СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором С.О.Тихоновою

УДК 615.847.8:541.8

ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗЧИННОСТІ ФЕРИТОВИХ НАНОЧАСТОК У КИСЛОМУ СЕРЕДОВИЩІ

І.О.Ведернікова, Є.Я.Левітін, А.О.Коваль

Національний фармацевтичний університет

Досліджено кінетику розчинення наночастинок магнетиту, купруму (II) фериту та барію гексафериту в кислому середовищі (pH = 1,6), яке імітує умови шлунка людини. Встановлено, що розчинність є функцією розміру частинок та типу кристалевої ґратки феритів. Масова частка зразків феритів, яка перейшла у розчин хлоридної кислоти, становить: магнетиту — 4%, купруму (II) фериту — 1,5%, барію гексафериту — 0,4%.

На теперішній час однією з галузей знань, що швидко розвиваються, є нанотехнології [7, 9, 11, 13]. Вони відкривають шляхи до створення нових продуктів, які відрізняються абсолютно новими властивостями і призначеннями. Одним з напрямків розвитку нанотехнологій у фармації є використання наночастинок магнітного матеріалу для створення фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями [6, 8]. Використання таких "розумних" магнітокерованих ліків суттєво збільшує ефективність та безпечність лікування, має суттєву перевагу перед традиційними методами лікування, так як можлива цілеспрямована доставка ліків до "органу-мішені", що призводить до зменшення лікувальної дози та токсичності, збільшення тривалості ефекту дії лікарських субстанцій.

Розробкою та виробництвом магнітних мікро- та наночасток у складі лікарських препаратів займаються американські та деякі європейські фірми, зокрема "Bangs Laboratories", "Polysciences Inc. Magforce Nanotechnologies AG" [12].

Використання для цих цілей феритів (солей феритної кислоти $Fe_2O_4^{2-}$) різного складу з розміром часток декілька нанометрів дозволяє одержувати магнітокеровані лікарські препарати [6, 7, 11].

Серед феритів найбільш вивченим є магнетит ($FeFe_2O_4$), який досить часто використовують як магнітний наповнювач у лікарських засобах. Введення до складу фериту катіонів інших металів призводить до утворення часток з новими властивостями. У складі магнітокерованих лікарських засобів можливе використання феритів різного складу, а також їх сумішей. Властивості такого засобу будуть пов'язані з магнітними параметрами, розміром та структурою наночастинок феритів. При створенні магнітокерованих фармацевтичних препаратів для внутрішнього застосування важливо прогнозувати поведінку магнітних наночастинок в умовах агресивного кислотного середовища шлунково-кишкового тракту.

Метою роботи було встановлення, яким чином впливають структура та розмір феритових частинок на їх розчинність в умовах кислого середовища.

Матеріали та методи

У залежності від структури кристалічної гратки розрізняють ферити класу ферошпинелі та гексагональні ферити [1]. Клас шпинелей представлений досить широким спектром феритів, серед яких виділяють магнетит Fe_3O_4, а інші ферити розглядають як продукт заміщення в його структурі катіонів феруму (II). До класу гексаферитів належить барію гексаферит $BaFe_{12}O_{19}$.

Тому як об'єкт досліджень були обрані ферити різної структури та різного розміру частинок — ферошпинелі (магнетит Fe_3O_4, купрум (II) ферит $CuFe_2O_4$) та барію гексаферит $BaFe_{12}O_{19}$.

Синтез зразків обраних феритів проводили методом хімічного співосадження з солями відповідних металів у лужному середовищі [10].

Визначення розміру частинок синтезованих феритів проводили за допомогою скануючого електронного мікроскопу JSM-820 (JEOL) з можливістю збільшення до 150000 разів. Одержані зображення у планарній геометрії при падінні електронного пучка вздовж гексагональної осі і перпендикулярно до неї оброблялися за допомогою програми AutoCAD 2004 та MathCAD 2001. На підставі одержаних результатів було розраховано розподіл частинок за діаметром. Число частинок у виборці для визначення середніх значень було не менш ніж 500.

