ ), встановлений зріст цього параметра дозволяє прогнозувати покращену функціональну здатність лікарської форми з магнітними наночастинками.

**«Визначенню умов створення стабільної магнітної рідини для фармацевтичного використання та оцінка стану приповерхневого шару магнітних наночастинок»** присвячений розділі 6. Встановлені умови одержання стабільних дисперсних систем, які за своїм складом та функціональними характеристиками можуть бути використані у складі лікарських препаратів з магнітними властивостями – частинки магнетиту у різних за структурно-реологічними властивостями дисперсійних середовищах (вода та сплав поліетиленоксидів). Для розроблених систем проведено оцінку зв'язку “адсорбент – адсорбат” між частинками магнітної фази та молекулами стабілізатору.

Досліджено зразки суспензій синтезованих частинок магнетиту на водній основі, в яких як стабілізатор використовували натрій олеат, водний розчин хлоридної кислоти та водний розчин пектину. Було встановлено досить високі значення електрокінетичних  $\xi$ -потенціалів усіх дослідних систем. Додавання стабілізаторів призводило до збільшення потенціалу в середньому на 45% та константи седиментаційної стійкості на 60%. Найкращі показники мають суспензії з використанням розчину пектину.

Окремого розгляду, на наш погляд, заслуговує розробка дисперсної системи наночастинок магнетиту у пластично-пружнов'язкому середовищі (без застосування поверхневоактивних речовин), що може бути використана у складі м'яких лікарських форм як основа з магнітокерованими властивостями.

Введення магнітного компоненту до складу мазі розширює можливості місцевого лікування, призводить до появи нових прийомів застосування мазевих композицій з використанням дії зовнішнього магнітного поля.

Враховуючи позитивний досвід використання поліетиленоксидів у складі фармацевтичних препаратів, було розроблено алгоритм одержання дисперсної системи частинок магнетиту у поліетиленоксиді з застосуванням ефекту Ребіндера П.О. та правила Дерягіна Б.В. Одержана мазеподібна композиція вже при 29°C перетворюється на густу рідину і може бути скерована та утримана зовнішнім магнітним полем, при цьому не розшаровується і поводить себе як єдина крапля. Встановлено, що розроблена дисперсна система ПЕО/магнетит відповідає умовам седиментаційної стійкості: мала швидкість осідання магнітної фази ( $2,15 \cdot 10^{-9}$  см/с) та високі значення міри кінетичної седиментаційної стійкості ( $4,5 \cdot 10^5$ ), які обумовлені високими значеннями структурно-реологічних показників дисперсійного середовища та високодисперсним розміром магнітної фази. Це дозволяє одержати стійку систему без застосування стабілізаторів, використовуючи структурно-механічний фактор стійкості.

При дослідженні фундаментальних магнітних властивостей наночастинок, важливим є питання поверхневого магнетизму. Враховуючи, що частинки є тривимірними об'єктами, атоми поверхні, у залежності від розміру частинки, здатні займати до 20% об'єму. Сюди відносять не тільки вклад відкритої поверхні, а й структурні та морфологічні дефекти (загострені, багатоатомні виступи). Згідно

постулатів “оболонкової моделі” слід розрізняти такі параметри розміру частинки як загальний діаметр твердої частинки  $d$  (ядро частинки з намагніченістю монокристалічного аналогу) та товщина приповерхневого структурно-дефектного шару  $\delta$ , який було визначено як “магнітомертвий”, або намагніченість якого значно менша. Товщина приповерхневого шару є функцією багатьох параметрів. Вирішальну роль у цьому питанні відводиться методу та умовам синтезу частинок.

Встановлено, що метод хімічної конденсації дозволяє одержувати частинки нанометрового діапазону з задовільними параметрами кристалографічної структури. Товщина приповерхневого шару синтезованих частинок магнетиту становить  $\delta \sim 0,84$  нм, що у два рази менше ніж для частинок феритів, одержаних механохімічним методом синтезу.

Для встановлення характеру адсорбційної взаємодії молекул стабілізатору з магнетитом були проведені ІЧ-спектроскопічні дослідження. За співвідношенням характеристичних смуг експериментальних зразків у порівнянні до смуг вихідних речовин встановлено, що при стабілізації магнетиту натрій олеатом відбувається часткове заміщення ОН-груп карбоксилат-іонами з утворенням зв'язку Fe–O. Адсорбція натрій олеату на поверхні магнітної фази супроводжується полімеризацією молекул.

При аналізі одержаного ІЧ-спектру експериментального зразку ПЕО/магнетит, хімічної взаємодії між молекулами поліетиленоксиду та поверхнею магнетиту з залучанням зв'язків Fe–O не виявлено. Можливо, що з поверхнею магнетиту якщо і йде хімічна взаємодія, це реалізується за рахунок кінцевих груп поліетиленоксиду з утворенням водневих зв'язків.

Хімічна взаємодія з молекулами стабілізатору атомів поверхні магнітних частинок, призводить до зменшення “магнітного розміру” частинки. До того ж надмірна локальна концентрація молекул стабілізатора на поверхні частинки утворює щільний парамагнітний шар.

Таким чином, з одного боку необхідність присутності поверхнево-активних речовин обумовлена перешкоджанням агрегації частинок у середовищі з невисокими показниками структурно-механічного опору (такому як вода), з іншого, використання стабілізатору (олеїнової кислоти та її солей) призводить до зниження магнітних властивостей такої системи, що треба враховувати.

**Розділ 7 «Доведення ефективності використання магнітних наночастинок у складі лікарських препаратів з магнітними властивостями»** містить дані з розробки фармацевтичних засобів з магнітними властивостями.

Використання магнітокерованих засобів суттєво розширює можливості місцевого консервативного лікування, яке в багатьох випадках є найбільш оптимальним та раціональним, призводить до появи нових прийомів застосування мазевих композицій з використанням дії зовнішнього магнітного поля.

