



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95555** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 33/38** (2006.01)  
**A61P 31/02** (2006.01)  
**B82B 3/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

|  |  |
|--|--|
| <p>(21) Номер заявки: <b>u 2014 08079</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>17.07.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.12.2014</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2014, Бюл.№ 24</b></p> | <p>(72) Винахідник(и):<br/><b>Важнича Олена Митрофанівна (UA),<br/>Лобань Галина Андріївна (UA),<br/>Ганчо Ольга Валеріївна (UA),<br/>Курапов Юрій Анатолійович (UA),<br/>Андрусишина Ірина Миколаївна (UA),<br/>Джабер Валід Катем Ода (UA),<br/>Скрипник Микола Валентинович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и):<br/><b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ<br/>ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА<br/>МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА<br/>АКАДЕМІЯ",<br/>вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36024 (UA)</b></p> |
|--|--|

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДУ СРІБЛА З АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб одержання наночастинок оксиду срібла з антимікробними властивостями включає їх стабілізацію похідним 3-гідроксипіридину та високомолекулярною сполукою. Композитні наночастинок виготовляють з конденсату наночастинок оксиду срібла (10 нм), осаджених на кристали натрію хлориду, шляхом їх диспергування в розчині ПВП низькомолекулярного разом з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом і застосовують для антимікробної дії.

**UA 95555 U**



Корисна модель належить до галузі медицини і фармації, а саме нанотехнології одержання протимікробних засобів.

Незважаючи на швидкий прогрес у створенні лікарських препаратів і розвитку фармацевтичних технологій, інфекційні захворювання, викликані бактеріями, продовжують залишатися однією з найбільших проблем охорони здоров'я в усьому світі [Global trends in emerging infectious diseases / K.E. Jones, N.G. Patel, M.A. Levy [et al.] // Nature. - 2008. - Vol. 451, № 7171. - P. 990-993]. У цьому зв'язку інтерес викликають розробки на протимікробних заходів на основі нанотехнологій [Pelgrift R.Y. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance / R.Y. Pelgrift, A.J. Friedman.// Adv. Drug Deliv. Rev. - 2013. - Vol. 65, № 13-14. - P. 1803-1815]. Серед таких агентів, пов'язаних із нанотехнологіями, одну з перших позицій посідають наночастинки (НЧ) срібла [Rizzello L. Nanotechnology tools for antibacterial materials / L. Rizzello, R. Cingolani, P.P. Pompa // Nanomedicine (Lond). - 2013. - Vol. 8, № 5. - P. 807-821]. На світовому ринку представлені дисперсії НЧ срібла з чітко визначеними розмірами, концентрацією та стабілізуючими речовинами, однак широке різноманіття інфекційних збудників та клінічних ситуацій, які передбачають застосування протимікробних засобів, роблять актуальним створення композитних НЧ срібла з поліпшеними фізико-хімічними властивостями та посиленою фармакологічною активністю, а також розробку відповідних способів їх одержання.

Відомий спосіб одержання НЧ срібла для подальшого медичного застосування, заснований на короткому електричному розряді між двома срібними електродами в деіонізованій воді [Разрядно-импульсные системы производства нанокolloидных растворов биологически активных металлов методом объемного электроискрового диспергирования / А.А. Щерба, С.Н. Захарченко, К.Г. Лопатько [и др.] // Праці ІЕД НАНУ. - 2010. - Вип. 26. - С. 152-160]. НЧ срібла, одержані цим електролітичним шляхом, чисті і мають бактерицидну дію переважно на грамнегативні бактерії, однак концентрація таких НЧ невисока, вони недостатньо активні стосовно грампозитивних мікроорганізмів.

Існує винахід, в якому розкритий спосіб, що стосується одержання НЧ срібла методом термічного розкладання срібно-аміної сполуки [Pat. 2014024901 A1 WO, IPC B22F 1/00; B22F 1/02; B22F 9/30; B82Y 30/00; B82Y 40/00; H01B 13/00; H01B 5/00. Method for producing silver nano-particles and silver nano-particles / Iguchi Yuki (JP); Okamoto Kazuki (JP); applicant Daicel Corp (JP). - №WO2013JP71296; JP20120175467; applic. 31.07.2013; public. 13.02.2014.], однак до складу таких НЧ не введено стабілізуючі та модифікуючі речовини, які поліпшують їх антимікробні властивості.

