

*Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

1(25)/2013

*Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- ♦ Синтез біологічно активних сполук
- ♦ Фітохімічні дослідження
- ♦ Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- ♦ Аналіз лікарських препаратів
- ♦ Інформаційні та інноваційні технології в фармації
- ♦ Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- ♦ Організація роботи аптечних підприємств
- ♦ Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств
- ♦ Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- ♦ Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- ♦ Фармакоекономіка
- ♦ Нутриціологія
- ♦ Фармацевтичне законодавство
- ♦ Ветеринарна фармація
- ♦ Фармацевтична освіта
- ♦ Історія фармації
- ♦ Хроніка подій
- ♦ Обмін досвідом

- ♦ Synthesis of biologically active compounds
- ♦ Phytochemical researches
- ♦ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ♦ Analysis of drugs
- ♦ Informational and innovational technologies in pharmacy
- ♦ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ♦ Organization of pharmaceutical structures' work
- ♦ Economics of pharmaceutical structures
- ♦ Pharmacological researches of biologically active substances
- ♦ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ♦ Pharmacoeconomics
- ♦ Nutritiology
- ♦ Pharmaceutical legislation
- ♦ Veterinary pharmacy
- ♦ Pharmaceutical education
- ♦ History of pharmacy
- ♦ Chronics of events
- ♦ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
Зареєстровано Міністерством юстиції України
Серія КВ №13308–2192 П
Certificate of State Registration of printed mass media
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine
Series KB №13308–2192 P
Журнал “Фармацевтичний часопис” затверджений постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р. №1-05/5 (фармацевтичні науки)
Засновники Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601

Адреса редакції:

Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

Editorial office address:

Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 10 від 12 лютого 2013 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 8 від 25 березня 2013 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Фармацевтичний часопис» посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2013

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2013

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

© А. О. Коваль

Національний фармацевтичний університет, Харків

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

Ключові слова: феритові наночастки, метод хімічної конденсації.

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

Створення принципово нових лікарських засобів для профілактики та лікування доброякісних і злоякісних новоутворень – одна з найактуальніших проблем наномедицини та нанофармації [6, 7]. Перспективним науковим напрямком у лікуванні доброякісних і злоякісних новоутворень є кріодеструкція, яка характеризується локальним застосуванням наднизьких температур та блокуванням кровопостачання пухлин [8]. Експериментально доведено, що ефективність кріодеструкції перш за все залежить від циклу «швидке заморожування (40 К/хв) з подальшим повільним відтаванням» [9]. Швидкість заморожування патологічного осередка безпосередньо пов'язана з ефективністю передачі холоду від кріоаплікатора до патологічної тканини. Проблема створення щільних теплопровідних каналів між кріоаплікатором та ороговілими, сухими, горбистими утвореннями та осередками з великою глибиною проростання була вирішена створенням м'якої магнітної композиції із наночастинок магнетиту – фериту складу Fe_3O_4 [7, 8].

Серед монокристалічних феритів, які використовують у техніці при наднизьких температурах, найкраще зарекомендував себе манган (II) ферит MnFe_2O_4 : намагніченість насичення I_s MnFe_2O_4 при наднизьких температурах на 10 % перевищує намагніченість насичення Fe_3O_4 [12].

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

реакції феритизації між оксидом відповідного металу MeO та оксидом феруму (III) Fe_2O_3 при температурах 900–1200°C [12]. Дрібні частинки фериту одержують подрібненням у кулькових млинах (мінімальний розмір частинок становить 8 – 10 мкм), вони мають небажані домішки та контаміновані мікроорганізмами.

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

Мета роботи – розробка умов синтезу та встановлення якісного та кількісного складу вискодисперсного манган (II) фериту MnFe_2O_4 для використання в складі фармацевтичних препаратів.

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

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

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

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

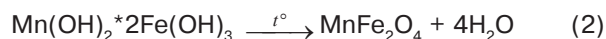
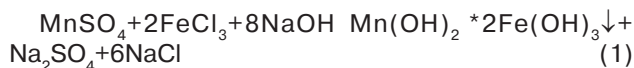
Таблиця 1. Матеріальний баланс реакції синтезу фериту MnFe_2O_4 (у перерахунку на 10 г кінцевого продукту MnFe_2O_4)

Вихідні речовини		Продукти реакції	
Речовина	Маса, г	Речовина	Маса, г
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	23,40	MnFe_2O_4	10,00
$\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	10,45	Na_2SO_4	6,15
NaOH	13,85	NaCl	15,19
-	-	H_2O	16,36
Σ	47,70	Σ	47,70

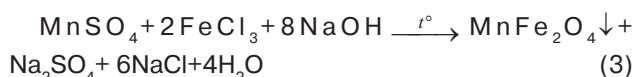
Для визначення оптимального температурно-го режиму проведення реакції (2) було досліджено залежність магнітних характеристик зразків манганвмісних феритів від температури прожарювання. Для цього проведено вимірювання намагніченості насичення для зразків, що прожарювалися при різних температурах (рис.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

