



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

B22F 9/24 (2024.01); C01G 45/006 (2024.01); C01G 49/0072 (2024.01); C01G 49/009 (2024.01); B82Y 40/00 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023135139, 26.12.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.12.2023

Дата регистрации:
05.11.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 26.12.2023

(45) Опубликовано: 05.11.2024 Бюл. № 31

Адрес для переписки:
119991, Москва, ГСП-1, В-49, Ленинский пр-кт,
4, НИТУ МИСИС, отдел интеллектуальной
собственности

(72) Автор(ы):

Иванова Елизавета Викторовна (RU),
Иванова Анна Валерьевна (RU),
Абакумов Максим Артёмович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Национальный
исследовательский технологический
университет "МИСИС" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2011053901 A2, 05.05.2011.
КОНОНОВА А.Н. и др. Синтез наночастиц
феррита марганца для применения в биологии
и медицине. XXIV Международная научная
конференция. Сборник докладов конференции
"Новое в Магнетизме и Магнитных
Материалах" Физико-технологического
института РТУ МИРЭА Том 3, М.: РТУ
МИРЭА, 2021, с.25-28. RU 2787203 C1,
29.12.2022. US (см. прод.)

(54) Способ получения наночастиц феррита марганца управляемого размера с контролируруемыми магнитными свойствами

(57) Реферат:

Изобретение относится к технологии получения наноразмерных ферритов марганца, которые могут найти применение в качестве контрастирующих агентов для диагностики методом магнитно-резонансной томографии, а также в качестве тераностических агентов для магнитной гипертермии онкологических заболеваний и средств для направленной доставки лекарственных препаратов. Способ включает нагрев исходного раствора, содержащего растворы ацетилацетонатов железа (III) и марганца (II) в бензиловом спирте при их концентрации в диапазонах 28-30 г/л и 9-12 г/л соответственно, и его выдерживание в атмосфере

азота в течение 0,5-140 ч с последующим охлаждением полученной суспензии при постоянном токе азота, причем далее в суспензию добавляют ацетон и отделяют из нее наночастицы феррита марганца. При этом нагрев исходного раствора осуществляют в два этапа: сначала в течение 55 мин нагревают до температуры 45-50°C со скоростью 0,6-0,8°C/мин, а затем в течение 5-6 ч нагревают до температуры 160-180°C со скоростью 10-20°C/ч. Обеспечивается получение наночастиц феррита марганца постоянного стехиометрического состава (Mn_xFe_yO₄, x:y=1:2), с высокими значениями удельной намагниченности насыщения, с

возможностью контроля как размера получаемых наночастиц, так и их магнитных свойств. 1 з.п. ф-лы, 1 ил., 3 пр.

(56) (продолжение):

20220227639 A1, 21.07.2022. CN 105883929 A, 24.08.2016. CN 101708866 B, 06.06.2012. NIKITIN A. et.al. Synthesis, characterization and MRI application of magnetite water-soluble cubic nanoparticles. Journal of Magnetism and Magnetic Materials 441 (2017), p. 6-13.

RU 2 8 2 9 7 5 9 C 1

RU 2 8 2 9 7 5 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

B22F 9/24 (2006.01)*C01G 45/00* (2006.01)*C01G 49/00* (2006.01)*B82Y 40/00* (2011.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

B22F 9/24 (2024.01); *C01G 45/006* (2024.01); *C01G 49/0072* (2024.01); *C01G 49/009* (2024.01); *B82Y 40/00* (2024.01)

(21)(22) Application: **2023135139, 26.12.2023**

(24) Effective date for property rights:
26.12.2023

Registration date:
05.11.2024

Priority:

(22) Date of filing: **26.12.2023**(45) Date of publication: **05.11.2024** Bull. № 31

Mail address:

**119991, Moskva, GSP-1, V-49, Leninskij pr-kt, 4,
NITU MISIS, otdel intellektualnoj sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Ivanova Elizaveta Viktorovna (RU),
Ivanova Anna Valerevna (RU),
Abakumov Maksim Artemovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Natsionalnyj issledovatel'skij
tekhnologicheskij universitet "MISIS" (RU)**