Відомий спосіб одержання протимікробного засобу з НЧ срібла, для стабілізації яких застосовано природний полісахарид арабіногалактан [Пат. 2278669 С1 UA, МПК А61К 31/717; А61К 36/15; А61Р 31/04. Средство, обладающее антимикробной активностью / Александрова Г.П. (RU); Грищенко Л.А. (RU); Фадеева Т.В. (RU); Медведева С.А. (RU); Сухов Б.Г. (RU); Трофимов Б.А. (RU); заявитель и патентообладатель Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (RU). - № 2004132636/15; заявл. 09.11.2004; опубл. 27.06.2006]. Цей спосіб дозволяє одержати нанорідину, стабільну при зберіганні і активну проти музейних штамів мікроорганізмів, але на етапі одержання НЧ срібла потрібне додаткове очищення продукту реакції.

Існує спосіб стабілізації НЧ срібла лимонною кислотою з подальшим застосуванням їх для посилення стандартної терапії кишкових інфекцій [Пат. 71846 UA, МПК А61К 33/38. Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням колоїдного срібла / Чемич М.Д. (UA); Полов'ян К.С. (UA); Гуков С.В. (UA); заявник та патентовласник Сумський державний університет (UA). - № u201201181; заявл. 06.02.2012; опубл. 25.07.2012, бюл. № 14/2012]. Такі НЧ срібла (25 нм) у концентрації 10 мг/л підвищують ефективність стандартної терапії кишкових інфекцій, але розчин наносрібла вводиться додатково, збільшуючи кількість застосованих препаратів, і не йдеться про підвищення антимікробної активності самих НЧ.

Відомий спосіб одержання рідини, яка містить очищені НЧ срібла, виготовлені шляхом взаємодії твердого та рідкого попередників у певних співвідношеннях [Pat. 10351611 A1 DE, IPC A01N 59/16; A61K 33/38; B01J 13/00; C08J 7/12. Liquid phase containing pure nano-particulate silver, useful in antimicrobial pharmaceutical or cosmetic preparations, obtained by eluting silver from (in)organic solid precursor with (in)organic liquid phase / Cichos Christoph (DE); Guggenbichler Josef Peter (DE); Cichos Irmgard (DE); applicant Cichos Christoph (DE); Guggenbichler Josef Peter (DE). - № DE2003151611; applic. 05.11.2003; public. 11.08.2005]. Одержана за цим способом і розведена до концентрації 0,44 мг/л нанорідину виявляє антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову активність стосовно 10 видів збудників і має перспективи застосування в медицині, однак потребує ретельного додержання умов реакції та сепарації.

Відомий спосіб, за яким НЧ срібла з антимікробною дією одержують, використовуючи як відновник фільтрат культуральної рідини *Paenibacillus polymyxa* Jaas [Pat. 103509825 A CN, IPC C12P 3/00; C12R 1/07. Method for extracellularly synthesizing nano-silver particle through paenibacillus polymyxa Jaas cd cell-free filter liquor / Zhang Xin; Lin Ling; Deng Sheng; Zhou Yijun (CN); applicant Jiangsu Acad. Agricultural Sci. (CN). - №CN20121214095; applic. 27.06.2012; public. 15.01.2014]. Одержані за цим способом НЧ мають прийнятні розміри (20-50 нм), однакову форму та гарно диспергуються, але вихідні речовини, зокрема культуральну рідину, важко стандартизувати.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб одержання нанорідини, яка містить композицію наносрібла та пероксиду в антибактеріальному розчині [Pat. 103563983 A CN, IPC A01N 59/16; A01P 1/00. Nano-silver peroxide composite antibacterial solution and preparation method thereof / Zhao Bin; He Dannong (CN); applicant Sh. Nat. Eng. Res. Ct. Nanotech Co (CN). - № CN20121258483; applic. 24.07.2012; public. 12.02.2014]. Цей спосіб дозволяє одержати НЧ розмірами 1-10 нм, що характеризуються монодисперсністю та відсутністю агрегації. Завдяки поєднанню наносрібла та пероксиду такий розчин досягає високого рівня бактерицидності, але пероксид є недостатньо стабільною сполукою.

Недоліками відомих способів є недостатня антимікробна активність проти грампозитивних мікроорганізмів, необхідність додаткового очищення НЧ, а також неможливість стандартизувати процедуру синтезу, власна нестабільність додаткових речовин, застосованих при виготовленні композитних НЧ, або проблематичність використання як антисептиків.