Дослідження з розробки магнітних фармацевтичних засобів проводили у співавторстві з проф. Дмитрієвським Д.І. (НФаУ) на кафедрі оториноларінгології ХДМУ під керівництвом проф. Журавльов А.С.

З метою визначення складу оптимальної основи засобу, були досліджені варіанти композицій синтезованих частинок магнетиту з різними компонентами основи: сплав поліетиленоксидів 400 та 1500 у співвідношенні 9:1 (варіанти I-V), 4:1 (варіанти VI-VII), препарат “Люголь” (варіант VIII) та суміш обліпихової олії з олеїною кислотою (варіант IX). Наявність магнетиту забезпечує магнітні властивості – зразки основи мазі мають здатність рухатися за зовнішнім магнітом та фіксуватися за його допомогою. Для усіх варіантів було визначено густину та величину намагніченості насичування (табл. 5).

Було визначено оптимальний склад магнітокерованого засобу на основі сплаву поліетиленоксидів з магнетитом (варіанти II-IV). При зменшенні кількості магнетиту знижується здатність магнітного засобу фіксуватися та утримуватися магнітом. Збільшення кількості магнетиту суттєво не впливає на магнітні властивості засобу, проте призводить до різкого збільшення в'язкості композиції, що негативно впливає на її рухомість.

Таблиця 5.

#### Фізико-хімічні характеристики зразків різного складу

Дослідна величина	Варіанти складу зразків								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Масова частка магнетиту, %	20	25	30	35	40	25	30	10	50
Об'ємна концентрація магнетиту, %	5,35	6,68	8,08	9,43	10,81	6,35	7,87	2,44	12,5
Густина зразку, г/см <sup>3</sup>	1,281	1,320	1,356	1,402	1,432	1,331	1,378	1,271	1,306
Намагніченість насичення (I), кА/м	18,19	23,12	27,5	32,1	36,7	21,6	26,75	8,3	42,2

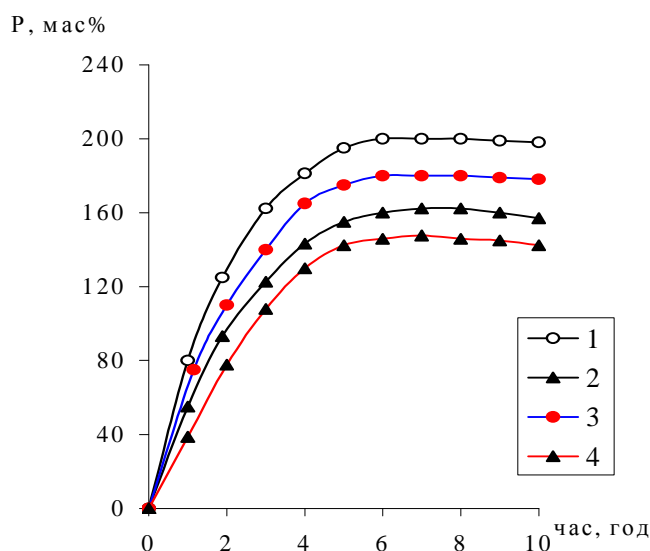


Рис. 18. Осмотична активність зразків (сплав ПЕО 400 та 1500 (9:1)) з різним вмістом частинок магнетиту 1 – магнетиту 0%; 2, 3, 4 – магнетиту 40%, 30%, 50%.

Розроблено засіб мазеподібної консистенції з частинками магнетиту (25,0 – 35,0 мас.%) на основі сплаву поліетиленоксидів 400 та 1500 (9:1), який може бути використаний у складі м'якої лікарської форми як магнітокерowana основа. Присутність магнетиту знижує осмотичну активність поліетиленоксидної основи (рис. 18) пропорційно його вмісту, магнітне поле з індукцією до 100 мТл не впливає на осмотичні характеристики.

При температурі 300 К петля гістерезису магнітної основи (рис. 19) досягає насичування у магнітному полі до 500 кА/м, спостерігається майже безгістерезисний характер петлі.

При низьких температурах ( $T = 77$  К – “азотна” температура) поведінка магнітної основи значно змінюється. Насичуваність досягається у полях до 3 кА/м, величина коерцитивної сили становить майже 100 кА/м, що навело на ідею створення магнітокерovanого теплопровідного засобу для кріотерапії (сплав поліетиленоксидів 400 та 1500 (9:1) з частинками магнетиту 30-50%).

Особливості поведінки магнітної основи у магнітному полі пов'язані з можливістю структуроутворення магнітних частинок під дією магнітного поля. Частинки магнетиту орієнтуються вздовж силових ліній наведеного поля та утворюють ланцюжки контакту одна з одною, тому теплопровідність засобу збільшується у декілька разів аж до значень теплопровідності магнетиту.