Кінетику розчинення зразків феритів досліджували в умовах модельного медико-біологічного експерименту відповідно до статті 2.9.3. ДФУ [2] в залежності від температури (37°С), pH травних соків,

Таблиця

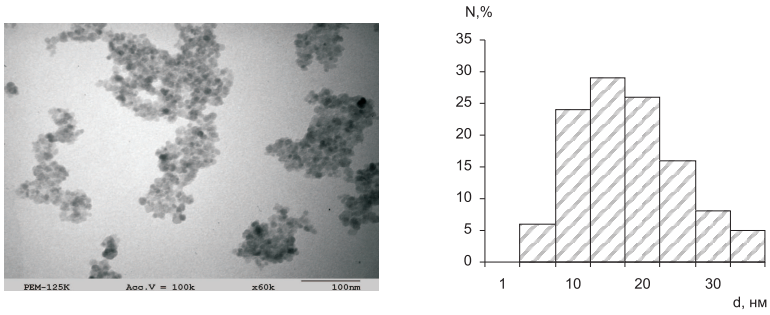
Умови відділів шлунково-кишкового тракту

Відділ шлунково-кишкового тракту	pH травних соків	Тривалість перебування травних соків, годин	Кількість травних соків
Шлунок	1,6-2,0	1	20-150
Дванадцятипала кишка	4,5-5,1	0,5	30-70
Тонкий кишечник	7,2-7,5	4	400
Верхній відділ товстого кишечника	8,5-9,0	8	–

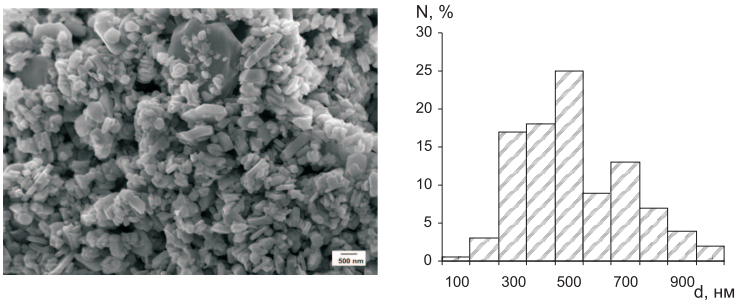
кількості та часу перебування травних соків у певному відділі шлунково-кишкового тракту [5] (таблиця).

Розчинення проводили у приладі з лопаттю. Готували вихідні розчини зі значенням pH=1,6 з використанням 0,2 М розчину хлоридної кислоти та 0,2 М розчину натрію хлориду (згідно з табл. 2.9.3.-5 та 2.9.3.-6 ДФУ [2]). У вихідні розчини додавали наважки дослідних зразків феритів при повільному перемішуванні (100 об/хв). Через кожні 30 хв проводили відбір проб (10 мл) та додавали такий самий об'єм вихідного розчину в дослідний розчин. Визначення концентрацій іонів у дослідному розчині проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії (спектрофотометр "Сатурн") з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї [4] за наступних умов: тиск — 0,2 МПа, температура полум'я — 2250°С.

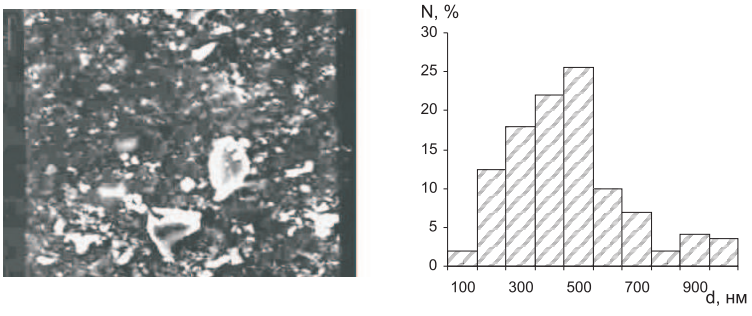
Концентрації іонів дослідних зразків феритів визначали за методом градуювального графіка. Графіки будували в інтервалі вимірюваних концентрацій елементів за допомогою стандартних проб розчинів солей металів Fe(III)/0,10 мг/см^3 у 0,1 М HCl (ДСЗУ 022.19-96); Ba/0,10 мг/см^3 у 0,1 М HCl (ДСЗУ 022.110-1-00); Купрум ГСО 7836-2000 МСО 0295:2002 (1 г/дм^3).