Задача корисної моделі є розширення арсеналу протимікробних засобів за рахунок застосування НЧ оксиду срібла (10 нм), осаджених на кристали натрію хлориду, і стабілізованих у розчині похідним 3-гідроксипіридину (3-ГП) разом з ПВП.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування конденсату НЧ срібла та стабілізуючих речовин для приготування рідкої дисперсної системи з протимікробними властивостями, який відрізняється тим, що за НЧ срібла слугує нанопорошок з частинками Ag-AgO розмірами 10 нм, осадженими на кристали натрію хлориду, а в ролі однієї зі стабілізуючих речовин виступає похідне 3-ГП, яке надає НЧ підвищеної розчинності та протимікробної активності.

Спосіб виконується наступним чином: Конденсат НЧ оксиду срібла одержують зі змішаних молекулярних струменів срібла та натрію хлориду у вакуумній установці методом електронно-променевого випаровування й осадження парової фази [Пат. 92556 Україна, МПК В82В 3/00, С23С 14/24, С23С 14/54. Спосіб одержання наночастинок системи метал-кисень із заданим складом електронно-променевим випаровуванням і конденсацією у вакуумі / Б.Є. Патон, Б.О. Мовчан, Ю.А. Курапов, К.Ю. Яковчук. Опубл. 10.11.10, бюл. № 21]. У даному способі використовували порошок субстанції з розмірами частинок 10 нм і складом: Ag-28,72 мас. %, O - 2,83 мас. %, Na, Cl та інші елементи - до 100 мас. %. Співвідношення атомних процентів O (6,35 ат. %) і Ag (9,55 ат. %) дорівнювало 0,7, що відповідало умовній формулі  $AgO_{0,7}$  і дозволяло припустити наявність у конденсаті як  $Ag_2O$ , так і AgO.

Як одну з стабілізуючих речовин застосовують похідне 3-ГП - 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинат. Субстанція 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату - біла кристалічна речовина з емпіричною формулою  $C_{12}H_{17}NO_5$  та молярною масою 255,26 г/моль, гарно розчинна у воді та етиловому спирті, малорозчинна в ефірі, з максимумом поглинання в ультрафіолетовій ділянці спектру  $297 \pm 2$  нм [Етилметилгідроксипіридина сукцинат. Субстанція-порошок. Производитель: ООО "Бион". Рег. номер: ЛСР-001704/07-260707]. 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинат застосовується в клініці як препарат "Мексидол" та його генерики і виявляє антиоксидантну, антигіпоксичну, анксиолітичну, ноотропну дію, поліпшує мозковий кровообіг, функцію міокарду та печінки і має значну терапевтичну широту [Воронина Т.А. МЕКСИДОЛ® основные эффекты, механизм действия, применение [Электронный ресурс] / Т.А. Воронина. Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a070196.htm>].

Другою стабілізуючою речовиною слугує полівінілпіролідон нізкомолекулярний (ПВП), котрий має молекулярну масу  $8000 \pm 2000$  Дальтон і відомий як субстанція препарату "Гемодез-Н". Це порошок білого або жовтуватого кольору зі слабким специфічним запахом, легко розчинний у воді, спирті, хлороформі, нерозчинний в ефірі. Належить до 4 класу небезпеки - малобезпечні речовини [Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский  $8000 \pm 2000$ . Фармакопейная статья ФСП 42-0345-4367-03: РN002600/01-2003. - [Действующий от 2008-06-17]. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.sintvita.ru/docs/povidone8000.pdf>].

Для виконання способу порошок, що містить конденсат НЧ оксиду срібла, осаджених на кристали натрію хлориду, зважують на електронних вагах і вносять у суху скляну або

пластикову пробірку чи колбу в кількості 1-10 мг на 1 мл дисперсної системи. Субстанцію похідного 3-ГП зважують на електронних вагах і в сухому вигляді додають до порошку НЧ оксиду срібла в кількості 2-20 мг на 1 мл дисперсної системи. Роблять точну наважку ПВП низькомолекулярного медичного, достатню для створення в дисперсній системі 3-6 %

5 концентрації цієї речовини, використовуючи за розчинник рідину, яка містить 2,75-5,5 г натрію хлориду, 0,21-0,42 г калію хлориду, 0,25-0,5 г кальцію хлориду, 0,00025-0,005 г магнію хлориду, 0,115-0,23 г натрію гідрокарбонату та дистильовану воду до 1 л. Додають одержаний 3-6 % розчин ПВП до суміші НЧ оксиду срібла та похідного 3-ГП, перемішують струшуванням до

10 максимально можливого зменшення осаду, витримують при кімнатній температурі (+20 °С) протягом 2 год., відділяють осад шляхом гравітаційної седиментації і зберігають надалі закритою за тих же умов.