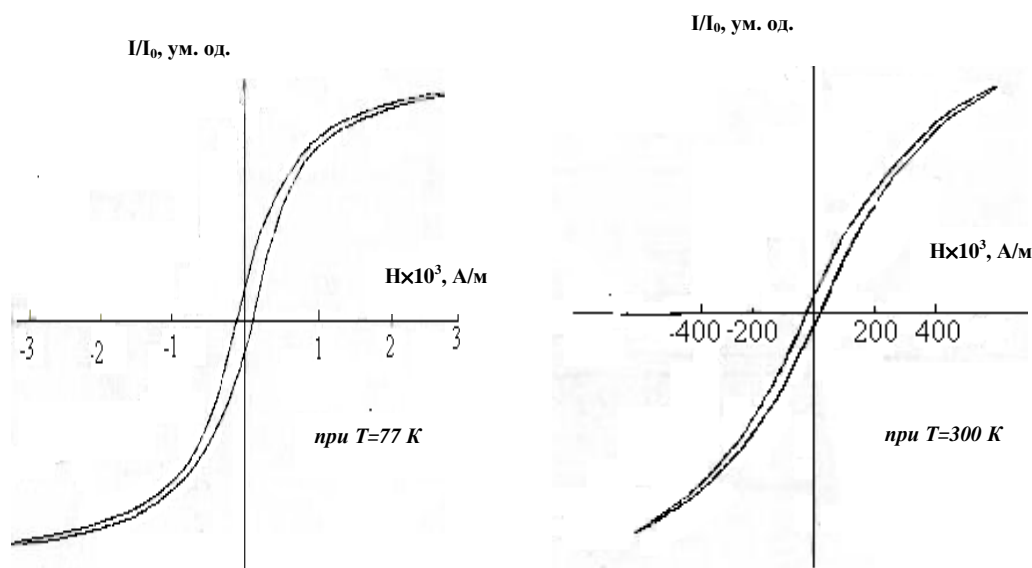


Рис. 19. Петлі гістерезису магнітної основи (30%  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /сплав ПЕО).

Використання магнітокерovanого засобу з його нанесенням та фіксуванням за допомогою зовнішнього магніту на зоні патології дає змогу проводити ефективно кріогенне лікування та деструкцію патологічних осередків, забезпечує надійну адгезію та щільний контакт кріоаплікатора з поверхнею тканини, дозволяє збільшити глибину кріогенної дії та величину кріодеструкції, збільшує ефективність кріотерапії щільних ороговілих тканин (пат. України № 92223).

Для місцевого лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів розроблена магнітна мазь з діоксидином (1%), метилурацилом (4%) та тримекаїном (3%) на основі сплаву поліетиленоксидів 400 та 1500 (9:1) з наночастинками магнетиту (пат. України №92224). Розроблений засіб має немагнітний аналог – мазь “Діоксиколь”. Присутність частинок магнетиту надає засобу магнітокерованих властивостей – здатності рухатися за зовнішнім магнітом та фіксуватися за його допомогою, що відкриває нові інноваційні прийоми місцевого лікування.

Для здійснення контролю якості, а також визначення умов зберігання та терміну придатності запропонованого лікарського засобу необхідно було розробити об’єктивні методики аналізу. Використання методів окисно-відновного титрування для визначення діючих компонентів мазі (за ТФС “мазь Діоксиколь”) виявилось неможливим з-за присутності відновника Fe(II) у структурі магнетиту. Були розроблені методики кількісного визначення діючих речовин мазі з урахуванням наявності магнетитового компоненту з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії (рис. 20). Метод використовує сучасне обладнання, відрізняється високою селективністю та відтворюваністю, дозволяє одночасно визначити усі діючі речовини якісно та кількісно.

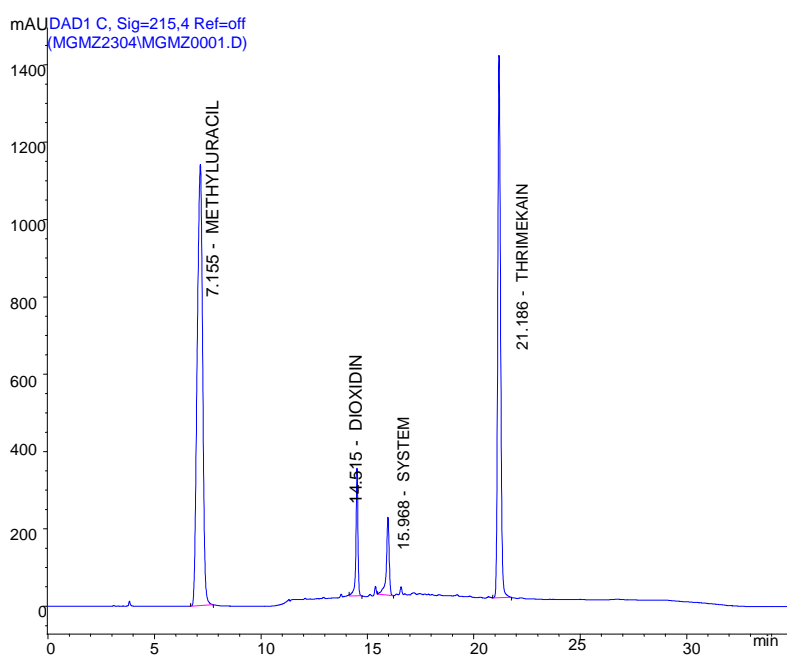


Рис. 20. Хроматограма випробовуваного розчину магнітної мазі з діоксидином, метилурацилом та тримекаїном.

За результатами аналізу хроматограм випробовуваного розчину та розчину порівняння встановлено, що час утримування піків діоксидину, метилурацилу та тримекаїну випробовуваного розчину магнітної мазі повністю співпадають з часом утримування піків розчину порівняння, що є якісною характеристикою речовин. При цьому високий ступінь розділення піків, який спостерігається на

хроматограмах, вказує на селективність та специфічність методики, відсутність інших зон затримки піків інформує про відсутність супутніх домішок у дослідному зразку мазі.

Для оцінки магнітокерованих властивостей розробленої магнітної мазі з частинками магнетиту встановлювали величину намагніченості насичення. Вивчаючи залежність намагніченості експериментального зразку від напруги зовнішнього магнітного поля, будують криві намагнічування (петлі магнітного гістерезису), визначають величину магнітного насичування (намагніченості насичування). За побудованими кривими намагнічування можна оцінювати величину об'ємної концентрації магнітного наповнювача у лікарському засобі, розподіл частинок магнітного наповнювача за розміром.