(54) **METHOD OF PRODUCING NANOPARTICLES OF MANGANESE FERRITE OF CONTROLLED SIZE WITH CONTROLLED MAGNETIC PROPERTIES**

(57) Abstract:

FIELD: nanotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to the technology of producing nanosized manganese ferrites, which can be used as contrast agents for diagnostics by magnetic resonance imaging, as well as theranostic agents for magnetic hyperthermia of oncological diseases and agents for targeted drug delivery. Method includes heating of initial solution, containing solutions of iron (III) and manganese (II) acetylacetonates in benzyl alcohol at their concentration in ranges of 28–30 g/l and 9–12 g/l, respectively, and its holding in nitrogen atmosphere for 0.5–140 hours with subsequent cooling of obtained suspension at constant nitrogen current, wherein acetone is then added to the suspension and

manganese ferrite nanoparticles are separated from it. Initial solution is heated in two steps: first for 55 minutes is heated to temperature of 45–50 °C at rate of 0.6–0.8 °C/min, and then for 5–6 hours is heated to temperature of 160–180 °C at rate of 10–20 °C/h.

EFFECT: obtaining nanoparticles of manganese ferrite of constant stoichiometric composition ($Mn_xFe_yO_4$, $x:y=1:2$), with high values of specific saturation magnetisation, with the possibility of controlling both the size of the obtained nanoparticles and their magnetic properties.

2 cl, 1 dwg, 3 ex

Изобретение относится к нанохимии и касается технологии получения наноразмерных ферритов марганца разного размера и постоянного стехиометрического состава ($Mn_xFe_yO_4$, $x:y=1:2$), благодаря чему появится возможность контролировать магнитные свойства получаемых наночастиц. Наночастицы смогут найти применение в качестве контрастирующих агентов для диагностики методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также в качестве тераностических агентов для магнитной гипертермии онкологических заболеваний, средств для направленной доставки лекарственных препаратов и т.д.

Известен способ получения наноферритов $MnFe_2O$ методом термического разложения.

Смесь ацетилацетоната железа (III) ($Fe(acac)_3$) и ацетилацетоната марганца (II) ($Mn(acac)_2$) в количестве 6 ммоль и 3 ммоль соответственно растворяли в 40 мл дибензилового эфира при механическом перемешивании. Эквимольное количество олеиламина, олеиновой кислоты и 1,2-гексадекандиола смешивали с полученной суспензией солей металлов для хелатирования ионов Fe^{3+} и Mn^{2+} в растворе. Молярное соотношение олеиновой кислоты, олеиламина и 1,2-гексадекандиола составляло 3:3:5. Олеиламин использовали в качестве поверхностно-активного вещества для стабилизации суспензии олеиновой кислоты с ацетилацетонатами металлов. Суспензию перемешивали механически в потоке инертного газа, что приводило к получению прозрачного раствора. Затем суспензию помещали в предварительно разогретую до $270^\circ C$ печь на 90 минут. После охлаждения органическую жидкую фазу удаляли, а наночастицы промывали 4-5 раз и осаждали этанолом. Затем наноферриты отделяли с помощью постоянного магнита, а более крупные агломераты удаляли центрифугированием при 2000 оборотах в минуту. Наконец, синтезированные наноферриты $MnFe_2O_4$ были получены путем выпаривания этанола нагреванием при $60^\circ C$ в печи с горячим воздухом (Singh G, Chandra S, Electrochemical performance of $MnFe_2O_4$ nano-ferrites synthesized using thermal decomposition method, International Journal of Hydrogen Energy (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijhydene.2017.08.181>).

Недостатками данного способа являются то, что полученные наночастицы феррита марганца обладают широким распределением по размерам, не являются единичными, а также осуществляя синтез наночастиц феррита марганца данным методом невозможно контролировать стехиометрический показатель.