За критерії оцінки фізико-хімічних властивостей одержаної нанорідини вибирають лазерну кореляційну спектроскопію та атомно-емісійну спектроскопію. Як критерії протимікробної активності НЧ оксиду срібла, стабілізованих похідним 3-ГП та ПВП, обирають наявність

15 бактеріостатичної дії проти музейних штамів та клінічних ізолятів мікроорганізмів у рідких живильних середовищах. За критерій антисептичної та регенераторної дії використовують мікробне число в ексудаті спонтанно інфікованої рани, а також зміни площі рани при її обробці рідиною, що містить НЧ оксиду срібла, стабілізовані похідним 3-ГП та ПВП.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

20 Приклад 1. Стабільність та розмірні характеристики рідини на основі НЧ оксиду срібла, покритих похідним 3-ГП та ПВП

Стабілізовані НЧ оксиду срібла готували наступним чином. Порошок, що містить конденсат НЧ оксиду срібла, осаджених на кристали натрію хлориду, зважували і вносили в суху

25 пластикову пробірку у співвідношенні 10 мг на 1 мл дисперсної системи. Субстанцію 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату зважували і в сухому вигляді додавали до порошку НЧ оксиду срібла в кількості 20 мг на 1 мл дисперсійної системи, що відповідало концентрації 2 % (маса/об'єм). Робили точну наважку ПВП низькомолекулярного і готували його 6 % (маса/об'єм) розчин, використовуючи за розчинник рідину з наступним вмістом солей віл: натрію хлориду 5,5 г, калію хлориду 0,42 г, кальцію хлориду 0,5 г, магнію хлориду 0,005 г, натрію гідрокарбонату 0,23 г.

30 Додавали одержаний 6 % розчин (маса/об'єм) ПВП до суміші НЧ оксиду срібла та похідного 3-ГП, перемішували струшуванням до максимально можливого зменшення осаду, витримували при кімнатній температурі (+20 °С) протягом 2 год., відділяли осад відстоюванням і досліджували надосадову рідину. Розподіл НЧ за гідродинамічним розміром (ГДР) в одержаній

35 рідині визначали за методом фотон-кореляційної спектроскопії на лазерному кореляційному спектрометрі "Zeta Sizer-3" (Malvern, Великобританія).

Рідка дисперсна система, що містить НЧ оксиду срібла, стабілізовані 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом та ПВП, прозора жовтуватого кольору. При відстоюванні утворює незначну кількість

40 осаду бурого кольору, який легко мобілізується при струшуванні. Вона достатньо стабільна у часі. Містить НЧ в діапазоні 15-4300 нм, які утворюють 2 фракції. Перша з них - частинки з ГДР 17-40 нм, їх кількість становить 99,9 %, а маса - 32,6 %. Найімовірніший розмір НЧ цієї фракції 32,3 нм. Друга фракція включає НЧ розмірами від 500 до 1500 нм. Їх кількість дорівнює 0,1 %, маса - 67,4 %. Найімовірніший розмір частинок другої фракції - 934 нм.

Отже, рідка дисперсна система, виготовлена шляхом солюбілізації та стабілізації конденсату НЧ оксиду срібла 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом та ПВП у день приготування

45 стабільна при трьох послідовних вимірюваннях і в значній кількості містить дрібні НЧ (до 50 нм), тобто не поступається за цими параметрами відомим дисперсним системам наносрібла.

Приклад 2. Концентрація срібла в рідкій дисперсній системі, що містить НЧ оксиду срібла, стабілізовані 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом та ПВП

Рідкі дисперсні системи на основі НЧ оксиду срібла виготовляли, як описано в прикладі 1, і

50 використовували для визначення концентрації срібла за допомогою метода атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою на приладі Optima 2100 DV (Perkin Elmer, США) через 1 добу та 12 діб після приготування. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням стандартних комп'ютерних програм. Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою критерію Стьюдента з поправкою Бонфероні.