Експериментальне значення величини намагніченості насичення магнітної мазі становить 27,5 кА/м, що майже не відрізняється від теоретичного (27,8 кА/м). Маючи на увазі, що намагніченість мазі є функцією кількісного вмісту магнітного наповнювача та його природи, збіг значень теоретичної та експериментально визначеної величини намагніченості насичення магнітного засобу свідчить про збереження повного магнітного об'єму наночастинки та хімічну індиферентність частинок магнетиту до компонентів мазі.

Розроблено новий спосіб лікування запальних захворювань мигдаликів і глотки магнітокерованими мазями з застосуванням зовнішнього магнітного поля для утримування лікарського засобу з використанням фіксуєючої пов'язки (патент України № 93657).

У розробленому способі лікування передбачається нанесення безпосередньо на поверхню мигдаликів і глотки магнітокерованого лікарського препарату. Шляхом аплікації ззовні на шиї постійного магніту у зоні проекції мигдаликів, за рахунок сил магнітної взаємодії, здійснюється фіксація лікарського засобу з магнітними властивостями на зоні запалення. При цьому, використання постійного магніту при здійсненні способу не лише дозволяє утримувати лікарський засіб у необхідному місці у порожнині глотки, але й сприяє проникненню діючих речовин засобу в уражені тканини.

За результатами проведених клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень (міська клінічна лікарня № 4 м. Москви (РФ)) встановлено, що використання у терапії компенсованих форм хронічного тонзиліту магнітної мазі розробленим способом здійснює сумарний лікувальний ефект. При цьому відбувається заміщення патогенної флори на сапрофітну та відновлення нормального біоценозу глотки і небних мигдаликів.



## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення наукової проблеми, що полягає в опрацюванні способу синтезу наночастинок оксидних магнетиків з використанням метода хімічної конденсації для створення на їх основі інноваційних магнітокерованих фармацевтичних засобів, в розробці методів аналізу та контролю якості синтезованих високодисперсних магнітних матеріалів, вивченні фізико-хімічних і біологічних властивостей частинок, впровадженні нормативної документації на синтезовані наночастинок для їх використання у фармації.

1. Визначено можливості методу хімічної конденсації з точки зору його ефективності відносно синтезу наночастинок оксидних магнетиків різного хімічного складу та структурного типу.

Вперше запропоновано методологію синтезу частинок частковозаміщеного магнетиту типу  $Me_xFe_{3-x}O_4$  та обґрунтована доцільність введення катіону-замісника концентрацією 40% для забезпечення необхідних функціональних параметрів.

2. Проведено експериментальні дослідження специфічної токсичності синтезованих наночастинок магнетиту при нанесенні на шкіру. Встановлено відсутність токсичної, подразнюючої та сенсibiliзуючої дії. Частинок магнетиту класифікуються як відносно нешкідливі речовини ( $LD_{50} > 15000$  мг/кг). Підсумком проведених фізико-хімічних та біологічних досліджень розроблено нормативну документацію на частинки синтетичного магнетиту – базову модель оксидних магнетиків.

Технічні умови “ТУ У 24.1-02010936-006:2008 Магнетит синтетичний типу  $Fe_3O_4$ ” для застосування в фармацевтичній та косметичній промисловості зареєстровані Державним підприємством “Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації” 31.03.2008 року.

3. Вперше проведено комплексне дослідження зміни функціональних параметрів систем наночастинок в умовах агресивних середовищ шлунково-кишкового тракту, які дозволяють передбачити магнітну поведінку лікарської форми внутрішнього застосування та оцінити її здатність до магнітокерованості.

Встановлено, що вплив агресивного кислого середовища шлунку призводить до стравлення частки структурно-дефектного приповерхневого шару частинок та не викликає змін фізико-хімічного стану їх об'ємної частки. Розчинення є функцією розміру частинок та типу кристалічної ґратки феритів і пов'язане з порушенням стехіометрії структурного складу та обмінних взаємодій зв'язків Fe-O-Fe на поверхні та в прилеглих шарах.

4. Вперше зафіксовано збільшення початкової магнітної сприйнятливості магнітних частинок у 1,5 рази під впливом агресивного

кислотного середовища, яке відповідає рН травних соків шлунку, зменшення майже у тричі параметра міжчастинкової магнітної взаємодії під впливом кислого (рН=1,6) та лужного (рН=9) середовищ. Це дозволяє прогнозувати покращену функціональну здатність (магнітокерованість) індивідуальних магнітних частинок і лікарської форми на їх основі за умов використання її у зазначених середовищах.

5. Підтверджено вплив технології одержання магнітних наночастинок на магнітний стан поверхні та приповерхневого структурно-деформованого шару малих магнітних частинок. Встановлено, що підібрані умови синтезу магнітних наночастинок методом хімічної конденсації, дозволяють одержувати частинки нанометрового діапазону з задовільними параметрами кристалографічної структури – 27% об'єму частинки відповідає структурно-дефектному приповерхневому шару, що у два рази менше ніж для частинок феритів, одержаних механохімічним методом синтезу. Доведено необхідність оцінки стану поверхні та приповерхневого шару частинок феритів при їх використанні у складі лікарських засобів.

6. Визначено умови одержання стабільних дисперсних систем з частинками магнетиту у різних за структурно-реологічними властивостями дисперсійних середовищах (вода та сплав поліетиленоксидів), які за своїм складом та функціональними характеристиками можуть бути використані у складі лікарських препаратів з магнітними властивостями. При оцінці зв'язку “адсорбент – адсорбат” між частинками магнітної фази та молекулами стабілізатору (натрій олеат) встановлено часткове заміщення ОН-груп на поверхні магнетиту карбоксилат-іонами з утворенням зв'язку Fe–O.

7. Обґрунтовано склад засобу мазеподібної консистенції з магнетитом на основі сплаву поліетиленоксидів 400 та 1500, який за своїми функціональними властивостями може бути використаний самостійно (наприклад як теплопровідне середовище в кріотерапії) та як магнітокерована основа у складі м'яких лікарських форм.