Магнетит (Fe_3O_4)

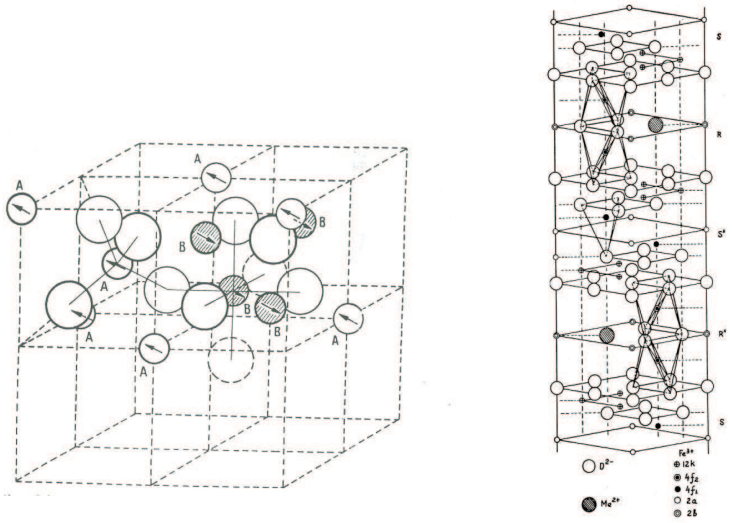


Барію гексаферит ($BaFe_{12}O_{19}$)



Купруму (II) ферит ($CuFe_2O_4$)

Рис. 1. Електронні фотографії та нормовані функції розподілу частинок феритів за розміром.



Шпінельна структура Гексагональна структура

Рис. 2. Кристалічні структури феритів.

Результати та їх обговорення

На рис. 1 наведені електронні фотографії дослідних зразків феритів. Встановлено, що структура зразка купруму (II) фериту має високий ступінь агрегації. Середній розмір агрегатів становить 3-5 мкм та складається з більш дрібних зерен з розміром 300-500 нм. Спостерігається незначний ступінь дисперсності окремих зерен за розміром.

Після обробки електронних фотографій було визначено порядок розміру частинок магнетиту d ~ 15 нм та барію гексафериту d ~ 470 нм.

Попередньо було встановлено, що синтезовані частинки магнетиту та купруму (II) фериту належать до класу ферошпінелей [10].

Назва "шпінельна структура" походить від назви мінералу $MgAl_2O_4$, який кристалізується в кубічній системі (рис. 2) [1]. Елементарна комірка системи має вісім молекул $MeFe_2O_4$. Відносно великі іони оксигену утворюють гранецентричну кубічну решітку. У такій щільноупакованій кубічній структурі є два види порожнин (місць): тетраедричні та октаедричні. 8 Тетраедричних порожнин (А-вузли) та 16 октаедричних порожнин (В-вузли) зайняті іонами металів. У залежності від розподілу дво- і тривалентних іонів за підгратками розрізняють нормальну, зворотню і змішану шпінель.

За результатами рентгенофазового аналізу було встановлено, що синтезовані частинки магнетиту та купруму (II) фериту утворюють структуру зворотньої шпінелі. Ферум (II) та купрум (II) катіони займають В-вузли, а іони Fe(III) розподілені між А- та В-вузлами. Уточнена формула таких частинок: $Fe^{3+}[Fe^{3+}Fe^{2+}]O_4^{2-}$ та $Fe^{3+}[Fe^{3+}Cu^{2+}]O_4^{2}$.

