

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА, ОТРИМАНИМИ ЕЛЕКТРОННО-ПРОМЕНЕВИМ ВИПАРОВУВАННЯМ

Г.Г. Дідікін

ІЕЗ ім. Є.О. Патона НАН України.

03150, м. Київ, вул. Казимира Малевича, 11. E-mail: didikin@paton-icebt.kiev.ua

Розглянута технологічна схема генерації та формування спрямованого атомно-молекулярного потоку срібла в процесі електронно-променевого випаровування та конденсації для синтезу нанокompatитів. Оцінено вплив вихідної маси срібла, струму променя, часу та швидкості випаровування на масу випарованого срібла. Оцінено розподіл середнього розміру наночастинок срібла залежно від швидкості випарованого срібла. Отримані результати дають змогу синтезувати нанокompatити із заздалегідь заданим найімовірнішим середнім розміром наночастинок срібла. Методом трансмісійної електронної мікроскопії і фотон-кореляційної спектроскопії досліджено структуру композиту ПВП–Ag та колоїдних систем H_2O –ПВП–Ag і Етанол–ПВП–Ag. Приведені результати досліджування субстанції глюкозамін із полівінілпіролідом та наносріблом в формі гелю з антимікробною (антистафілоковою, антисиньогнійною), ранозагоювальною та протизапальною дією, яка має низьку токсичність й може застосовуватись для місцевого лікування інфікованих ран та гнійно-запальних уражень шкіри. Бібліогр. 13, табл. 3, рис. 6.

Ключові слова: композиційні порошки, наноструктурні покриття, електронно-променеве випаровування та конденсація (EB–PVD), конструкція випарника, спрямований паровий потік у вакуумі, осадження, колоїдні системи, полівінілпіролідон, фотон-кореляційна спектроскопія

Вступ. З активним розвитком нанотехнологій зростають дослідження щодо створення нових наноматеріалів та застосування їх як активних фармацевтичних інгредієнтів у складі лікарських засобів [1]. Важливий інтерес у цьому напрямку становлять наночастинок (НЧ) металів, які мають антимікробні властивості. Це зумовлено тим, що на сьогодні в медицині надзвичайно гостро стоїть питання боротьби зі зростанням резистентності мікроорганізмів до хіміотерапевтичних антимікробних препаратів [2, 3].

Впровадження в медичну практику антибіотиків різного походження, хімічної структури, спектру протимікробної активності, механізму дії сприяло підвищенню ефективності лікування багатьох інфекційних захворювань і разом з тим поставило перед теоретичною і клінічною медициною нові, важко вирішувані проблеми, які торкаються правильного вибору необхідного препарату та запобігання побічним реакціям. Розвиток набутої стійкості мікроорганізмів — одне із складних питань сучасної антибіотикотерапії. З метою подолання цього ускладнення впроваджуються антимікробні засоби нових хімічних груп та застосовуються комбіновані препарати. Однак стійкість мікроорганізмів росте у багато разів швидше, ніж створюються нові антимікробні засоби. На фоні значного росту набутої бактеріальної стійкості в світову клінічну практику за останні роки введена

дуже обмежена кількість нових антибактеріальних препаратів.

Численні літературні дані останніх років свідчать про ефективність дії наночастинок металів, зокрема срібла, проти широкого ряду аеробних, анаеробних, грам-позитивних та грам-негативних бактерій, дріжджових грибів, нитчастих грибів та вірусів, про відсутність виникнення резистентності до них з боку мікроорганізмів та про актуальність застосування наночастинок срібла як антимікробного засобу для лікування інфекційних захворювань [1, 5–8].

Срібло вперше одержало схвалення для застосування як антимікробний засіб у 20-х роках минулого століття, але його використання зменшилось із початком застосування антибіотиків для лікування бактерійних інфекцій, починаючи з 40-х років минулого століття. Останнім часом срібло знову набуло популярності, особливо у лікуванні відкритих ран з поширенням метицилін-резистентного золотистого стафілококу [6]. Срібло розглядається як мікроелемент, необхідний для нормального функціонування внутрішніх органів та систем, а також як потужний засіб, що підвищує імунітет.

Із зростанням застосування срібла для місцевого лікування збільшуються проблеми, пов'язані із вивченням їх антимікробної дії [6]. З того часу, коли вперше було встановлено, що знищення патогенних мікроорганізмів припиняється, коли концентрація пеніциліну у плазмі падає нижче мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), визначення фармакологічного індексу стало основним параметром при порівнянні антимікробних засо-

Г.Г. Дідікін — <https://orcid.org/0000-0002-9268-5072>

бів і розробці оптимальних режимів дозування. МІК срібла активно вивчається різними галузями його застосування [6]. Визначення МІК₅₀ та МІК₉₀, які найчастіше вивчаються при оцінці чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, не адаптовані для вивчення дії срібловмісних засобів. Так, за даними літератури, МІК срібла по відношенню до *St. aureus* (близько 100 штамів) знаходиться в межах від 8 до 80 мг/л, по відношенню до *Ps. aeruginosa* (близько 100 штамів) — в межах 8...70 мг/л [6].