Підтверджено, що розроблений засіб м'якої консистенції має високу теплопровідність (0,3549 Вт/мК) та високі значення намагніченості (29,75 кА/м), здатний легко наноситися, фіксуватися і утримуватися на будь-якій поверхні зовнішнім магнітним полем, може глибоко проникати в патологічну тканину, за рахунок заповнення дрібних тріщин, пустот, каналів та різних порожнин.

8. Вперше для місцевого лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів розроблена магнітна мазь з діоксидином, метилурацилом та тримекаїном на поліетиленоксидній основі з наночастинками магнетиту, яка може бути нанесена на зону запалення та зафіксована магнітом, для здійснення терапевтичної дії. Для стандартизації та оцінки якості розробленої магнітної мазі розроблена методика якісного та кількісного визначення діючих речовин з використанням високоефективної рідинної хроматографії та обґрунтовано вибір

методики контролю магнітних характеристик мазі за дослідженням її намагнічуваності.

9. Вперше розроблено спосіб лікування запальних захворювань мигдаликів і глотки магнітокерованими мазями з застосуванням постійного магніту для утримування лікарського засобу з використанням фіксуючої пов'язки. Ефективність використання магнітної мазі розробленим способом доведено у терапії компенсованих форм хронічного тонзиліту.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вивчення місцевоподразнювальної та сенсibiliзувальної дії крему “Магнетит” / Л. В. Яковлева, О. Б. Леницька, Є. Я. Левітін, І. О. Ведерникова // Запорозький мед. журн. – 2006. – № 6 (39). – С. 123–125. *(Особистий внесок - синтез об'єктів дослідження, узагальнення результатів визначення специфічної токсичності частинок, написання статті).*

2. Изучение структуры и температурных превращений синтезированных частиц магнетита / Е. Я. Левитин, И. А. Ведерникова, Т. А. Оноприенко, И. В. Цихановская // Фармаком. – 2007. – № 1. – С. 61–63. *(Особистий внесок - постановка задачі, синтез об'єктів дослідження, проведення експериментальної частини, узагальнення результатів, написання статті).*

3. Вивчення гострої та хронічної токсичності крему “Магнетит” при нашкірному нанесенні на щурах / Л. В. Яковлева, О. Б. Леницька, Є. Я. Левітін, І. О. Ведерникова // Запорозький мед. журн. – 2007. – № 2 (41). – С. 157–160. *(Особистий внесок - синтез об'єктів дослідження, узагальнення результатів визначення специфічної токсичності частинок, написання статті).*

4. Стандартизація барій фериту медичного призначення / Є. Я. Левітін, Т. О. Оноприєнко, А. О. Коваль, І. О. Ведерникова, О. В. Антоненко // Запорозький мед. журн. – 2007. – № 6 (45). – С. 83–87. *(Особистий внесок - розробка стратегії експерименту, узагальнення результатів, участь у написанні статті).*

5. Біохімічне обґрунтування застосування магнітних мазей у лікуванні опікових інфекцій, ускладнених синьогнійною паличкою / В. В. Мінухін, Л. В. Гончарова, Є. Я. Левітін, І. О. Ведерникова // Запорозький мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 89–91. *(Особистий внесок - постановка задачі, синтез об'єктів дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

6. Ведерникова І. О. Розробка складу магнітного засобу для лікування запалень глотки та мигдаликів / І. О. Ведерникова, Д. І. Дмитрієвський, Є. Я. Левітін // Вісник фармації. – 2009. – № 3 (59). – С. 38–40. *(Особистий внесок - синтез об'єктів дослідження, проведення експериментальної частини, узагальнення результатів, написання статті).*

7. Ведерникова І. О. Застосування методу вискоефективної рідинної

хроматографії для аналізу магнітного лікарського препарату у формі мазі з магнетитом / І. О. Ведерникова // Медична хімія. – 2010. – № 2. – С. 61–63.

8. Ведерникова І. О. Синтетичний магнетит для використання у фармації / І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 98–102. *(Особистий внесок - постановка задачі, синтез об'єктів дослідження, проведення експериментальної частини, узагальнення результатів, написання статті).*

9. 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. *(Особистий внесок - визначення напрямку і тактики проведення експерименту, синтетичні та фізико-хімічні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

10. Концепція створення рентгеноконтрастних засобів нового покоління / Є. Я. Левітін, О. І. Панасенко, А. О. Коваль, І. О. Ведерникова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 48–51. *(Особистий внесок - участь у проведенні синтетичних та фізико-хімічних досліджень, узагальненні результатів та написанні статті).*

11. Ведерникова І. О. Використання методу хімічної конденсації для синтезу частинок феритів – об'єктів магнітної нанофармації / І. О. Ведерникова // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 6. – С. 14–16.

12. Ведерникова І. О. Дослідження фізичних властивостей мазі з наночастинками магнетиту / І. О. Ведерникова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – 2011. – Вип. 5 (107). – С. 313–319.

13. Ведерникова І. О. Синтез наночастинок цинк ферум (II) феритів для фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями / І. О. Ведерникова, А. О. Коваль, А. В. Дедусенко // Фармац. журн. – 2011. – № 4. – С. 78–82. *(Особистий внесок - постановка задачі досліджень, виконання розрахунків, аналіз та узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

14. Ведерникова І. О. Аспекти розвитку магнітної нанофармації / І. О. Ведерникова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – 2011. – Вип. 6 (108). – С. 287–296.

