



УКРАЇНА

(19) UA (11) 65664 (13) U
(51) МПК
A61N 2/06 (2006.01)
A61N 2/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) НАНОНАПОВНЮВАЧ ЦИНК ФЕРУМ (II) ФЕРИТ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З МАГНІТОКЕРОВАНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u201106597

(22) 26.05.2011

(24) 12.12.2011

(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

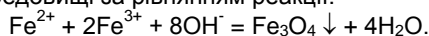
(72) ВЕДЕРНИКОВА ІРИНА ОЛЕКСІЇВНА, ЛЕВІТІН
ЄВГЕН ЯКОВИЧ, КОВАЛЬ АЛЛА ОЛЕКСАНДРІВ-
НА, СИЗОВА ЗІНАІДА ІВАНІВНА, ФАТАЛІЄВА
АЛІНА ВЯЧЕСЛАВІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(57) Нанонаповнювач цинк ферум (II) ферит для
лікарських засобів з магнітокерованими властиво-
стями, що містить катіони двовалентного феруму
та ферит іон, який **відрізняється** тим, що додат-
ково містить катіони цинку і має наступний склад:
 $Zn^{2+}_{0,3}Fe^{2+}_{0,7}Fe_2O_4$ або $Zn^{2+}_{0,4}Fe^{2+}_{0,6}Fe_2O_4$ або
 $Zn^{2+}_{0,5}Fe^{2+}_{0,5}Fe_2O_4$.

Корисна модель належить до фармації та ме-
дицини, а саме до феритів, показаних до викорис-
тання як нанонаповнювачі лікарських препаратів з
магнітокерованими властивостями.

Для створення магнітокерованих лікарських
препаратів зазвичай використовують наночастки
фериту типу $FeFe_2O_4$ - магнетит [1-4]. Феритом
називають солі феритної кислоти ($Fe_2O_4^{2-}$ - ферит
іон). Одержують магнетит медичного призначення
методом хімічної конденсації з водних розчинів
солей двох та тривалентного феруму у лужному
середовищі за рівнянням реакції:



Унаслідок реакції, випадає осад чорного ко-
лору, який має магнітні властивості, обумовлені
його структурою.

Магнетит (Fe_2O_4) має структуру зворотної шпі-
нелі: $Fe^{3+}[Fe^{2+}Fe^{3+}]O_4$ [5]. Обидва катіони феруму
 Fe^{2+} і Fe^{3+} мають незаповнену 3d електронну обо-
лонку і, відповідно, спінові магнітні моменти $4\mu_B$ та
 $5\mu_B$ ($\mu_B = 9,27 \cdot 10^{-24} A \cdot m^2$ - магнетон Бора). Резуль-
туючий спіновий магнітний момент у перерахунку
на формульну одиницю дорівнює: $n(\mu_B) = (4+5) -$
 $5 = 4\mu_B$.

Наповнювач магнітокерованих лікарських пре-
паратів своєю наявністю повинен забезпечувати
магнітні властивості усієї композиції, а також може
розглядатися як джерело мікроелементів. При
цьому мінімальна кількість магнітного наповнюва-
ча повинна забезпечувати найбільш високі зна-
чення магнітних характеристик усього препарату.
Тому, актуальною задачею в створенні магнітоке-

рованих лікарських препаратів є пошук феритів з
високими магнітними властивостями, до складу
яких входять іони інших двовалентних металів.
Проведені дослідження довели, що легування ма-
гнетиту іонами цинку дасть змогу підвищити магніт-
ні властивості фериту. До того ж багатокомпонен-
тна ферочастинка у цьому випадку є депо не лише
заліза, але й іншого мікроелемента - цинку, що
забезпечує синергізм їхньої дії.

Цинк виконує важливу роль у регулюванні та
врівноважуванні рівня цукру в організмі людини,
бере участь у синтезі білків, копіюванні генетично-
го матеріалу, кровотворенні, функціонуванні імун-
ної та ендокринної систем [6].

Задачею корисної моделі є створення нового
нанонаповнювача магнітокерованих лікарських
засобів цинк ферум (II) фериту, в якому завдяки
додатковому вмісту катіонів цинку у поєднанні з
катіонами двовалентного феруму і ферит іоном
досягається оптимальне поєднання магнітних вла-
стивостей з сумісною присутністю двох катіонів
мікроелементів, який практично не має протипока-
зань до використання та може бути застосований
як наповнювач для лікарських препаратів з магні-
токерованими властивостями.