Узагальнюючи вищесказане, не підлягає сумніву, що розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) на основі НЧ срібла є актуальним і затребуваним напрямком.

Метою роботи було: дослідити можливість і оцінку перспективності використання процесу електронно-променевого вакуумного випаровування для отримання наночастинок срібла; дослідити залежність маси випареного срібла від вихідної маси наважки срібла, величини струму променя нагріву реактора для орієнтованого осадження парового потоку на порошок, швидкості випаровування та тривалості процесу випаровування срібла для отримання наночастинок срібла на поверхні порошкоподібного носія; надати рекомендації щодо практичного застосування технологічних параметрів випаровування срібла для оцінки наперед заданого середнього розміру НЧ срібла; використовуючи технологію нанесення срібла на поверхню порошкоподібного носія, синтезувати наноматеріал композиції ПВП–Ag; отриманий наноматеріал композиції ПВП–Ag використати для розробки нового лікарського засобу з бактеріцидною дією.

Матеріали і методики досліджень. Нині для лікування гнійних ран використовують місцеві засоби з антисептиками, зокрема, препаратами срібла. Креми «Дермазин», «Сульфаргін», «Аргедин Босналек» містять 1 % сульфадіазину срібла, крем «Аргосульфан» — 2 % срібної солі сульфатіазолу [9]. Недоліком цих засобів є те, що срібло в їх складі перебуває в іонізованій формі, що підвищує ризик токсичності. Наприклад, при місцевому застосуванні засобів із сульфадіазину срібла (Дермазин, Аргосульфан, Сульфаргін) можливе надходження з пошкодженої поверхні до 1 % іонів срібла та до 10 % сульфадіазину в системний кровообіг. Тому, при тривалому застосуванні цих препаратів можуть виникнути побічні ефекти, характерні для сульфаніламідів: алергічні реакції, порушення кровотворення, розлади травлення, гепатит та ін.

Було поставлено задачу розширення асортименту засобів для лікування інфікованих ран, гнійно-запальних уражень шляхом розробки оригінальної фармацевтичної композиції у формі гелю, який містить комбінацію активних і допо-

міжних речовин, виявляє широкий спектр антимікробної активності та одночасно має протизапальні, репаративні та дезінтоксикаційні властивості. Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція у формі гелю для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних уражень містить як діючі речовини наночастки срібла, отримані шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування і конденсації срібла на матеріал носія полівінілпіролідон (ПВП) та глюкозамін, а у складі гідрофільної гелевої основи — карбопол, гліцерин та воду. Введення глюкозаміну дозволяє розширити спектр фармакологічної дії засобу та виявити протизапальну, репаративну активність. Він пригнічує утворення пероксидних радикалів й активацію протеолітичних ферментів у зоні запалення, що ушкоджують тканину, зменшує прояви запалення, гальмує утворення протизапальних цитокінів, виявляє ендотеліпротекторну дію. Також глюкозамін чинить аналгетичний ефект. ПВП сприяє адсорбції та видаленню токсинів з рани. Гелева гідрофільна основа не пересушує та не подразнює шкіру. Активні компоненти й компоненти основи засобу є дозволеними до використання в фармацевтичній галузі. Впровадження нанотехнологій дозволяє зменшити токсичність препаратів срібла. Відомо, що стабілізовані ПВП наночастки срібла, на відміну від іонізованих форм, не виявляють токсичних властивостей в організмі людини і мають унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості, які забезпечують їх високу антибактеріальну, антигрибкову, протівірусну активність, а також додатково виявляють антиоксидантні властивості та стимулюють процеси загоєння в шкірі, підвищують місцевий імунітет. Тому, проблема пошуку та розробки нових препаратів з наночастинками срібла для лікування ран є актуальною для сучасної фармації медицини.

Для синтезу нанокомпозитів системи ПВП–Ag використовували полімери Пласдон® (ПВП) К-15 та Пласдон® К-17 з молекулярною масою 8000 та 10000 із серії синтетичних гомополімерів, що мають поверхнево-активні властивості, добре розчинні у воді, спирті (етанол) [10] та ряді органічних розчинників.

У роботах [11–13] представлено технологічні можливості для реалізації процесу орієнтованого осадження парового потоку на поверхні порошоків. Цей спосіб дозволяє дозувати кількість срібла у потоці його парів та забезпечувати нанесення необхідної кількості на поверхню частинок носія для одержання композиту заданого складу та структури. Переважно використовували поверхнево-активні речовини (ПАР) у порошкоподібно-

му вигляді, коли дисперсністю матеріалу та його перемішуванням можна забезпечувати рівномірне розподілення частинок срібла на поверхні гранул носія. Вибір носія з тих ПАР, що спроможні стабілізувати частинки срібла в дисперсійному середовищі колоїдного розчину, дозволяє одержувати колоїдний розчин розчиненням нанокompatу безпосередньо у дисперсійному середовищі без попереднього вивільнення наночастинок срібла із нанокompatу розчиненням носія в проміжній рідині. Такими носіями можуть бути розчинні у воді і/або в інших рідинах ПАР, обрані з групи, що включають: полівінілпіролідон, поліетиленоксид, поліакриламід, декстран, крохмаль. ПВП використовували як матеріал носія.