15. Ведерникова І. О. Дослідження намагніченості та розміру наночастинок цинкзаміщеного магнетиту / І. О. Ведерникова, А. О. Коваль, А. В. Фаталієва // Фармаком. – 2011. – № 4. – С. 27–30. *(Особистий внесок - постановка задачі досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті).*

16. Ведерникова І. О. Дослідження кінетики розчинності феритових наночастинок у кислому середовищі / І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін, А. О. Коваль // Вісник фармації. – 2012. – № 1 (69). – С. 47–50. *(Особистий внесок - визначення напрямку і тактики проведення експерименту, виконання розрахунків, аналіз та узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

17. Ведерникова І. О. Дослідження впливу середовища на параметр міжчас-

тинкової магнітної взаємодії / І. О. Ведерникова, Л. П. Ольховик, А. О. Коваль // Запорозький мед. журн. – 2012. – № 2(71). – С. 96–99. (*Особистий внесок - постановка задачі, розробка стратегії експерименту, узагальнення та інтерпретація результатів досліджень, написання статті*).

18. Ведерникова І. О. Вплив середовища на фізико-хімічний стан поверхні магнітних наночастинок / І. О. Ведерникова, Л. П. Ольховик, А. О. Коваль // Фармац. журн. – 2012. – № 1. – С. 59–62. (*Особистий внесок - постановка задачі, розробка стратегії експерименту, узагальнення та інтерпретація результатів досліджень, написання статті*).

19. Ведерникова І. О. Дослідження структури та складу наночастинок цинкзаміщеного магнетиту / І. О. Ведерникова, А. О. Коваль, А. В. Фаталієва // Фармац. часопис. – 2012. – № 2. – С. 76–80. (*Особистий внесок - постановка задачі досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті*).

20. Physical and technological principles of creating biocompatible superparamagnetic particles / Ye. Levitin, A. Koval, I. Vedernikova, L. Ol'khovik, M. Tkachenko // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2011. – Vol. 68, № 4. – P. 549–553. (*Особистий внесок - синтез об'єктів досліджень, узагальнення та інтерпретація одержаних результатів, написання статті*).

21. Исследование электроповерхностных свойств магнетитовых дисперсных систем на водной основе / Е. Я. Левитин, И. А. Ведерникова, А. В. Александров, И. В. Цихановская, И. В. Довгопол, О. В. Антоненко // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2007. – № 3/4. – С. 16–18. (*Особистий внесок - синтез об'єктів досліджень, проведення експериментальної частини, обговорення одержаних результатів, написання статті*).

22. Магнитные жидкости: исследование седиментационной и агрегативной устойчивости / Е. Я. Левитин, И. А. Ведерникова, А. В. Александров, И. В. Цихановская, И. В. Довгопол, Т. Д. Панаева // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2007. – № 3/4. – С. 22–26. (*Особистий внесок - синтез об'єктів досліджень (частинок магнетиту), розробка та одержання магнітних рідин на водній основі, обговорення результатів дослідження стабільності, написання статті*).

23. Нанохімічна технологія магнетиту / М. Г. Люха, З. В. Барсова, І. О. Ведерникова, В. П. Тимофеева, І. В. Цихановська // Хімічна промисловість України. – № 5. – 2009. – С. 37–41. (*Особистий внесок - синтез об'єктів досліджень, проведення розрахунків, обговорення результатів, написання статті*).

24. Одарюк И. А. Клинико-микробиологические критерии эффективности лечения компенсированных форм хронического тонзиллита магнитоуправляемой мазью / И. А. Одарюк, И. А. Ведерникова // Вестник РГМУ. – 2010. – № 2. – С. 70–71. (*Особистий внесок - синтез об'єктів досліджень, обговорення результатів дослідження, написання статті*).

25. Ведерникова И. А. Наночастицы ферритовых материалов – объект

магнитной нанофармации / И. А. Ведерникова, А. А. Коваль // Теоретические и практические аспекты современной медицины : сб. тр. – Новосибирск : Изд-во «Сибирская ассоциация консультантов», 2012. – С. 127–131. *(Особистий внесок - проведення експериментальної частини, аналіз результатів, написання статті).*

26. Патент на винахід 90577 Україна, МПК (2009) А61К 49/04 Магнітокерований рентгеноконтрастний засіб / Левітін Є. Я., Коваль А. О., Онопрієнко Т. О., Ведерникова І. О., Алтухов О. Л.; заявник та власник патенту НФаУ. – №а 2008 09837; заявл. 28.07.2008; опубл. 11.05.2010, Бюл. № 9. – 8с. *(Особистий внесок - синтетичні та фізико-хімічні дослідження, оформлення патенту).*

27. Патент на винахід 92224 Україна, МПК(2009) А61К 9/06, А61К 33/26, А61Р 11/04 (2006.01). Магнітна мазь для лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів / Левітін Є. Я., Дмитрієвський Д. І., Ведерникова І. О., Журавльов А. С., Яценко М. І., Одарюк І. О.; заявник та власник патенту НФаУ. – № а 2008 13778; заявл. 01.12.2008; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19. – 8с. *(Особистий внесок - синтетичні та фізико-хімічні дослідження, оформлення патенту).*

28. Патент на винахід 92223 Україна, МПК(2009) А61К 9/06, А61К 33/26, А61Р 43/00 (2006.01). Магнітокерований засіб для кріогенної терапії / Левітін Є. Я., Ведерникова І. О., Онопрієнко Т. О., Коваль А. О.; заявник та власник патенту НФаУ. – №а 2008 13774; заявл. 01.12. 2008; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19. – 6с. *(Особистий внесок - постановка задачі, синтетичні та фізико-хімічні дослідження, оформлення патенту).*

29. Патент на корисну модель 54284 Україна, МПК (2009) С01G 49/00. Спосіб отримання магнетиту / Ілюха М. Г., Барсова З. В., Цихановська І. В., Тимофеева В. П., Ведерникова І. О.; заявник та власник патенту УПА. – № u 2010 02474; заявл. 05.03.2010; опубл. 10.11.2010, Бюл. № 21. – 6с. *(Особистий внесок - синтетичні та фізико-хімічні дослідження, оформлення патенту).*

