

Создание, разработка технологии изготовления антибактериального пластыря на гидроколлоидной массе с использованием наночастиц серебра

Габдрахманов Р.М.

Разное (медицина)

11 класс, ГБОУ Школа № 1575, г. Москва,

Научный руководитель: Чопорова Ж.В., ГБОУ Школа № 1575, г. Москва,

Введение

Заживление ран, трофических язв и ожогов в настоящее время является актуальной проблемой [1]. Сохраняется тенденция к увеличению количества длительно текущих и рецидивирующих процессов [1]. Для лечения подобных, а также инфекционных заболеваний принято использовать антибиотики, но главной проблемой таких методов лечения является появление резистентности у микроорганизмов к данным лекарственным средствам [2-4]. Поэтому всё более актуальной становится разработка новых противомикробных препаратов, в том числе содержащих наночастицы. Особое внимание заслуживают наночастицы серебра. По литературным данным [5], наночастицы серебра имеют широкий спектр действия, что свидетельствует о возможности их применения в составе лекарственных препаратов в различных направлениях медицины, таких как: стоматология, дерматология, гинекология. Среди всех металлов серебро оказывает наиболее сильный бактерицидный и противовирусный эффект [5]. Серебро обладает более мощным антимикробным эффектом, чем пенициллин и некоторые другие антибиотики, оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий [1], а также не способствует появлению резистентных штаммов [2, 3].

На данный момент ведутся работы по разработке мягких [1, 5-6], жидких [8] и твердых лекарственных средств на основе наночастиц серебра [11]. Одним из средств является фармацевтическая субстанция Повиаргол. Механизм действия наночастиц серебра до конца не изучен. Считается, что наносеребро реагирует с пептидогликанами клеточной мембраны возбудителей инфекционных заболеваний, блокируя их свойство передавать кислород внутрь клетки и приводя к гибели [10]. При этом действие серебра специфично не как у антибиотика, по виду возбудителя, а по клеточной структуре. Это связано с тем, что клетки высших организмов, в том числе человека, не содержат пептидогликан в мембранной структуре и в этом отношении недоступны для наночастиц [5, 9,10]. Также серебросодержащие препараты обладают противовоспалительным действием на повреждённых поверхностях кожи и слизистых оболочках. Данный эффект проявляется за счет уменьшения хемотаксиса, а также влияния на такие цитокины, как интерлейкин 6, который является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, и фактором некроза [1]. Данные свойства наночастиц серебра могут быть использованы в гнойной хирургии; в стоматологии; в гинекологии, всё это подчеркивает актуальность исследований по разработке и дальнейшему изучению лекарственных средств на основе наночастиц серебра.

Цели и задачи работы

Цель работы: изучить спектр антимикробного действия фармацевтической субстанции на основе наночастиц серебра и создать антибактериальный пластырь на гидроколлоидной массе с использованием Повиаргола.

Задачи работы:

1. Из химических реактивов (нитрат серебра, поливинилпирролидон, дистиллированная вода) приготовить препарат Повиаргол.
2. Провести эксперименты по выявлению минимальной дозировки активного вещества (наносеребра) при различных концентрациях: 0.25%, 0.5%, 1%, 3%, 5% препарата Повиаргол на различных бактериях.

3. Сравнить препарат Повиаргол с другими аналогами (Диоксидин, Хлоргексидин), имеющимися в продаже.
4. Создать набухающий пластырь (на гидроколлоидной основе с использованием этиленгликоля) с добавлением Повиаргола.
5. Создать набухающий пластырь с использованием глицерина, изменив состав гидроколлоидной массы с добавлением Повиаргол.

Методика выполнения работы

В качестве полифункционального полимера был выбран поливинилпирролидон, так как он имеет ряд преимуществ: отличный стабилизирующий агент для наночастиц серебра в золе, отсутствие острой токсичности, контроль вязкости раствора.

Во время протекания реакции происходит перераспределение электронов таким образом, что меняется степень окисления у углерода, соседнего с атомом азота, присоединяется кислород, а избыток электронов отдается серебру.

Изготовление действующего вещества (Повиаргола)

1. Рассчитали необходимое количество действующего вещества для получения 5% раствора Повиаргола
2. Подготовили необходимое оборудование и материалы для изготовления препарата: аптечные весы, набор гирь-разновесов, пипетка объемом 5 мл с ценой деления 0.1 мл, стерильные одноразовые пробирки, стеклянная палочка., электронный термометр, химические материалы (AgNO_3 1.8г, H_2O 18.6 мл, поливинилпирролидон (ПВП) 2.5 г)
3. При помощи пипетки отмерили 13,6 мл и 5 мл воды и растворили в ней ПВП и нитрат серебра соответственно.
4. Смешали полученные растворы и поместили их в воду с постоянной температурой 80 °С. В течение часа мы наблюдали реакцию, в которой поливинилпирролидон формирует мицеллоподобные коллоидные структуры, внутри которых происходит рост одномерных наночастиц серебра. Коллоидное

состояние мы наблюдали с помощью лазерной указки, также наблюдали изменение цвета от оранжевого до кофе с молоком, что соответствует описанию в методике.



Рис. 1 Протекание реакции в первую минуту



Рис. 2 Реакция через 3 минуты



Рис. 3 Реакция через 5 минут



Рис. 4 Реакция через 1 час

Эксперимент с концентрацией действующего вещества

Методика постановки эксперимента была построена на основе максимально упрощенного ОФС.1.2.4.0010.15. Определение антимикробной активности определяли методом диффузии в агаре.