Тип кристалічної гратки синтезованих частинок барію гексафериту встановили рентгенофазовим аналізом. Дослідження проводили на приладі ДРОН-2,0 з мідним монохроматичним випромінюванням. На рис. 3 наведена дифрактограма синтезованого дрібнодисперсного барію гексафериту. Аналіз дифрактограми вказує на однофазність порошку $BaFe_{12}O_{19}$ та належність кристалічної гратки частинок відповідно до міжнародної системи ASTM до гексагональної сингонії $P6_3/mmc$ [1].

Просторове зображення елементарної комірки гексагонального фериту, яка складається з двох молекулярних одиниць $BaO{\times}6Fe_2O_3$, наведене на рис. 2 [1]. Кожна молекула по відношенню до прилеглої нижньої і верхньої молекули має 180°-симетрію обертання навколо гексагональної осі. Іони O^{2-} утворюють гексагональну щільноупаковану решітку. Будівними блоками гексагонального кристалу такого типу є S- і R-блоки. Шпінельний блок S має формулу Fe_6O_8, гексагональний блок R — $BaFe_6O_{11}$. У такому випадку елементарну комірку можна представити у вигляді чергування RSR^*S^*.

Кінетичні криві процесів розчинення феритів, які наведено на рис. 4, показують достатню стійкість зразків у досить кислому середовищі (pH = 1,6).

Найбільша розчинність спостерігалася в перші 90 хв дослідження. Потім значення розчинності зразків суттєво не змінювалося. У цілому масова частка зразків феритів, яка перейшла у розчин хлоридної кислоти, становить: магнетиту — 4%, купруму (II) фериту — 1,5%, барію гексафериту — 0,4%.

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

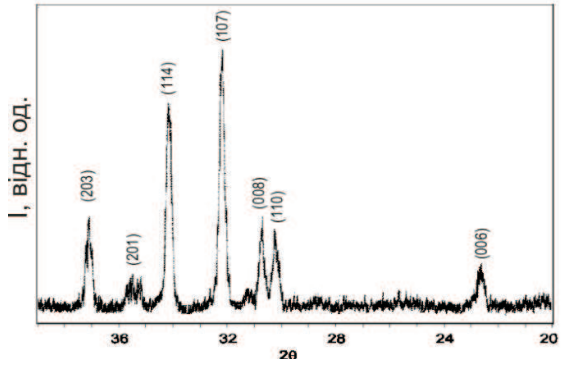


Рис. 3. Дифрактограма синтезованого $BaFe_{12}O_{19}$.

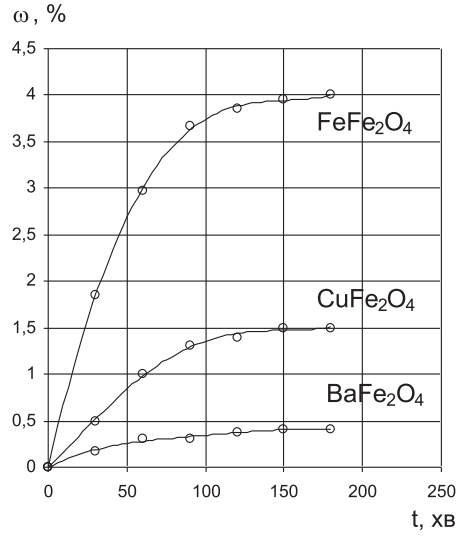


Рис. 4. Кінетичні криві процесів розчинення феритів.

Незважаючи на те, що купруму (II) ферит має аналогічний тип кристалічної гратки, а його розчинність у 2,7 рази менша. Це пояснюється значно більшим розміром частинок купруму (II) фериту (у 27 разів більшим за розмір частинок магнетиту). На відміну від купруму (II) фериту частинки барію гексаферит у аналогічного розміру але гексагонального типу у 3,8 рази гірше розчиняються у кислому середовищі. Масова частка зразків феритів, яка переходить в іоногенний стан за час перебування у шлунку (~1 год), настільки мала, що не тільки не зможе спричинити токсичної дії [3], а й може розглядатися як джерело мікроелементів, важливих для профілактики залізодефіцитної анемії. Треба зазначити, що розчинення відбувається поступово і спостерігається пролонгована дія, що відповідає вимогам до ферумовмісних препаратів для перорального застосування.