30. Патент на винахід 94268 Україна, МПК (2006) А61К 9/06, А61N 2/06, А61Р 11/04. Спосіб лікування запальних захворювань мигдаликів і глотки та фіксує пов'язка для його здійснення / Левітін Є. Я., Ведерникова І. О., Дмитрієвський Д. І., Журавльов А. С., Яценко М. І., Одарюк І. О. ; заявник та власник патенту НФаУ. – № а2009 00054; заявл. 05.01.2009; опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8. – 8 с. *(Особистий внесок – синтетичні та фізико-хімічні дослідження, оформлення патенту).*

31. Патент на корисну модель 65664 Україна, МПК А61 N 2/06, А61N 2/12. Нанонаповнювач цинк ферум (II) ферит для лікарських засобів з магнітокерованими властивостями / Ведерникова І. О., Левітін Є. Я., Коваль А. О., Сизова З. І., Фаталієва А. В.; заявник та власник патенту НФаУ. – № u 2011 06597; заявл. 26.05.11; опубл. 12.12.11, Бюл. №23. – 8 с. *(Особистий внесок - постановка задачі, синтетичні та фізико-хімічні дослідження, оформлення патенту).*

32. Проект технических условий на магнетит мелкодисперсный синтетический для медицинского использования / Е. Я. Левитин, Т. А. Оноприенко, И. А. Ведерникова, А. А. Коваль, И. В. Цихановская // Сб. научных трудов. 12-ой

Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям. – Иваново : ИГЭУ, 2006. – С. 296–299.

33. О создании устойчивых магнетитовых дисперсных систем для фармацевтической промышленности / Е. Я. Левитин, И. А. Ведерникова, И. В. Цихановская, И. В. Довгопол, Т. Д. Панаева // Наукова думка інформаційного віку – ‘2007 : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., 16-31 бер. 2007 р. – Дніпропетровськ, 2007. – Т. 3. – С. 20–22.

34.  $\xi$ -потенціал – критерій устойчивості суспензій ферромагнетиків для магнітних лікарських форм / Е. Я. Левитин, И. А. Ведерникова, А. В. Александров, И. В. Цихановская, О. В. Антоненко // Дни науки – 2007 : матеріали III Міжнарод. наук.-практ. конф., 1-15 апр. 2007 г. – Днепропетровск, 2007. – Т. 9. – С. 62–65.

35. Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей дрібнодисперсного фериту нікелю / Є. Я. Левітін, Т. О. Онопрієнко, А. О. Коваль, І. О. Ведерникова // Европейская наука XXI века – 2007 : матеріали II науч.-практ. конф., 16-31 мая 2007 г. – Днепропетровск, 2007. – Т. 9. – С. 66–68.

36. Створення магнітокерованої рідини для лікування хронічних тонзилітів / Є. Я. Левітін, І. О. Ведерникова, Т. О. Онопрієнко, А. О. Коваль, А. С. Журавлев, І. О. Одарюк // Сьогодні та майбутнє фармації : тез. доп. Всеукраїнського конгр., 16-19 квіт. 2008 р. – Харків, 2008. – С. 285.

37. О прогнозировании использования магнетита в питании / И. А. Ведерникова, А. В. Александров, И. В. Цихановская, И. В. Довгопол // Стратегічні напрямки розвитку підприємств харчових виробництв, ресторанного господарства і торгівлі : тез. доп. Міжнар. наук.-практ. конф., присв. 70-річчю з дня народж. д-ра. техн. наук, проф., чл.-кор. ВАСГНІЛ Беляєва М. І., 19 листоп. 2008 р. – Харків, 2008. – Ч. I. – С. 389–390.

38. Біохімічні показники окислювально-відновлювальних процесів у тварин з синьо гнійно-опіковою інфекцією, яких лікували антибактеріальними магнітними мазями / В. В. Мінухін, Л. В. Гончарова, Є. Я. Левітін, І. О. Ведерникова // Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми : матеріали наук.-практ. конф., 11-12 груд. 2008 р. – Харків, 2008. – С. 70–72.

39. Магнітні наночастки в сучасній фармації / І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін, Т. О. Онопрієнко, А. О. Коваль // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Української наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д.хім.н., проф. П. О. Петюніна (до 95-річчя з дня народж.), 26 лют. 2009 р. – Харків, 2009. – С. 95.

40. Heat conduction of magnetic mean / Tattis An., Dedusenko A. V., Vedernikova I. A., Koval A. A. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених, 23-24 квіт. 2009 р. – Харків, 2009. – С.186.

Крім наведених, матеріали дисертації відображені ще у 6 тезах доповідей.

### АНОТАЦІЯ

**Ведерникова І.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості наночастинок феритів для створення магнітних фармацевтичних засобів.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02. - фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2012.

Дисертаційна робота присвячена розвитку нового напрямку у фармації – використанню магнітних наночастинок у складі магнітних фармацевтичних засобів. Встановлено умови синтезу систем високодисперсних частинок оксидних магнетиків різного складу та структури методом хімічної конденсації, досліджено їх фізико-хімічні та біологічні властивості, розроблено та зареєстровано технічні умови на синтезовані частинки магнетиту – базову модель оксидних магнетиків. Проведено дослідження зміни фізико-хімічних властивостей наночастинок в умовах агресивних середовищ шлунково-кишкового тракту, які дозволяють передбачити магнітну поведінку лікарської форми внутрішнього застосування та оцінити її здатність до магнітокерованості. Розроблено склад ряду фармацевтичних засобів з частинками магнетиту: магнітна мазева основа, магнітне теплопровідне середовище для кріотерапії, магнітна мазь для місцевого лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів.