Задача вирішується таким чином, що нанона-
повнювач цинк ферум (II) ферит для лікарських
засобів з магнітокерованими властивостями, що
містить катіони двовалентного феруму та ферит
іон, у відповідності з корисною моделлю, додатко-
во містить катіони цинку та має наступний склад:

U
(13)
65664
(11)
UA
(19)

$\text{Zn}^{2+}_{0,3}\text{Fe}^{2+}_{0,7}\text{Fe}_2\text{O}_4$ або $\text{Zn}^{2+}_{0,4}\text{Fe}^{2+}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$, або $\text{Zn}^{2+}_{0,5}\text{Fe}^{2+}_{0,5}\text{Fe}_2\text{O}_4$.

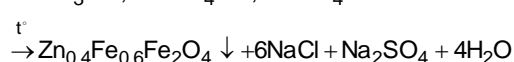
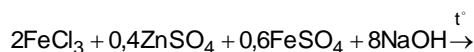
Згідно з корисною моделлю оптимальним є склад заявленого фериту:

$\text{Zn}^{2+}_{0,4}\text{Fe}^{2+}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$.

Корисна модель ілюструється прикладами:

Приклад 1

Цинк ферум(II) ферит складу $\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$ одержують методом хімічної конденсації з водних розчинів солей цинку, дво- та тривалентного феруму у лужному середовищі за рівнянням реакції:



Коректність реакції підтверджено матеріальним балансом вихідних речовин і продуктів реакції. У таблиці 1 наведено результати розрахунків матеріального балансу реакції синтезу у перерахунку на 10 г кінцевого продукту $\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$.

Таблиця 1

Матеріальний баланс реакції синтезу фериту $\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$

Вихідні речовини		Продукти реакції	
Речовина	Маса, г	Речовина	Маса, г
$\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	22,92	$\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$	10,00
$\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	7,08	Na_2SO_4	6,03
$\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	4,87	NaCl	14,90
NaOH	13,58	H_2O	17,52
Σ	48,45	Σ	48,45

Заявлений ферит складу $\text{Zn}^{2+}_{0,4}\text{Fe}^{2+}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$ одержують наступним чином:

- готують водні розчини солей $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ з масовою часткою 10 %;

- одержані розчини фільтрують крізь паперовий складчастий фільтр (червона смужка) у колбу;

- при перемішуванні додають 0,1 М розчин натрій гідроксиду (NaOH) та залишають реакційну суміш при перемішуванні на водяному нагрівнику терміном до двох годин ($t=80^\circ\text{C}$);

- розчин витримують у постійному магнітному полі протягом 1-2 доби до розшарування системи ферит - сольовий розчин та дозрівання осаду;

- після цього проводять багаторазову промивку осаду водою методом магнітної декантації до $\text{pH} = 7,5 \div 8,0$;

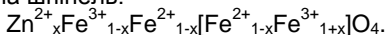
- осад відокремлюють від рідкої фази за допомогою паперового фільтрування на лійці Бюхнера.

Одержують $\text{Zn}^{2+}_{0,4}\text{Fe}^{2+}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$.

Приклад 2

Для встановлення оптимального складу цинкового фериту було теоретично обґрунтовано залежність магнітних властивостей фериту від вмісту катіона цинку.

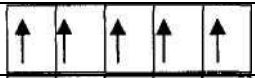
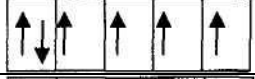
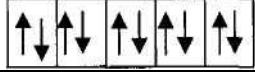
У залежності від розподілу двох і тривалентних іонів за підґратками розрізняють нормальну, зворотну і змішану шпінель [5]. При заміщенні у магнетиті іонів Fe^{2+} іонами Zn^{2+} утворюється змішана шпінель:



У квадратних дужках указані октаедричні іони. Спінові магнітні моменти іонів, які входять до структури феритів наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Спіновий магнітний момент іонів у магнетонах Бора

Іони	Електронна конфігурація d - підрівня	Загальне число 3d електронів	Число непарних 3d електронів (спіновий магнітний момент)
Fe^{3+}		5	5.
Fe^{2+}		6	4
Zn^{2+}		10	0

Сумарний спіновий магнітний момент (M_s) є різницею спінових магнітних моментів іонів октаедричних положень (M_{Bs}) та спінових магнітних моментів іонів тетраедричних положень (M_{As}):

$$|M_s| = |M_{Bs} - M_{As}| \quad (1.1.)$$

Тому магнітний момент у магнетонах Бора ($\mu_B = 9,27 \cdot 10^{-24} \text{ А} \cdot \text{м}^2$) на формульну одиницю такої структури за даними таблиці 2 дорівнює:

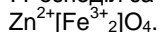
$$|M_s| = [4(1-x) + 5(1+x)] - [0 + 5(1-x)] = (4+6x)\mu_B \quad (1.2.)$$

Локалізація іонів у позиціях того чи іншого типу залежить від ряду факторів: від відповідності роз-

міру іона розміру міжвузля, яке більше для октаедра, від величини заряду катіона та здатності до утворення координаційно-ковалентних зв'язків з атомом оксигену. Катіони цинку займають тетраедричні позиції [5].