На рис. 1, а показана технологічна схема процесу електронно-променевого випаровування і конденсації у вакуумі молекулярних пучків Ag з метою отримання наночастинок Ag та загальний вигляд усередині технологічної камери електронно-променевої установки (б) з використанням реактора (б), що служить для генерації та формування спрямованого атомно-молекулярного потоку Ag. Синтез нанокompatів з НЧ срібла здійснювали на установці УЕ-142. У представленому варіанті технологічної схеми графітовий випарувач складається з верхньої та нижньої частин, що утворюють замкнутий об'єм. У нижній частині випарника розташовується випаровуваний матеріал, у верхній частині є вихідний отвір для мо-

лібденової насадки. Під час нагрівання випарника електронним променем матеріал (срібло), який перебуває в нижній його частині, доводиться до плавлення, випаровується і завдяки насадці формується спрямований до контейнера з порошком молекулярний потік срібла. При контакті парів срібла з порошком носія на поверхні його гранул відбувається конденсація срібла та створюється нанокompat з НЧ Ag.

У проведених експериментах порошки поміщали у плоскі мідні охолоджувані контейнери, перемішували їх з одночасним осадженням парового потоку. Отримані нанокompatи ПВП–Ag використовували для приготування колоїдних систем на основі води та етилового спирту. Розподіл частинок за розміром у КС ПВП–Ag–H₂O визначали методом фотон-кореляційної спектроскопії (ФКС) на лазерному кореляційному спектрометрі «Zeta Sizer-3» (Malvern, Великобританія). Особливість методу ФКС полягає у тому, що результати окремого вимірювання можна розрахувати як у вигляді моноmodalного, так і поліmodalного приближення (в нашому випадку з допомогою програми «Contin»). Моноmodalне приближення дозволяє отримати середній розмір усіх наявних в розчині частинок, тоді як поліmodalне приближення показує середній розмір і кількість кожного типу частинок у випадку полідисперсної суспензії. Методом трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) на мікроскопі НІТАСНІ Н-800 при прискорювальній

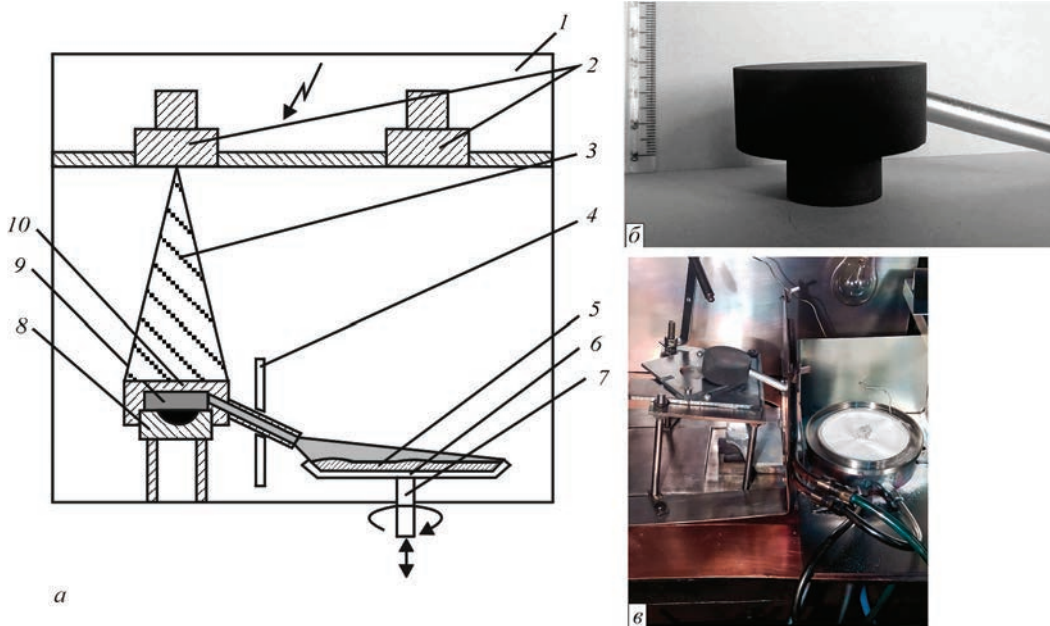


Рис. 1. Схема (а), зовнішній вигляд випарника (реактор) (б) для орієнтованого осадження парового потоку на порошок і загальний вигляд усередині технологічної камери ЕЛУ УЕ-142 з реактором та контейнером з порошком для осадження срібла (в): 1 — вакуумна камера; 2 — електронно-променева гармата; 3 — електронний промінь; 4 — водоохолоджуваний екран; 5 — порошок; 6 — контейнер для порошку; 7 — пристрій для обертання та вібрації контейнера з порошком; 8 — нижня частина випарника (реактора); 9 — випаровуваний матеріал; 10 — верхня частина випарника з отвором та насадкою для виходу спрямованого парового потоку [12]

напрузі 150 кВ в режимі просвіту були досліджені опади, отримані після видалення ПВП та води з колоїду ПВП–Ag–H₂O. Математичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програм статистичного аналізу Microsoft Excel.