**Ключові слова:** наночастинок феритів, хімічна конденсація, намагніченість, магнітний фармацевтичний засіб.

### АННОТАЦИЯ

**Ведерникова И.А. Синтез, физико-химические и биологические свойства наночастиц ферритов для создания магнитных фармацевтических средств.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02. – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2012.

Диссертационная работа посвящена развитию нового направления в фармации – использование магнитных наночастиц в составе магнитных фармацевтических средств.

С целью установления условий синтеза магнитных наночастиц для фармацевтических препаратов, проведены комплексные исследования возможностей метода химической конденсации как метода синтеза наночастиц оксидных магнетиков различного состава и структурного типа.

Используя структуру магнетита  $\text{Fe}^{2+}\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_4$  как базовую, замещение катиона железа (II) другим двухвалентным катионом металла (Me) приводит к получению полностью  $\text{Me}^{2+}\text{Fe}_2\text{O}_4$  или частичнозамещенного  $\text{Me}_x^{2+}\text{Fe}_{1-x}^{2+}\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_4$  магнетита. Было установлено, что полная замена ионов  $\text{Fe}^{2+}$  приводит к замедлению старения



осадка и необходимости его прокаливания ( $400-800^{\circ}\text{C}$ ) для завершения процесса ферритизации (формирование определенной кристаллической решетки и магнитных свойств), что приводит к значительному увеличению размера частиц ( $400-500$  нм). Частичная замена катионов железа (II), позволяет проводить реакцию синтез магнитных частиц в одну стадию без высокотемпературной ферритизации. Частицы, синтезированные по такой схеме, имеют размер до  $20 - 30$  нм. При изучении функциональных параметров синтезированных ферритов типа  $\text{Me}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ , был установлен экстремальный характер зависимости содержания катиона-заместителя в структуре ферритов от его свойств с максимумом для  $x = 0,4$ . Для синтезированных структур ферритов подтверждено их строение и определены основные физические свойства, отобраны потенциальные объекты для дальнейших исследований.

В результате проведенных исследований была установлена универсальная методология синтеза частично замещенных частиц магнетита типа  $\text{Me}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ , обоснована целесообразность введения катиона-заместителя концентрацией 40% для получения эффективных изменений функциональных свойств синтезированных структур.

Подобранные условия синтеза магнитных наночастиц методом химической конденсации позволяют получить частицы нанометрового диапазона с удовлетворительными параметрами кристаллографической структуры – толщина структурно-дефектного приповерхностного слоя составляет около  $0,84$  нм, что в два раза меньше чем для частиц ферритов, полученных механохимическим методом синтеза.

В работе выполнены физико-химические и биологические исследования частиц магнетита, на основании которых разработаны технические условия на наночастицы магнетита (базовая модель оксидных магнетиков) для фармацевтической и косметологической промышленности. В технические условия были включены основные показатели качества частиц магнетита – качественный и количественный состав, размер, намагниченность насыщения, токсико-гигиенические и микробиологические показатели. ТУ У 24.1-02010936-006:2008 зарегистрированы государственным предприятием “Харьковский региональный научно-производственный центр стандартизации, метрологии и сертификации”.

Экспериментально изучены изменения функциональных параметров систем магнитных наночастиц, которые происходят под воздействием агрессивных сред желудочно-кишечного тракта. Воздействие агрессивной кислой среды желудка приводит к стравливанию части структурно-дефектного приповерхностного слоя частиц и не вызывает изменений физико-химического состояния их объемной части. Растворение является функцией размера частиц и типа кристаллической решетки ферритов и связано с нарушением стехиометрии структурного состава и обменных взаимодействий связей Fe-O-Fe на поверхности и в прилегающих слоях частицы.

Установлены условия получения стабильных дисперсных систем частиц магнетита в различных по структурно-реологическим свойствам дисперсионных средах (вода и сплав полиэтиленоксидов), которые по своему составу и функциональным характеристикам могут быть использованы в составе лекарственных препаратов с магнитными свойствами. Для разработанных систем проведена оценка связи "адсорбент - адсорбат" между частицами магнитной фазы и молекулами стабилизатора с помощью метода ИК-спектроскопии.

Разработан состав ряда фармацевтических средств с частицами магнетита: магнитная мазевая основа, магнитное теплопроводящее средство для криотерапии, магнитная мазь для местного лечения воспалительных заболеваний глотки и миндалин. Разработан способ лечения воспалительных заболеваний миндалин и глотки магнитоуправляемых мазями с применением внешнего магнитного поля для удерживания лекарственного средства. Эффективность использования магнитной мази разработанным способом доказана в терапии компенсированных форм хронического тонзиллита.

**Ключевые слова:** наночастицы ферритов, химическая конденсация, намагниченность, магнитное фармацевтическое средство.

#### ANNOTATION

**Vedernikova I.O. Synthesis, physicochemical and biological properties of the nanoparticles of ferrites for the development of magnetic pharmaceutical preparations.** – Manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences, speciality 15.00.02. – pharmaceutical chemistry and farmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2012.

The thesis is devoted to the development of new direction in pharmacy - the usage of magnetic nanoparticles in the magnetic pharmaceutical preparations. The conditions of synthesis of superfine particles of oxide magnetic materials of different composition and structure of the method of chemical condensation were developed, their physicochemical and biological properties were investigated, the technical specifications on the synthesized magnetite particles - the base model of oxide ferrites were developed and registered. The changes in physicochemical properties of nanoparticles in aggressive environments of the gastrointestinal tract have been determined, which can predict the magnetic behavior of the dosage form internal use and to assess its ability of magnetic drug targeting. The composition of the pharmaceutical remedies with particles of magnetite have been proposed: magnetic ointment base, magnetic conductive environment for cryotherapy, magnetic ointment for topical treatment of inflammatory diseases of the throat and tonsils.

**Key words:** ferrites nanoparticles, chemical condensation, magnetization, magnetic pharmaceutical remedy.