У випадках коли $x = 0$ або $x = 1$ утворюються відповідно нормальна та зворотна шпінелі.

Випадок $x = 1$. У цьому разі маємо структуру повністю заміщеного цинку фериту $ZnFe_2O_4$. Така структура має магнітні іони тільки одного типу Fe^{3+} . Розподіл за катіонами має вигляд:



Обидва іони Fe^{3+} знаходяться в октаедричних міжвузлях, немагнітний катіон Zn^{2+} з повністю завершеною 3d - оболонкою займає тетраедричне міжвузля. Іон Zn^{2+} не приймає участі в обмінній взаємодії, магнітна структура формується лише від'ємною (B - B) взаємодією між іонами Fe^{3+} , яка орієнтує їх магнітні моменти антипаралельно. Тому сумарний момент і намагніченість цинку фериту такого складу будуть дорівнювати нулю.

У випадку $x = 0$ маємо структуру магнетиту $Fe^{3+}[Fe^{2+}Fe^{3+}]O_4$.

Таким чином, значення x має бути в інтервалі $0 < x < 1$. Для інтервалу значень $x < 0,3$ стабільну структуру цинкового фериту одержати неможливо, тому мінімальне значення $x = 0,3$.

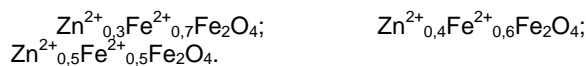
Для цинкових феритів було встановлено залежність величини намагніченості насичення від вмісту катіонів цинку (фіг. 1), де пунктиром наведено графік залежності, яка була встановлена за теоретичними розрахунками з використанням формули 1.2.

Як можна побачити при малих значеннях концентрації x магнітні властивості феритів зростають. Розбіжність у залежностях з теоретичними пояснюється тим, що використовували формулу, яка була виведена для макрокристалів. У нашому випадку метод синтезу феритів передбачає одержання вискодисперсних зразків з розміром частинок декілька нанометрів.

Різниця у значеннях намагніченості макрокристалів та наночастинок обумовлена значною площею відкритих поверхонь наночастинок, 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. Ці явища відмічалися багатьма авторами [7, 8].

При концентрації катіонів цинку 0,4 (40 %) крива досягає максимуму, після чого спостерігається спад. Розбіжність у залежностях з теоретичними значеннями пояснюється тим, що при збільшенні значення x , число немагнітних іонів цинку, які знаходяться в А-положенні, збільшується, а кількість магнітних іонів Fe^{3+} зменшується. Тому одержати ферит з високими магнітними властивостями з вмістом катіону цинку більше ніж 50 % також неможливо.

Високі значення магнітних характеристик відповідають феритам з вмістом цинку 30 % - 50 %, структурні формули таких феритів:



Оптимальним з точки зору магнітних властивостей є $Zn^{2+}_{0,4}Fe^{2+}_{0,6}Fe_2O_4$.

Приклад 3

З метою визначення впливу присутності катіонів цинку на магнітні властивості заявленого фериту, було досліджено його намагніченість у залежності від напруги зовнішнього магнітного поля мостовим методом [9].

На фіг. 2 наведено криві намагніченості зразка заявленого цинк ферум (II) фериту $Zn^{2+}_{0,4}Fe^{2+}_{0,6}Fe_2O_4$ (1) та як порівняльну наведено криву намагніченості магнетиту (2). Криві намагніченості (J) визначали у діапазоні значень величини магнітного поля (H) більше 800 кА/м до досягнення постійних значень - намагніченості насичування.

Як видно з наведених на графіку даних, для зразків магнетиту Fe_3O_4 та цинк фериту складу $Zn_{0,4}Fe_{2,6}O_4$ намагніченість насичування становить 300 кА/м та 335 кА/м відповідно. Різниця в їх значеннях становить 12 %. Часткове заміщення в магнетиті іонів Fe іонами Zn призвело до збільшення намагніченості насичування фериту.

Таким чином, заявлено склад нового наноповнювача цинк ферум (II) фериту, який має високі магнітні властивості, є джерелом додаткового мікроелемента - цинку та може бути застосований для створення лікарських засобів з магнітокерованими властивостями. Використання нового фериту з високими магнітними властивостями дасть змогу його мінімальною кількістю забезпечити задовільні значення магнітних характеристик усього лікарського препарату.