Известен способ получения наночастиц $MnFe_2O_4$, покрытых поливинилпирролидоном, одноэтапным сонохимическим методом. В реакции 1,62 г $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, 0,59 г $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ и расчетный поливинилпирролидон полностью растворяли в деионизированной воде (150 мл) при магнитном перемешивании. Полученный гомогенный раствор добавляли в мензурку, содержащую 3,5 М раствора NaOH. Мензурку поместили в самодельную ультразвуковую ванну мощностью и частотой 100 Вт и 20 кГц соответственно. Во время этой процедуры значение pH доводили до 11 и суспензии давали обработаться ультразвуком в течение 1 часа. Конечные продукты собирали с помощью сильного магнита и несколько раз промывали этанолом и деионизированной водой (Wang, G., Zhao, D., Ma, Y., Zhang, Z., Che, H., Mu, J., Zhang, Z. (2018). Synthesis and characterization of polymer-coated manganese ferrite nanoparticles as controlled drug delivery. Applied Surface Science, 428, 258-263, doi:10.1016/j.apsusc.2017.09.096).

Недостатками данного способа являются то, что полученные наночастицы обладают относительно невысокими магнитными свойствами, а также контролировать размер, стехиометрический состав и магнитные свойства получаемых наночастиц феррита

марганца не предоставляется возможным.

Наиболее близким к заявляемому является способ получения наночастиц феррита марганца (Song, L., Yan, C, Zhang, W., Wu, H., Jia, Z., Ma, M.,.... Zhang, Y. (2016). Influence of Reaction Solvent on Crystallinity and Magnetic Properties of MnFe₂O₄ Nanoparticles

Synthesized by Thermal Decomposition. Journal of Nanomaterials, 1-8. doi:10.1155/2016/4878935), осуществляемый следующим образом: 1 ммоль ацетилацетоната железа (III) (Fe(acac)₃) и 0,5 ммоль ацетилацетоната марганца (II) (Mn(acac)₂) растворяют в 10 мл дибензилового эфира, содержащего 4,5 ммоль олеиновой кислоты и 1,5 ммоль олеиламина в атмосфере азота. Полученную суспензию нагревали от комнатной температуры до 220°C со скоростью нагрева 3,3°C/мин и выдерживали при в течение 60 мин. Затем суспензию нагревали до 290°C со скоростью нагрева 3,3°C/мин и выдерживали в течение 30 мин, после чего суспензию охлаждали до комнатной температуры, промывали этанолом и отделяли магнитной декантацией.

Известный способ позволяет получать наночастицы феррита марганца определенного фазового и элементного состава с узкими распределениями по размерам, однако синтезированные наночастицы обладают невысокими значениями коэрцитивной силы, также в данном способе не показана возможность контроля размерных характеристик при сохранении определенной стехиометрии наночастиц.

Техническая задача изобретения заключается в разработке способа получения наночастиц феррита марганца, лишенного вышеуказанных недостатков.

Технический результат изобретения заключается в возможности регулирования и повышения магнитных свойств.

Технический результат достигается тем что, способ получения наночастиц феррита марганца, включающий нагрев исходного раствора, содержащего растворы ацетилацетонатов железа (III) и марганца (II) в бензиловом спирте, и его выдерживание в атмосфере азота с последующим охлаждением полученной суспензии, отличающийся тем, что концентрацию ацетилацетонатов железа (III) и марганца (II) в бензиловом спирте варьируют в диапазонах 28-30 г/л и 9-12 г/л соответственно, при этом нагрев исходного раствора осуществляют в два этапа: сначала в течение 55 мин нагревают до температуры 45-50°C со скоростью 0,6-0,8°C/мин, а затем в течение 5-6 ч нагревают до температуры 160-180°C со скоростью 10-20°C/ч, а выдерживание осуществляют 0,5-140 ч, при этом охлаждение суспензии осуществляют при постоянном токе азота, а далее в суспензию добавляют ацетон и отделяют из нее наночастицы феррита марганца.

Отделение наночастиц феррита марганца осуществляют центрифугированием или магнитной декантацией.

Изобретение поясняется чертежом, где на фиг. 1 приведена зависимость удельной намагниченности насыщения от диаметра магнитного ядра наночастиц.