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

Результати й обговорення. Для синтезу зразків манган (II) фериту MnFe_2O_4 у роботі використано метод хімічної конденсації з водних розчинів солей феруму (III) та мангану (II) у лужному середовищі. Реакції синтезу мають вигляд:



Сумарне рівняння:



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

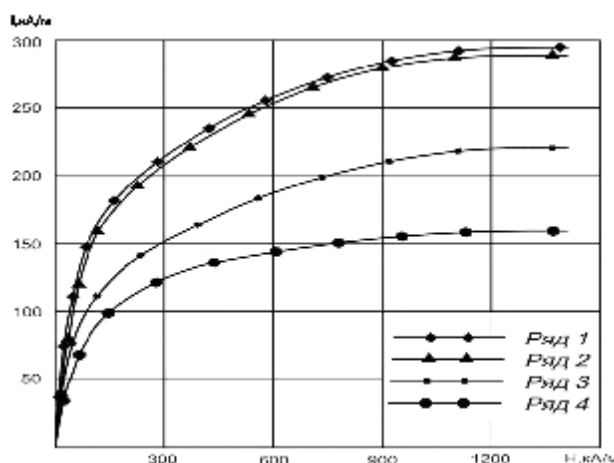


Рис. 1. Криві намагніченості для зразків манган (II) фериту, що прожарювалися при різних температурах:

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

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

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

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

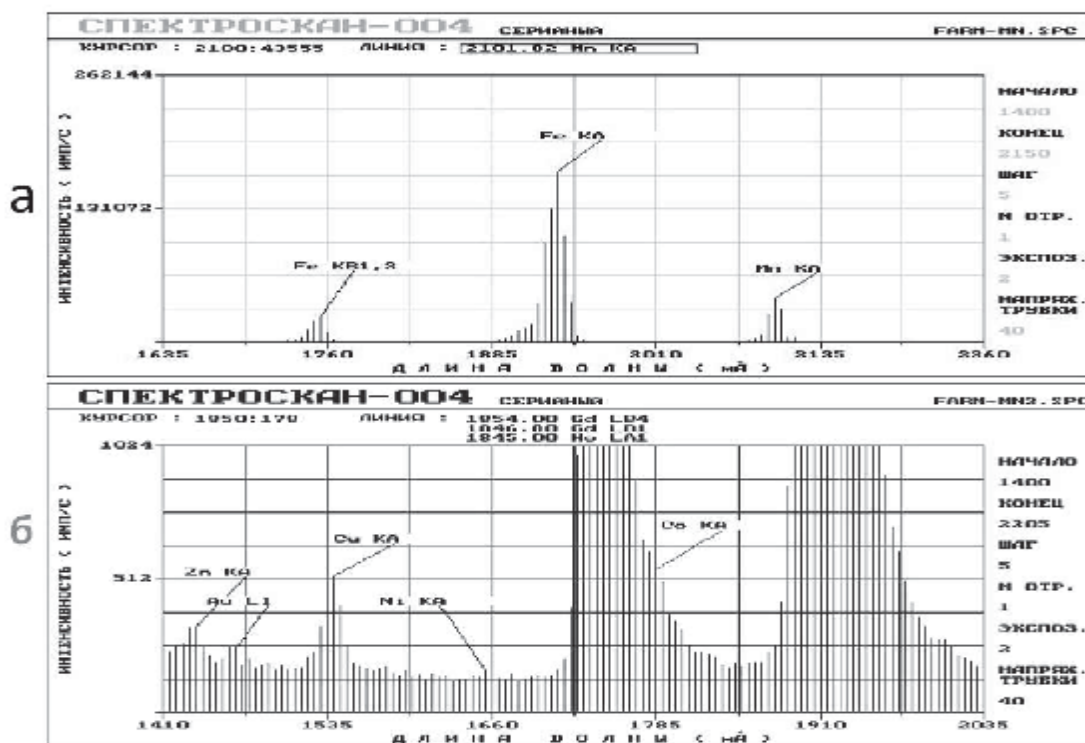


Рис. 2. Спектр зразка манган (II) фериту: а – основні елементи; б – домішки.

Як видно з таблиці 2, вагові частки катіонів Fe^{3+} , Mn^{2+} у зразку манган (II) фериту склали 47,6 і 23,5 % відповідно, що добре погоджується із стехіометричною формулою MnFe_2O_4 .

Масові частки домішок у синтезованому манган (II) фериті MnFe_2O_4 становлять менше ніж 1%:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Література

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

родних, питних, промислових стічних водах та донних відкладах методом рентгенофлуоресценції: ХЦСМ №8–9096. – Затв. Держстандартом України 03.05.96. – Харків: УкрНЦОВ, 1996. – 27 с.

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

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

А. А. Коваль

Национальный фармацевтический университет, Харьков

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

Ключевые слова: ферритовые наночастицы, метод химической конденсации.

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

A. O. Koval

National University of Pharmacy, Kharkiv

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

Key words: ferrite nanoparticles, method of chemical condensation.