Для одержання колоїдних розчинів як дисперсійного середовища можна застосовувати воду, інші полярні рідини, а також неполярні: аліфатичні та ароматичні вуглеводні, їх похідні та ін. Використання ПВП як носія частинок срібла, в котрому частинки срібла закріплюються, дозволяє простим і ефективним способом одержувати наноккомпозит срібла, який вже містить стабілізатор, що перешкоджає агрегації частинок срібла під час розчинення безпосередньо у дисперсійному середовищі цільового колоїдного розчину або в іншій проміжній рідині. Таким чином досягається спрощення процесу як на стадії синтезу наночастинок срібла, так і на стадії приготування колоїдних розчинів із забезпеченням їх агрегативної стійкості.

Традиційно в медицині як замітники плазми використовуються колоїдні розчини на основі ПВП з водою. Для одержання колоїдної системи (КС) срібла у воді в чисту суху склянку поміщають навеску порошку наноккомпозиту ПВП–Ag (ПВП марки К-17), додають 20 мл деіонізованої дистильованої води, закривають пробкою і для прискорення розчинення поміщають у водяну баню з температурою 50...60 °С. Після десятихвилинної витримки з перемішуванням та обробкою ультразвуком одержують прозорий колоїдний розчин срібла світло-коричневого кольору.

ПВП добре розчиняється в етиловому спирті. Тому для визначення розміру наночастинок в отриманих за технологічними режимами композиціях ПВП–Ag також були приготовлені КС складу «Етанол–2 % ПВП–Ag». КС готували в пробірках об'ємом 20 мл: навеску порошку ПВП–Ag, всипали в пробірку, доливали 15 мл етилового спирту, закривали пробірку пробкою. Перемішуючи вміст пробірки, намагалися одержувати прозорий колоїдний розчин срібла світло-коричневого кольору. Після цього пробірки (без пробки) з вмістом поміщали у ванну УЗД з водою, нагрітою до 55 °С, протягом 30 хв піддавали УЗ обробці за режимом «SWEEP». За 20 год після приготування проводили вимірювання розподілу частинок методом ФКС.

Отримані зразки КС досліджували в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Дослідження антимікробної активності лікарських форм з наночастинками срібла були проведені у Національному фармацевтичному університеті (НФаУ, м. Харків).

Результати досліджень. Щоб оцінити можливість практичного застосування електронно-променевої технології для синтезу НЧ срібла заданого розміру, спочатку на низці експериментів досліджували динаміку випаровування наважки срібла масою 900 мг і вище, закладеної в реактор. На рис. 2 наведено приклади динаміки випарування срібла від часу процесу випаровування. Простежування динаміки випаровування в часі, як буде показано нижче, дасть змогу за середньою швидкістю випаровування срібла визначити середній розмір наночастинок срібла.

Однак, як показали перші серії експериментів, випарувати строго задану кількість срібла, використовуючи наважку масою набагато більшою за необхідну для випаровування кількість, виявилось проблематичним. Якщо вам потрібно випарувати, наприклад, 100 мг срібла і завантажити в реактор 900 або 1500 мг срібла, то поставлене завдання важко здійсненне. З метою проведення експериментів маса наважки, що завантажується, була близька до необхідної маси випаровуваного матеріалу. На рис. 3 наведено результати таких численних експериментів, проведених з метою визначення залежності маси випареного срібла від тривалості процесу випаровування. При цьому варіювали технологічні параметри процесу випаровування срібла з реактора, а саме: вихідну масу срібла, величину струму променя нагрівання реактора, швидкість випаровування срібла і кут нахилу насадки реактора. У роботі не наводяться результати використання реактора з вертикально спрямованою насадкою реактора. При цьому слід зауважити, що коефіцієнт корисної дії (ККД) реактора підвищується зі збільшенням кута нахилу насадки до максимуму за кута 90°, досягаючи 30 % і більше залежно від розміру контейнера для порошку і віддалення вихідного отвору насадки

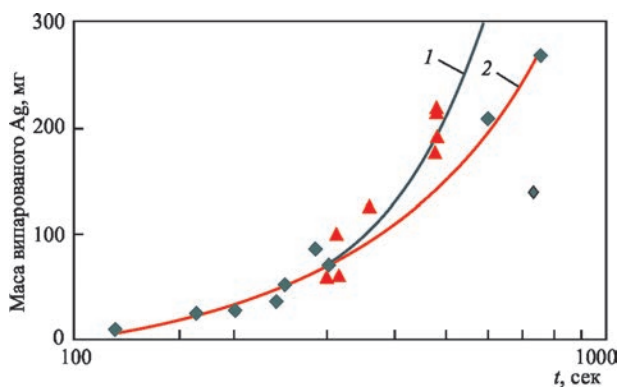


Рис. 2. Залежність маси випарованого срібла від вихідної маси срібла, сили струму нагріву реактора та часу випаровування: 1 — 1230...1470; 2 — 900...1000 мг; реактор графітовий, струм нагрівання реактора — 0,19...0,20 А (1); 0,15...0,17 А (2)