В качестве исходного раствора используются растворы ацетилацетонатов железа (III) и марганца (II) в бензиловом спирте, при этом их концентрация в бензиловом спирте варьируется, например, в диапазонах 28-30 г/л и 9-12 г/л соответственно.

Оптимальная температура первоначального нагрева исходного раствора, содержащего растворы ацетилацетонатов железа (III) и марганца (II) в бензиловом спирте, равная 45-50°C, и оптимальная продолжительность нагрева вышеуказанной суспензии при 45-50°C, равная 55 мин, были установлены экспериментально. После проведения вышеуказанных стадий синтеза необходимо в атмосфере азота нагреть суспензию с 55°C до 160-180°C. При этом скорость нагрева составляет, например, 10-20°C/ч и все стадии синтеза наночастиц феррита марганца необходимо проводить в инертной атмосфере. После нагрева до 160-180°C суспензию необходимо выдержать

при данной температуре в течение длительного времени, например, в течение 0,5-140 ч, при этом данную операцию также необходимо проводить в атмосфере инертного газа. После выдерживания суспензии ее необходимо охладить до комнатной температуры, при этом продолжительность охлаждения полученной суспензии может составлять, например, 90-120 мин. Следует отметить, что стадию охлаждения суспензии также необходимо проводить в атмосфере инертного газа. Если вышеуказанные стадии синтеза осуществлять в присутствия воздуха или хотя бы одну из указанных стадий синтеза вообще не проводить, то технический результат изобретения не достигается.

После охлаждения суспензии до комнатной температуры в предложенном способе в систему необходимо ввести ацетон, необходимый для декантации полученных наночастиц феррита марганца, причем для выполнения этой стадии синтеза атмосфера инертного газа не требуется и ее можно проводить в присутствии воздуха. При этом количество вводимого ацетона может варьироваться в широких пределах и превышать в 5-7 раз объем полученной суспензии.

После введения ацетона наночастицы феррита марганца можно отделять с использованием традиционно применяемых для этих целей методов, например, таких как центрифугирование или магнитная декантация.

Полученные наночастицы феррита марганца требуется хранить при пониженной температуре в морозильной камере в герметичной стеклянной посуде без ухудшения свойств в течение длительного времени, например, в течение 10-12 месяцев.

Размер, морфология и распределение по размерам наночастиц феррита марганца были исследованы методом просвечивающей электронной микроскопии на приборе JEM JEOL-1400 при ускоряющем напряжении 120 кВ. Образцы готовили нанесением 20 мкл коллоидного раствора НЧ ($[\text{Fe}]=0,25$ мг/мл) на медную сетку ($d=3.05$ мм), покрытую формваром, и высушивали на воздухе в течение 2 ч при комнатной температуре. Анализ размеров магнитного ядра осуществляли с использованием программного обеспечения ImageG.

Магнитные свойства полученных наночастиц феррита марганца определяют при комнатной температуре общепринятым методом на вибрационном магнетометре с помощью измерительного комплекса PPMS-9 в полях от -20 килоЭрстед (кЭ) до +20 (кЭ).

Элементный состав наночастиц феррита марганца был установлен методом атомно-эмиссионной спектроскопии на приборе Agilent MP-4200 с использованием индуктивно-связанной плазмы в качестве источника возбуждения.

В трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, термопарой, трубкой с краном для подачи газа, обратным холодильником и подводом инертного газа, помещают 100 мл раствора ацетилацетоната железа (III) с концентрацией 28,7 г/л и ацетилацетоната марганца (II) с концентрацией 9,9 г/л в бензиловом спирте. Содержимое колбы нагревают до 49°C со скоростью 0,75°C/мин в течение 55 мин.