55 Результати визначення концентрації срібла наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст срібла в рідких дисперсних системах на основі конденсату НЧ оксиду срібла при їх зберіганні (M±m)

| Склад дисперсної системи             | Концентрація срібла, мг/л |                           |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                      | через 1 добу              | через 12 діб              |
| Конденсат НЧ+бідистильована вода (4) | 43,99±0,20                | 20,81±0,04 <sup>1,2</sup> |
| Конденсат НЧ+ 2 % розчин 3-ГП (4)    | 4,97±0,39 <sup>1</sup>    | 10,08±0,10 <sup>1,2</sup> |
| Конденсат НЧ+6 % ПВП (5)             | 7,81±0,26 <sup>1</sup>    | 16,03±1,87 <sup>1,2</sup> |
| Конденсат НЧ+6 % ПВП+2 % 3-ГП (5)    | 53,72±0,49 <sup>1</sup>   | 37,20±0,10 <sup>1,2</sup> |

Примітка: у дужках - кількість зразків; <sup>1</sup> - p<0,05 у порівнянні з дисперсною системою на основі бідистильованої води (контроль); <sup>2</sup> - p<0,05 у порівнянні з тією ж дисперсною системою через 1 добу.

Показано, що через 1 добу після приготування найбільший вміст цього елемента мала рідина, що містить НЧ оксиду срібла, стабілізовані похідним 3-ГП разом з ПВП. Він був в 1,2 рази вищий, ніж при диспергуванні конденсату НЧ у бідистильованій воді, та в 10,8 і 6,9 разу вищий за такий при використанні з метою стабілізації самого 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату або самого ПВП. Після тривалого зберігання одержаних дисперсійних систем із залишками осаду, що не міг бути видалений, рідина із НЧ оксиду срібла, стабілізованими похідним 3-ГП разом з ПВП, зберігала свою лідируючу позицію за вмістом срібла: він був у 1,8 разу вищий за аналогічний показник при диспергуванні НЧ у бідистильованій воді, в 3,7 разу - у водному розчині похідного 3-ГП та в 1,8 разу - у розчині ПВП. При цьому різниця між першим та другим визначенням для композитних НЧ становила 31 %, тоді як зміни концентрації срібла в інших дисперсних системах становили 52-122 %.

Отже, рідка дисперсна система, яка містить НЧ оксиду срібла, стабілізовані 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом і ПВП, за вмістом срібла та стабільністю його концентрації при тривалому зберіганні має переваги перед іншими дослідженими нанорідинами.

Приклад 3. Антимікробна дія НЧ оксиду срібла, стабілізованих 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом і ПВП, стосовно клінічних ізолятів

Для дослідження використовували штами *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *N. sicca* *Vacilla* sp., виділені з ротової рідини студентів-добровольців. Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до дисперсних систем на основі НЧ оксиду срібла вивчали кількісним методом серійних розведень за стандартною методикою [Наказ МОЗ України за № 167 від 05.04.2007 р. "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". [Електронний ресурс]. - Режим доступу до документу: <http://www.moz.gov.ua>].

Результати дослідження наведені в таблиці 2. Вони свідчать, що найбільший бактеріостатичний ефект стосовно клінічних ізолятів мала дисперсна система, яка містила НЧ оксиду срібла, покриті похідним 3-ГП та ПВП. Усі дослідні ізоляти були чутливі до цієї системи, але епідермальний стафілокок виявився високочутливим у титрі 1:64. Антимікробна дія зазначених композитних НЧ перевершувала не тільки ефекти трьох інших нанорідин, а й еталонного антисептика хлоргексидину.

Отже, НЧ оксиду срібла, стабілізовані 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом мають високу антимікробну активність проти мікроорганізмів клінічних ізолятів, яка стосується не тільки грамнегативних, а й грампозитивних бактерій і вища за таку в інших нанорідин та в референс-препарату.

Вплив рідких дисперсних систем на основі НЧ оксиду срібла та препарату порівняння на штами мікроорганізмів з клінічних ізолятів

| Дисперсні системи        | Штами мікроорганізмів |                       |                    |                 |                     |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
|                          | <i>S. aureus</i>      | <i>S. epidermidis</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>N. sicca</i> | <i>Bacillus sp.</i> |
| НЧ оксиду срібла+вода    | 0                     | 0                     | 0                  | 0               | 1:1                 |
| НЧ оксиду срібла+3-ГП    | 1:2                   | 1:1                   | 1:1                | 0               | 1:2                 |
| НЧ оксиду срібла+ПВП     | 1:1                   | 1:1                   | 0                  | 0               | 1:2                 |
| НЧ оксиду фібла+3-ГП+ПВП | 1:8                   | 1:64                  | 1:4                | 1:16            | 1:2                 |
| Хлоргексидин             | 0                     | 1:16                  | 0                  | 1:1             | 0                   |

Примітка: на основному полі таблиці наведено найбільше розведення, в якому спостерігається бактеріостатична дія.