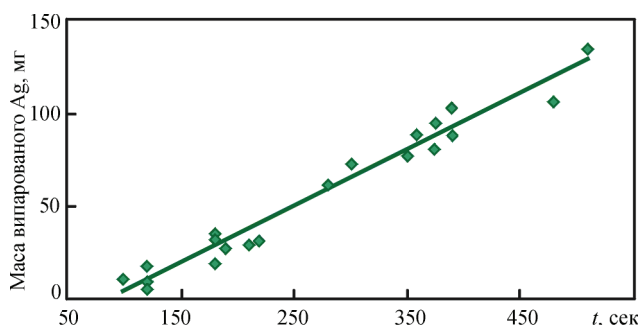


Рис. 3. Залежність маси випареного срібла від тривалості процесу випаровування

від поверхні порошку в контейнері. Наведені на рис. 3 результати дають змогу визначити швидкість випаровування срібла і, як показали подальші дослідження, швидкість випаровування срібла визначає середній розмір НЧ. Вихідна маса наважок срібла, величина струму променя нагріву реактора і швидкість випаровування срібла вказані в табл. 1.

Середній розмір НЧ срібла визначали методом ФКС колоїдних систем $H_2O-1,4\%$ ПВП-Аг $H_2O-5\%$ ПВП-Аг та Етанол- 2% ПВП-Аг. Раніше було

встановлено, що інтенсивність розсіювання світла в колоїдних розчинах систем $H_2O-ПВП$ і Етанол-ПВП у середньому на 2 порядки менша, ніж у системах $H_2O-ПВП-Аг$ та Етанол-ПВП-Аг. Нижче наведено результати дослідження фракційного складу та середнього розміру НЧ срібла вищезгаданих КС.

Результати дослідження зразка КС $H_2O-5\%$ ПВП-Аг (концентрація срібла в КС була приблизно $0,06$ мас. %) через сутки після приготування представлені в табл. 2 та на рис. 4.

На рис. 5 наведено результати ФКС-вимірювання розподілу частинок срібла у КС $H_2O-1,4\%$ ПВП-Аг (ПВП Пласдон® К-15, молекулярна маса 8000) (а) та ТЕМ частинок срібла (б); молекулярна маса; середня швидкість випаровування срібла становила $14,4$ мг/хв.

На рис. 6 за результатами експериментів та ФКС-вимірювань наведено залежність середнього розміру частинок в КС Етанол- 2% ПВП-Аг від швидкості випаровування срібла при отриманні композиції ПВП-Аг. Як видно, середній розмір НЧ срібла залежить від швидкості випарування срібла і зі збільшенням швидкості випаровування

Таблиця 1. Технологічні параметри процесів випаровування срібла з графітового реактора

Початкова маса Ag, мг	Випарений Ag, мг	Струм променя, А	Час випаровування, с	Середня швидкість випаровування, мг/хв
53,8	10,0	0,20...0,21	100	5,8
120,6	18,3	0,18...0,19	120	9,15
135,1	8,7	→→	→→	4,35
172,1	4,0	0,19...0,20	→→	2,0
50,1	26,0	0,20	150	10,0
48,7	35,0	0,21	180	13,0
49,8	30,8	0,210...0,215	→→	10,3
54,70	18,3	0,23...0,21	→→	6,1
31,7	27,7	0,18	190	8,8
51,0	28,0	0,21	210	8,0
39,8	31,3	0,21...0,22	220	8,5
75,9	61,4	→→	280	13,2
83,6	73,5	0,20	300	14,7
80,0	77,2	→→	350	12,9
136,4	87,9	0,21...23,0	360	13,5
79,3	79,3	0,19...0,20	375	12,2
98,0	95,6	0,20	→→	14,7
98,0	95,6	→→	→→	→→
115,6	87,4	0,20...22,0	390	13,4
148,4	103,7	0,21...0,23	→→	16,0
116,4	105,0	0,20...22,0	480	13,1
142,0	136,2	→→	510	16,0

Таблиця 2. Фракційний склад НЧ срібла в КС $H_2O-5\%$ ПВП-Аг

НЧ Ag	Найімовірніший розмір частинок, нм	Полімодальний розподіл		
		Розмір фракції, нм	Загальна маса частинок, %	Загальна кількість частинок, %
Перша фракція	5,7	2...20	99,9	99,9
Друга фракція	161	50... 500	0,1	менше 0,1