После чего содержимое колбы нагревают с 55°C до 168°C со скоростью 10°C/ч, выдерживают при 168°C в течение 0,5 ч, после чего содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры при подаче азота. Получают суспензию наночастиц феррита марганца, для отделения которых суспензию переносят в химический стакан, в который затем добавляют 115 мл водорастворимого полярного органического растворителя - ацетона, содержимое стакана вначале перемешивают, затем переносят в центрифужную пробирку и проводят отделение наночастиц центрифугированием при 6000 об/мин в течение 20 мин. Осевшие наночастицы феррита марганца пять раз промывают порциями по 20-25 мл ацетона с последующим центрифугированием суспензии. После этого к

осадку добавляют 15 мл ацетона, суспензию перемешивают, переносят в круглодонную колбу, которую для удаления ацетона присоединяют к роторному испарителю и проводят сушку до постоянной массы осадка. Получают 836 мг наночастиц феррита марганца.

5 По данным атомно-эмиссионной спектроскопии по определению количественного элементного состава наночастиц феррита марганца по интенсивности отдельных спектральных линий. В образце наночастиц, полученных в примере, элементное соотношение $[\text{Fe}]:[\text{Mn}]$, установленное методом атомно-эмиссионной спектроскопии, составило 2:1.

10 В примере 1 образуются наночастицы околосферической формы со средним размером $1,4 \pm 0,5$ нм.

С помощью вибрационного магнетометра показано, что полученные наночастицы феррита марганца обладают высокой удельной намагниченностью насыщения, составляющей $9,7 \text{ А} \cdot \text{м}^2/\text{кг}$.

15 Полученные кристаллы феррита марганца хранятся при пониженной температуре в морозильной камере в герметичной стеклянной посуде без ухудшения свойств в течение, по крайней мере, 10-12 месяцев.

Пример 2.

20 В трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, термопарой, трубкой с краном для подачи газа, обратным холодильником и подводом инертного газа, помещают 100 мл раствора ацетилацетоната железа (III) с концентрацией 29,4 г/л и ацетилацетоната марганца (II) с концентрацией 11,0 г/л в бензиловом спирте.

Содержимое колбы нагревают до 46°C со скоростью $0,8^\circ\text{C}/\text{мин}$ в течение 55 мин. После чего содержимое колбы нагревают с 46°C до 175°C со скоростью $15^\circ\text{C}/\text{ч}$, затем колбу 25 выдерживают при 175°C в течение 20 ч, после чего содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры при подаче азота. Получают суспензию наночастиц феррита марганца, для отделения которых суспензию переносят в химический стакан, в который затем добавляют 110 мл водорастворимого полярного органического растворителя - ацетона, содержимое стакана вначале перемешивают, затем переносят в центрифужную 30 пробирку и проводят отделение наночастиц центрифугированием при 6000 об/мин в течение 20 мин. В пробирку с осевшими наночастицами феррита марганца добавляют

15-20 мл ацетона, содержимое пробирки перемешивают, затем проводят повторное центрифугирование, после чего проводят еще 4 вышеописанные стадии очистки наночастиц. После этого к осадку добавляют 7 мл ацетона, суспензию перемешивают, 35 переносят в круглодонную колбу, присоединяют к роторному испарителю и проводят сушку до постоянной массы осадка. Получают 830 мг наночастиц феррита марганца.

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой было проведено исследование по установлению количественного элементного состава. В результате измерений было установлено соотношение $[\text{Fe}]:[\text{Mn}]=2:1$.

40 В примере 2 образуются наночастицы околосферической формы со средним размером $2,8 \pm 1,2$ нм.

С помощью вибрационного магнетометра показано, что полученные наночастицы феррита марганца обладают высокой удельной намагниченностью насыщения, 45 составляющей $26,5 \text{ А} \cdot \text{м}^2/\text{кг}$.

Полученные кристаллы феррита марганца хранятся при пониженной температуре в морозильной камере в герметичной стеклянной посуде без ухудшения свойств в течение, по крайней мере, 10-12 месяцев.

Пример 3.