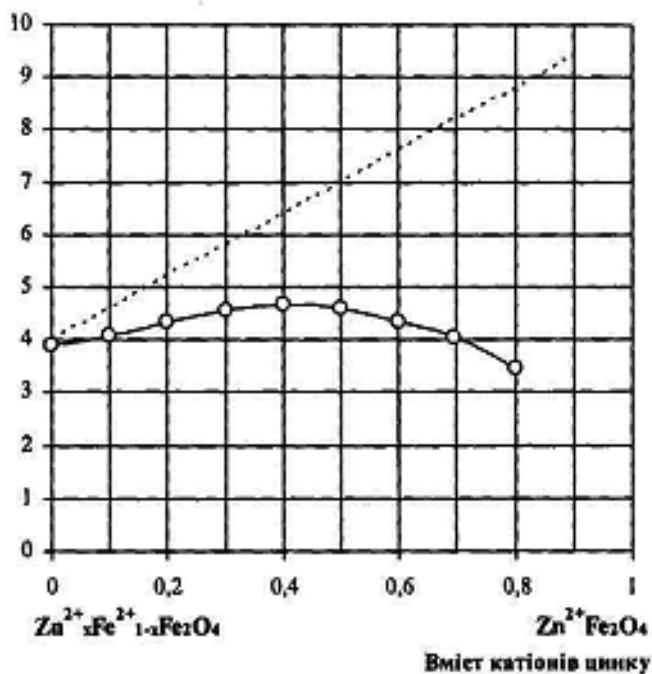
Джерела інформації:

1. Ведерникова І.О. Синтез, властивості та біологічна активність магнетиту та магнітокерованої рідини: Дис. ... канд. фарм. наук: - Харків.-2006.-133с.
2. Черкасова О.Г. Мелкодисперсный магнетит - магнитный наполнитель лекарственных средств (обзор) // Хим.-фарм. журнал.-1992. - Т. 26, № 7-8.- С. 84-88.
3. Вольтер Е.Р., Глуценко Н.Н. Физико-химические аспекты применения магнитных жидкостей в экспериментальной медицине // Труды IX Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям. - Иваново, ИГЭУ.-2000. - С. 349-351.
4. Гоним А.А. Мелкодисперсный магнетит как магнитный компонент мазей на гидрофильно-липофильной основе: Автореф. дис. ...канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Моск. мед.академия. - М.: -1991.-24 с.
5. Такетоми С., Тикадзума С. Магнитные жидкости (под ред. В.Е. Фертмана). - М.: Мир, 1993.-272 с.
6. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. - М.: Издательский дом "ОНИКС 21 век": Мир.-2004.-216 с.
7. Haneda K., Morrish A. Structural peculiarities in magnetic small particles // Nucl. Instrum. and Meth. in Phys. Res.-1993. - V.76, № 1. - P.132-137.
8. Dutz S. Hysteresis losses of magnetic nanoparticles powder in the single domain size range

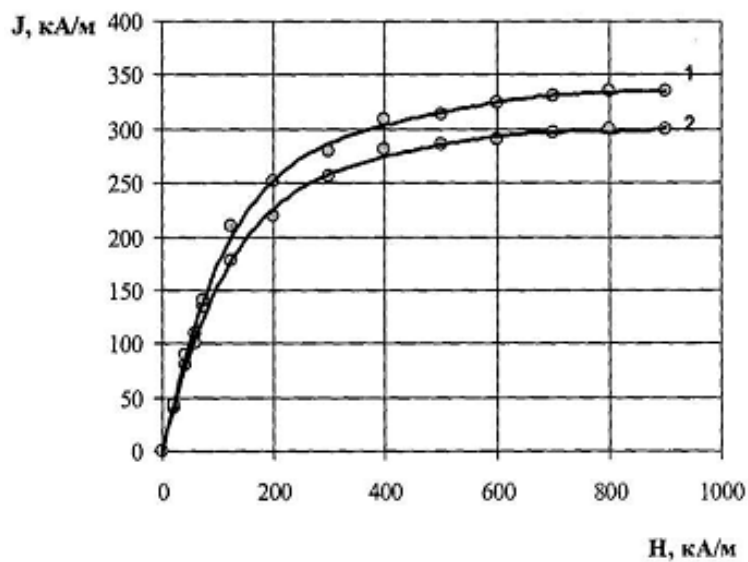
/S. Dutz, R. Hergt et al. // J. Magn. Mater.-2007. - №308(4).-Р. 305-312.

9. ГОСТ 8.377-80. Материалы магнитомягкие. Методика выполнения измерений при определе-

нии статических магнитных характеристик. - Москва, 1980.- Введ. 01.07.1981.-21 с.



Фиг. 1



Фиг. 2