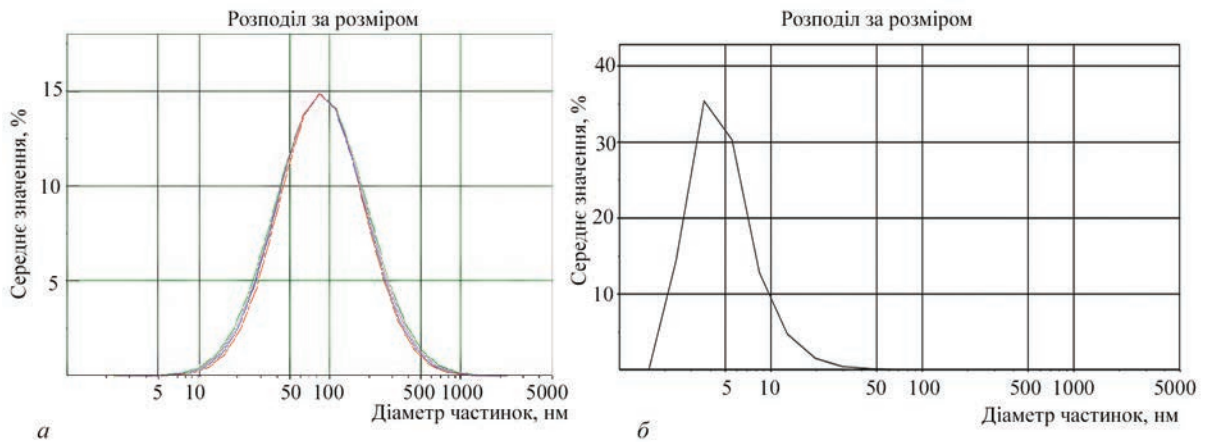


Рис. 4. Лазерний кореляційний спектр колоїдної системи H_2O -5% ПВП-Аg (а); розподіл частинок за розміром в КС (об'єм), 1 доба після приготування

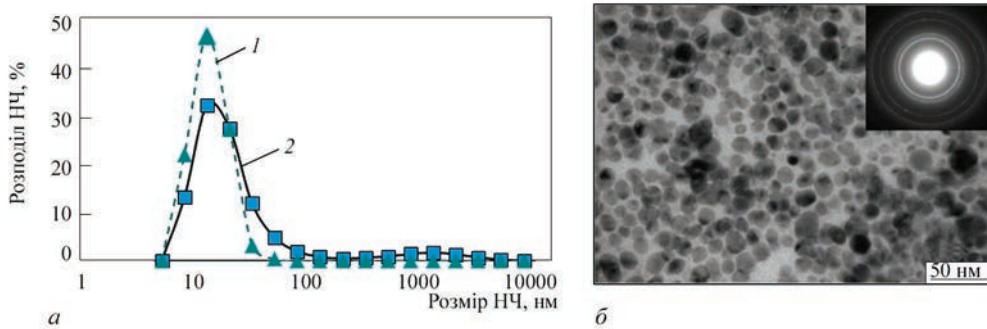


Рис. 5. Розподіл частинок срібла за розміром в КС H_2O -1,4 % ПВП-Аg методом вимірювання ФКС: 1 — кількість; 2 — об'єм (а); частинки срібла (б)

загальна тенденція зміни середнього розміру НЧ спрямована у бік їхнього зменшення.

Результати дослідження антимікробної активності лікарських форм з наночастинками срібла. Як приклад практичного використання композиції ПВП-Аg стосовно розробки лікарських субстанцій антимікробної дії на основі наночастинок Аg можна привести дослідження антимікробної активності лікарських форм з наночастинками срібла середнім розміром 10...12 нм у формі гелів. На кафедрі заводської технології у Національному фармацевтичному університеті (НФаУ, м. Харків) було створено шість гелів (табл. 3). Гостру токсичність субстанцій глюкозамін із наносріблом та ПВП із наносріблом, а також гелів, які вводили внутрішньошлунково і вивчали експрес-методом на мишах. За результатами попереднього дослідження антимікробної активності *in vitro* було обрано чотири перспективні зразки гелів: 1, 2, 4 та 6 (табл. 3). Репаративну активність вивчали паралельно з антимікробною активністю в умовах *in vivo* на моделі рани в щурів. Дану модель обрано з огляду на те, що вона дозволяє дослідити не лише антибактеріальну активність препарату, але й репаративні властивості, оскільки відтворює одразу три фази ранового процесу: гнійно-некротичну, грануляційну та епітелізаційну. Досліджувані гелі, виходячи зі скла-

ду, найбільш активно повинні працювати саме в першій фазі, виявляючи антибактеріальні (наносрібло), протизапальні та анальгетичні властивості (глюкозамін). Як відомо, адекватна терапія першої фази ранового процесу визначає швидкість подальших репаративних процесів у рані. Препарат порівняння (крем «Дермазин») обрано на підставі того, що він містить 1 % сульфадіазину срібла і показаний для лікування гнійних ран, тобто за складом та показаннями добре зіставляється із досліджуваними гелями. Через три дні після інфікування ран починали лікування, гелі наносили 1 раз на добу тонким шаром в емпіричній

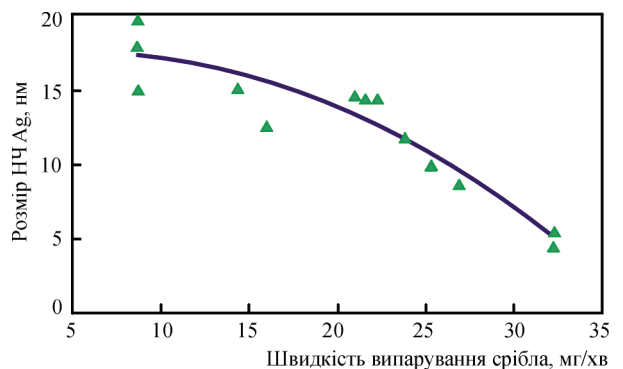


Рис. 6. Розподіл середнього розміру НЧ срібла залежно від швидкості випаровування срібла. Вимірювання виконані в КС Етанол-2 % ПВП-Аg