Готовили растворы испытуемого образца препарата в следующих концентрациях: 0.25%, 0.5%, 1%, 3%, 5%

Среду АГВ по 15 мл разливали в чашки Петри. После застывания и подсушивания агара в каждую чашку наливали по 5 мл среды АГВ, смешанной с тест культурой микроорганизма *Staphylococcus aureus* (5 МЕ (или ЕД) - 500 000 000 КОЕ/мл, *Candida albicans* 20 ЕД - 20 000 000 000 КОЕ/мл) (см таблицу 1). После застывания второго слоя агара на его поверхность наносили тампоны из марли и ваты, пропитанные раствором испытуемого средства или известными

антисептиками. Через 18-24 часа термостатирования при 37°C измеряли диаметр зон задержки роста.

Получили следующие результаты посевов с различными концентрациями Повиаргола: слева - штамм *Candida albicans*, справа - *Staphylococcus aureus*.

Рис. 5 Результаты посевов Повиаргола с концентрацией действующего вещества 0.25%



Так же мы провели эксперименты с другими антисептическими препаратами, а именно Хлоргексидин, Диоксидин. Использовалась готовая лекарственная форма (б/разведения).

Создание готового продукта - пластыря

Далее разработали технологию создания антибиотико-резистентного пластыря с использованием 1,5% раствора Повиаргола. На данный момент препарат применяют с использованием марлевой повязки, у которой есть недостатки : высыхание повязки через несколько часов . Поэтому в качестве материала, контактирующего с раневой поверхностью, было решено использовать гидроколлоид , лишенный всех вышеперечисленных недостатков. Нанесли гидроколлоидную массу на заготовки пластыря.

Рис.6 Пластырь с нанесенной смесью



Далее у нас появился вопрос – а что, если этиленгликоль заменить трехатомным спиртом – глицерином, ведь они схожи по строению.

Используя результаты предыдущих опытов, повторили эксперимент, но вместо этиленгликоля использовали глицерин. Из эксперимента сделали вывод – в качестве основы для гидроколлоидной массы можно использовать не только этиленгликоль, но и глицерин.

4. Результаты

Данные результата эксперимента посевов занесли в таблицу.

Таблица 1. АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

(по величине зоны задержки роста, в мм)

Микроорганизм, исходное разведение (по стандарту мутности, ед.)	ПОВИАРГОЛ (концентрации, %)					Диоксидин готовая лек.форма (б/разведения)	Хлоргексидин раствор готовая лек.форма (б/разведения)
	0,25	0,5	1	3	5		
Candida albicans, 20 ед.	0	4*	5*	5*	5*	0	0
S.aureus, 5 ед.	4*	4*	5*	5*	5*	6	8

Примечание: * - зона задержки роста микроорганизма равная 4 мм и более свидетельствует о наличии антимикробной активности препарата.

Из эксперимента сделали вывод, что наиболее оптимальная концентрация действующего вещества составляет не менее 1%.

Получили коллоидную основу и изготовили на его основе пластырь.

В качестве основы для гидроколлоидной массы можно использовать не только этиленгликоль, но и глицерин.

Заключение

1. Получена коллоидная основа на основе наночастиц серебра в матрице ПВП
2. Изучен спектр антимикробного действия фармацевтической субстанции Повиаргол. Проведён ряд экспериментов по выявлению минимальной дозировки

активного вещества (наносеребра) при различных концентрациях: 0.25%, 0.5%, 1%, 3%, 5% препарата повииаргол. Выяснена минимальная концентрация вещества 1%.

3. Получено сравнение с другими аналогами (диоксидин, хлоргексидин) по посеву на бактерии, что показало хорошие антибактериальные свойства полученного препарата.

4. Создан набухающий пластырь на гидроколлоидной основе с использованием этиленгликоля с добавлением Повииаргола.

5. Создан набухающий пластырь на гидроколлоидной основе с использованием глицерина, изменив состав гидроколлоидной массы с добавлением Повииаргола.

6. Полученный продукт обладает не только антибактериальными, но и антибиотико-резистентными свойствами.

Список литературы

1. С.Э. Ржеусский, В.В. Кугач, М.А. Валуева Экономические аспекты применения и антимикробная активность серебросодержащих лекарственных средств// Вестник фармации №2 (60) 2013 С. 25-30
2. Афонина И.А., Краева Л.А., Ценева Г.Я. Бактерицидная активность коллоидного серебра в отношении представителей грамположительных и грамотрицательных бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 9–10. С. 11–13.
3. Букина Ю.А., Сергеева Е.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра // Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т.15, №14. С. 170-172.
4. Ржеусский С.Э., Довнар А.Г., Кугач В.В. Изучение антимикробной активности повииаргола // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. Т.14, №6. С. 120–126.
5. Ржеусский С.Э., Довнар А.Г. Состав, технология и микробиологическая эффективность лекарственного средства с наночастицами Международный

научный журнал «Инновационное развитие» № 2 (7) февраль 2017 С. 102 – 105.

6. Ржеусский С.Э., Довнар А.Г., Кугач В.В. Изучение антимикробной активности повииаргола // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. Т.14, №6. С. 120–126.
7. Бленноррея [Электронный ресурс] // Академик: [сайт]. - Режим доступа: <http://bigmedicine.academic.ru/2534/Бленоррея>. - Дата доступа: 15.12.2020
8. Чекман И.С. [и др.]. Наносеребро: технологии получения, фармакологические свойства, показания к применению // Препараты и технологии. №5 (51). 2008. С. 32–34.
9. Kim J. H. [et al.]. Antimicrobial effects of silver nanoparticles // Nanomedicine. 2007. Vol. 3, № 1. P. 95–101.
10. Отзыв об использовании препарата Повииаргол 3 ЦВКГ им. А. А. Вишневецкого 2000 г.