ВИСНОВКИ

1. Визначені нормовані функції розподілу синтезованих наночасток магнетиту, купруму (II) фериту та барію гексаферит за розміром.

2. Аналізом рентгенівських дифрактограм доведено однофазність порошку $BaFe_{12}O_{19}$ та належність кристалічної гратки частинок у відповідності з міжнародною системою ASTM до гексагональної сингонії $P6_3/mmc$.

3. В умовах модельного медико-біологічного експерименту встановлено незначну розчинність зразків феритів у агресивному кислому середовищі (pH = 1,6). Доведено, що розчинність є функцією розміру частинок та типу кристалічної ґратки феритів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Белов К.П. Физика и химия ферритов. — М.: Изд-во МГУ, 1973. — 254 с.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. Доп. 2. — Х.: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. — 620 с.*
3. *Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.*
4. *Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия / Пер. с англ. Б.В.Львова. — М.: Мир, 1976. — 360 с.*
5. *Фармакотерапия: учебник / Под ред. Б.А. Самури. — Х.: Прапор, Изд-во НФАУ, 2000. — Т. 1. — 672 с.*
6. *Amirfazli A. // Nature Nanotechnol. — 2007. — №22. — P. 1-2.*
7. *Ernest S., Kawasaki A. // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. — 2005. — Vol. 1, №2. — P. 101-109.*
8. *Gupta A., Naregalkar R., Vaidya V., Gupta M. // Nanomed. — 2007. — №2. — P. 23-39.*
9. *Jain K.K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice // Med. Princ. Pract. — 2008. — Vol. 17, №2. — P. 89-101.*
10. *Koval A.O., Olkhovik L.P., Levitin E.Ya. et al. // Abstract of Intern. Conf. "Functional Materials — 2007". — Ukraine, Crimea, Partenit, 2007. — P. 421.*
11. *Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A. et al. // Br. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 150. — P. 552-558.*
12. *Roca A., Costo R., Rebolledo F. et al. // J. Phys. D: Appl. Phys. — 2009. — №42. — Режим доступу до журн.: http://www.iop.org/EJ/abstract/0022–3727/42/22/224002*
13. *Tuan Vo-Din. Nanotechnology in biology and medicine. — CRC Press, 2007. — 792 p.*

УДК 615.847.8:541.8

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ФЕРРИТОВЫХ НАНОЧАСТИЦ В КИСЛОЙ СРЕДЕ

И.А.Ведерникова, Е.Я.Левитин, А.А.Коваль

Изучено кинетику растворения наночастиц магнетита, феррита меди (II) и гексаферрита бария в кислой среде (pH = 1,6), которая имитирует условия желудка человека. Определено, что растворимость является функцией размера частиц и типа кристаллической решетки ферритов. Массовая доля образцов феррита, которая перешла в раствор соляной кислоты, составила: магнетита — 4%, феррита меди (II) — 1,5%, гексаферрита бария — 0,4%.

UDC 615.847.8:541.8

THE STUDY OF DISSOLUTION KINETICS OF FERRITE NANOPARTICLES IN THE ACIDIC MEDIUM

I.O.Vedernikova, Ye.Ya.Levitin, A.O.Koval

Dissolution kinetics of nanoparticles of magnetite, copper (II) ferrite and barium hexaferrite in the acidic medium (pH = 1.6), which simulates the conditions of the human stomach has been studied. It has been found that solubility is a function of the particle size and the crystal lattice type of ferrites. The mass fraction of the ferrite samples having passed into hydrochloric acid solution was as follows: magnetite — 4%, copper (II) ferrite — 1.5%, barium hexaferrite — 0.4%.