Таблиця 3. Склад гелів з наночастинками срібла

Гель	Діючі речовини	Основа
1	Глюкозамін (1,0 %) + ПВП (2,0 %)	Гідрофільна: карбопол Ultrez — 2,0 %, гліцерин — 5,0 %, вода очищена — до 100 %
2	ПВП (Ag 0,164 % — 0,1 %) + ПВП (2,0 %)	
3	ПВП (2,0 %)	
4	Глюкозамін (1,0 %) + ПВП (Ag 0,164 % — 0,1 %) + ПВП (до 2,0 %)	
5	Глюкозамін (Ag 0,175 % — 0,1 %) + глюкозамін (до 1,0 %) + ПВП	
6	Глюкозамін (Ag 0,175 % — 0,01 %) + глюкозамін (до 1,0 %) + ПВП	

дозі 20 мг/см². Загоєння ран спостерігали у динаміці на 1, 3, 5, 7, 9 день досліджу. Для об'єктивної оцінки лікувальної дії досліджуваних гелів проводили морфологічне вивчення зони ранової поверхні, для верифікації системної дії — окремих внутрішніх органів. Гістологічному дослідженню підлягали зразки шкіри, серця, печінки, нирок, легень щурів, яким відтворювали модельну патологію — інфіковані рани, що загоювалися природним шляхом (контрольна патологія) та зразки аналогічних органів щурів з інфікованими ранами, яких лікували одним з гелів з наносріблом (1, 2, 4 та 6) або препаратом порівняння — маззю «Дермазин». Лікування досліджуваними гелями з наносріблом і препаратом порівняння проводили впродовж 9-ти днів, починаючи з 3-го після інфікування збудником.

За результатами проведених досліджень встановлено, що виявили антимікробну активність по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів (*S.aureus*) тест-зразки гелів 1, 2, 4, 5, 6. По відношенню до представників грамнегативних мікроорганізмів отримані наступні результати: до *P. aeruginosa* виявили антимікробну активність тест-зразки 1, 2, 3, 4; до *Kl.pneumoniae* — 2, 3; *E. coli* — 6 відповідно. Тест-зразки 2, 6 виявили помірну фунгістатичну активність. Дослідженнями встановлено, що найбільш широкий спектр вибірково виражених антибактеріальних властивостей до відповідно регламентованих тест-штамів при таманні тест-зразкам 2, 6, 4. При цьому, враховуючи особливості складу тест-зразка 2 (ПВП (Ag 0,164 % – 0,1 %) + ПВП (2,0 %)) та рівень антимікробної здатності тест-зразка 6, слід зазначити, що досліджений тест-зразок 4 позитивно характеризується вираженою бактерицидною дією по відношенню до грампозитивних (*S.aureus*) та грамнегативних (*P.a- eruginosa*) мікроорганізмів.

При застосуванні гелю з глюкозаміном та наночастинками срібла площа ран зменшилася на 51 %, гелю з глюкозаміном — на 13 %, гелю з наночастинками срібла — на 49 %, а крему «Дермазин» — на 32 %. На 9-ту добу швидкість скорочення площі ран заявленого зразку була на рівні з препаратом порівняння. За показником епітелі-

зації вже на 9-ту добу експерименту в групі, яку лікували гелем з глюкозаміном та наночастинками срібла, повне загоєння рани відбулось у 40 % тварин. Тимчасом як у решти експериментальних зразків епітелізація спостерігалась лише на 11-ту добу лікування та складала 60 %, а в групі офіційного крему «Дермазин» — 40 %.

За результатами експериментальних планіметричних досліджень можна зробити висновок, що гель з глюкозаміном і наночастинками срібла найбільш сприяє прискоренню процесів регенерації та епітелізації і за виразністю лікувальної дії перевершує інші зразки гелів та референс-препарат. Аналіз результатів біохімічних досліджень крові свідчить, що лікування ран у тварин заявленим гелем найбільш сприяє зменшенню системних проявів запалення та деструкції тканин.

Висновки

1. Електронно-променева технологія випаровування та конденсації у вакуумі з використанням реактора для випаровування елементів Ag дозволила синтезувати наноматеріали композиції ПВП–Ag.

2. Визначена залежність маси випареного срібла від вихідної маси срібла, струму нагріву реактора і тривалості процесу та розподіл середнього розміру НЧ срібла залежно від швидкості випаровування срібла.

3. Отриманий наноматеріал композиції ПВП–Ag був використаний у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) для розробки лікарських гелів на основі глюкозаміна з низькою токсичністю, ранозагоювальною здатністю та вираженою бактерицидною дією в умовах гнійно-некротичного ранового процесу.

4. Найкращу ранозагоювальну дію за показниками достовірної нормалізації біохімічних, імунобіохімічних та гематологічних показників при лікуванні виявив гель за складом: глюкозамін + 1,0 %; ПВП + 0,164 % Ag у перерахунку на срібло 0,10 %; ПВП — до 2,0 %; карбопол Ultrez — 10...2,0 %; триетаноламін — до рН 6,4; гліцерин — 5,0 %; вода очищена — до 100 %,

який за швидкістю епітелізації перевищував референс-препарат мазь «Дермазин».