Опыт проводят аналогично примерам 1 и 2, только используют 100 мл раствора ацетилацетоната железа (III) с концентрацией 30,2 г/л и ацетилацетоната марганца (II) с концентрацией 10,4 г/л в бензиловом спирте, в колбу подают ток азота, нагрев

5 После чего содержимое колбы нагревают с 48°C до 162°C со скоростью 12°C/ч. Затем колбу выдерживают при 162°C в течение 140 ч, после чего содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры при подаче азота. Получают суспензию наночастиц феррита марганца, для отделения которых суспензию переносят в химический стакан, в который затем добавляют 112 мл водорастворимого полярного органического растворителя
10 -ацетона, содержимое стакана вначале перемешивают, затем переносят в центрифужную пробирку и проводят отделение наночастиц центрифугированием при 6000 об/мин в течение 20 мин. В пробирку с осевшими наночастицами феррита марганца добавляют 10 мл ацетона, содержимое пробирки перемешивают, затем проводят повторное центрифугирование, после чего проводят еще 4 вышеописанные стадии очистки
15 наночастиц. После этого к осадку добавляют 10 мл ацетона, суспензию перемешивают, переносят в круглодонную колбу, присоединяют к роторному испарителю и проводят сушку до постоянной массы осадка. Получают 833 мг наночастиц феррита марганца.

Элементный состав, установленный методом атомно-эмиссионной спектроскопии для полученных наночастиц, составил $[\text{Fe}]:[\text{Mn}]=2:1$.

20 В примере 3 образуются наночастицы околосферической формы со средним размером $4,7 \pm 1,0$ нм.

С помощью вибрационного магнетометра показано, что полученные наночастицы феррита марганца обладают высокой удельной намагниченностью насыщения, составляющей 43,8 А·м²/кг.

25 Полученные кристаллы феррита марганца хранятся при пониженной температуре в морозильной камере в герметичной стеклянной посуде без ухудшения свойств в течение, по крайней мере, 10-12 месяцев.

Таким образом, из приведенных примеров видно, что предложенный способ позволяет не просто получать наночастицы феррита марганца разного размера с постоянным
30 фазовым и элементным составом обладающие высокими значениями удельной намагниченности насыщения (8-50 А·м²/кг) по сравнению с прототипами, но и контролировать магнитные свойства получаемых наночастиц, за счет увеличения размера получаемых наночастиц и времени выдержки реакционной суспензии вплоть до 140 ч.

35

(57) Формула изобретения

1. Способ получения наночастиц феррита марганца, включающий нагрев исходного раствора, содержащего растворы ацетилацетонатов железа (III) и марганца (II) в бензиловом спирте, и его выдерживание в атмосфере азота с последующим охлаждением
40 полученной суспензии, отличающийся тем, что концентрацию ацетилацетонатов железа (III) и марганца (II) в бензиловом спирте варьируют в диапазонах 28-30 г/л и 9-12 г/л соответственно, при этом нагрев исходного раствора осуществляют в два этапа: сначала в течение 55 мин нагревают до температуры 45-50°C со скоростью 0,6-0,8°C/мин, а затем в течение 5-6 ч нагревают до температуры 160-180°C со скоростью 10-20°C/ч, а
45 выдерживание осуществляют 0,5-140 ч, при этом охлаждение суспензии осуществляют при постоянном токе азота, а далее в суспензию добавляют ацетон и отделяют из нее наночастицы феррита марганца.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что отделение наночастиц феррита марганца

осуществляют центрифугированием или магнитной декантацией.

5

10

15

20

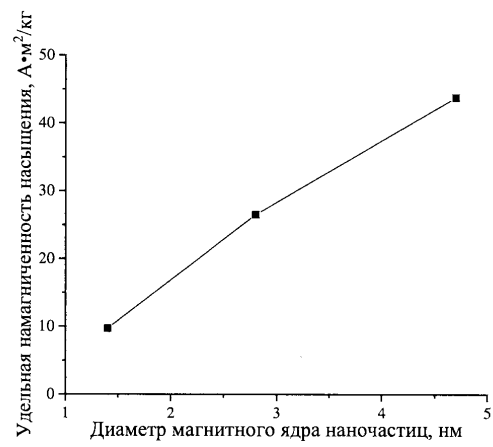
25

30

35

40

45



Фиг. 1