Приклад 5. Вплив композитних НЧ оксиду срібла, стабілізованих 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом і ПВП, на мікробне обсіменіння ексудату спонтанно інфікованої рани.

5 У білих щурів-саміць лінії Wistar масою 180-200 г моделювали шкірно-м'язову рану в підщелепній ділянці, вводячи під уретановим наркозом підшкірно 0,5 мл 10 % розчину кальцію хлориду [Изучение лечебной эффективности многокомпонентной мази ЛНС / Медицина для всех и каждого. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://med-for-all.ru/izuchenie-lechebnoj-effektivnosti-mnogokomponentnoj-mazi-lns>]. Через 2 доби некротичний струп видаляли з утворенням рани, яку лишали відкритою, двічі на день зрошуючи стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду. На 5-у добу, коли ексудат набував гнійного характеру, починали лікування. Щурам 1-ої групи щоденно 2 рази на день рану зрошували 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (контроль). У тварин 2-ої групи таким же чином застосовували 0,05 % розчин хлоргексидину біглюконату (препарат порівняння). Щурам 3-ї групи рану зрошували рідиною, яка містила НЧ оксиду срібла, стабілізовані 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом і ПВП, і була виготовлена, як описано в прикладі 1. На 1-у, 3-ю, 7-у та 10-у добу від початку лікування в ексудаті визначали мікробне число - кількість колоніє-утворюючих одиниць (КУО) в перерахунку на 1 мг. Одержані результати обробляли методами непараметричної статистики (точний метод Фішера).

20 Встановлено, що на початку лікування мікробний пейзаж рани у всіх тварин мав поліморфний характер з переважанням кокової мікрофлори. Динаміка кількісних показників мікробного обсіменіння ексудату наведена в таблиці 3. Вона свідчить, що на початку лікування (1-а доба) мікробне обсіменіння ексудату було однаковим у всіх групах. На 3-ю добу спостерігалось зменшення числа КУО в щурів із використанням хлоргексидину. На 7-у та 10-у добу і хлоргексидин, і рідина, що містить НЧ оксиду срібла, стабілізовані похідним 3-ГП і ПВП, рівною мірою зменшували мікробне обсіменіння ексудату. При цьому досліджувана нанорідина прискорювала скорочення площі рани в порівнянні з контролем, що було подібно до дії референс-препарату.

30 Отже, НЧ оксиду срібла, стабілізовані в рідині 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом і ПВП, демонструють антисептичну та регенераторну дію при лікуванні спонтанно інфікованої шкірно-м'язової рани, яка не поступається дії еталонного антисептика хлоргексидину.

35 Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що одержання композитних НЧ оксиду срібла шляхом їх стабілізації 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом і ПВП низькомолекулярним, забезпечує необхідні фізико-хімічні характеристики нанорідини, підвищує її антимікробну дію стосовно культур мікроорганізмів та надає антисептичних і регенераторних властивостей при лікуванні інфікованих ран.

Таблиця 3

Вплив НЧ оксиду срібла, стабілізованих 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом і ПВП на мікробне обсіменіння ексудату спонтанно інфікованої рани

| Групи тварин                   | Кількість КУО/мг x 10 <sup>3</sup> |                           |                          |                        |
|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
|                                | 1-а доба                           | 3-я доба                  | 7-а доба                 | 10-а доба              |
| Контроль (4)                   | 1955(45-5400)                      | 928(650-1170)             | 715(200-1420)            | 110(50-250)            |
| Хлоргексидин (4)               | 877(198-1502)                      | 416(100-571) <sup>1</sup> | 104(74-160) <sup>1</sup> | 33(20-45) <sup>1</sup> |
| НЧ оксиду срібла+3-ГП +ПВП (4) | 730(77-2010)                       | 758(500-980)              | 44(14-82) <sup>1</sup>   | 31(21-47) <sup>1</sup> |

Примітка: у дужках - кількість тварин у групі; <sup>1</sup> - ртмф≤0,025 у порівнянні з контроль.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб одержання наночастинок оксиду срібла з антимікробними властивостями, що включає їх стабілізацію похідним 3-гідроксипіридину та високомолекулярною сполукою, який **відрізняється** тим, що композитні наночастилки виготовляють з конденсату наночастинок оксиду срібла (10 нм), осаджених на кристали натрію хлориду, шляхом їх диспергування в розчині ПВП низькомолекулярного разом з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом і
- 10 застосовують для антимікробної дії.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601