5. Досліджений гель позитивно характеризується вираженою бактерицидною дією по відношенню до грампозитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*P. aeruginosa*) мікроорганізмів.

Список літератури/References

1. Chekman, I.S., Movchan, B.A., Zagorodnyi, M.I. et al. (2008) Nanosilver: Technologies of manufacturing, pharmacological properties, indications for use. *Preparaty i Tekhnologii*, 51(5), 32–34 [in Russian].
2. Mokienco, A., Petrenko, N., Bozhenko, A. (2010) Stability of bacteria as an interdisciplinary problem. *Visnyk NANU*, 8, 49–56 [in Ukrainian]. <https://nasu-periodicals.org.ua/index.php/visnyk/article/view/4493>
3. (2010) Weekly Pharmacy: A problem that needs an immediate solution! *Ezhenedel'nik Apteka*, 766(45) [in Ukrainian]. www.apteka.ua
4. Jung, W.K., Koo, H.C., Kim, K.W. (2008) Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in staphylococcus aureus and escherichia coli. *Appl. Environ. Microbiol.*, 74, 2171–2178. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.02001-07>
5. Kim, J.S., Kuk, E., Yu, K.N. (2007) Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine*, 3(1), 95–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2006.12.001>
6. Chopra, I. (2007) The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: Useful development or a cause for concern? *J. Antimicrob. Chem.*, 59, 587–590. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkm006>
7. Panacek, A., Kvitek, L., Pucek, R. et al. (2007) Silver colloid nanoparticles: Synthesis, characterization, and their antibacterial activity. *J. Phys. Chem.*, 110(33), 16248–16250. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp063826h>
8. Morones, J.R., Elechiguerra, J.L., Camacho, A.A. et al. (2005) The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 16, 2346–2353. DOI: <https://doi.org/10.1088/0957-4484/16/10/059>
9. (2012) Compendium. *Medicinal preparations*. Kyiv, Morion [in Russian]. <http://www.compendium.com.ua>
10. Christian, P., Kammer, V., Balousha, P., Hofman, Th. (2008) Nanoparticles: Structure, properties, preparation and behavior in environmental media. *Ecotoxicology*, 17, 326–343. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10646-008-0213-1>
11. Movchan, B.O., Yakovchuk, K.Yu. (2012) *Device and method of electron beam evaporation and vacuum directed deposition of vapor flow on substrate*. Pat. Ukraine, No. 98085, 10.04.2012 [in Ukrainian].
12. Yakovchuk, K.Yu. (2013) Application of electron beam evaporation technology for deposition of coatings on powder granules. *Tekhnologicheskie Systemy*, 3, 49–55 [in Russian].
13. Kovinskii, I.S., Gornostai, A.V. (2012) Nanosized discrete copper oxide coatings on sodium chloride crystals deposited in vacuum from the vapour phase. *Advances in Electrometallurgy*, 2, 146–149.

SYNTHESIS AND STUDY OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH SILVER NANOPARTICLES, PRODUCED BY ELECTRON BEAM EVAPORATION

G.G. Didikin

E.O. Paton Electric Welding Institute of the NAS of Ukraine.

11 Kazymyr Malevych Str., 03150, Kyiv, Ukraine. E-mail: didikin@paton-icebt.kiev.ua

A technological scheme for generating and forming a directed atomic and molecular flow of silver in the process of electron beam evaporation and condensation for the synthesis of nanocomposites is considered. The influence of the initial mass of silver, beam current, evaporation time, and evaporation rate on the mass of evaporated silver was evaluated. The distribution of the average size of silver nanoparticles depending on the evaporated silver velocity was estimated. The obtained results make it possible to synthesize nanocomposites with a predetermined most probable average size of silver nanoparticles. The structure of the PVP–Ag composite and the H₂O–PVP–Ag and Ethanol–PVP–Ag colloidal systems was investigated by TEM and photon correlation spectroscopy (PCS). The results of the study of glucosamine substance with PVP and nanosilver in the form of a gel with antimicrobial (antistaphylococcal, antipseudomonal), wound healing and anti-inflammatory effects, which has low toxicity and can be used for the local treatment of infected wounds and purulent inflammatory skin lesions, are presented. 13 Ref., 3 Tabl., 6 Fig.

Keywords: composite powders, nanostructured coatings, electron beam evaporation and condensation (EB–PVD), evaporator design, directed vapor flow in vacuum, deposition, colloidal systems, polyvinylpyrrolidone, photon correlation spectroscopy

Отримано 22.01.2025

Отримано у переглянутому вигляді 19.03.2025

Прийнято 01.05.2025

СУЧАСНА ЕЛЕКТРОМЕТАЛУРГІЯ



ПІДПИШІТЬСЯ СЬОГОДНІ

Передплата доступна у друкованому та цифровому форматах!

Тел.: (38044) 205-23-90; E-mail: journal@paton.kiev.ua; patonpublishinghouse@gmail.com;

<https://patonpublishinghouse.com>