

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СЕРЕБРА В ПРЕПАРАТЕ «АРГОНИКА» И В СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ КОМПОЗИЦИЯХ НА ОСНОВЕ ГЕЛЯ ХИТОЗАНА

Г.В. Одегова¹, В.А. Бурмистров², О.Г. Симонова³

¹ *Институт катализа СО РАН,*

² *ООО НПЦ «Вектор-Вита»,*

³ *ООО «ВекторПро»*

e-mail: odegova_g@mail.ru

Антибактериальные свойства серебра в виде солей, комплексов, кластеров (наночастиц) и коллоидных частиц известны давно. Однако, как показывает практика, наиболее удобной и эффективной лекарственной формой является серебро в виде кластеров и наночастиц. Лекарственные препараты, приготовленные на их основе, менее токсичны, чем соли и комплексы серебра и во многих случаях более эффективны, чем те же серебряные соли или препараты коллоидного серебра.

Несмотря на большое количество серебросодержащих препаратов, предлагаемых в настоящее время для лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний, физико-химические свойства и состояние серебра в этих препаратах недостаточно изучены. Готовые лекарственные формы – растворы, гели, крема, мази, спреи, аэрозоли, порошки и т.д. – как правило, имеют сложный состав и включают в себя как минимум 2–3 и более компонентов. При конструировании таких форм большое значение приобретают вопросы взаимной совместимости различных компонентов в конечной готовой к применению композиции. Основное внимание при этом в первую очередь уделяется действующей субстанции. Решаемые задачи – сохранить ее активность или, по крайней мере, минимизировать потери, повысить сохранность, биодоступность и т. д., а в идеальном варианте – увеличить эффективность за счет синергизма с другими компонентами лекарственной формы. Одним из условий при приготовлении препаратов серебра является отсутствие инактивирующего химического взаимодействия между частицами серебра и компонентами препарата, введение которых, как предполагается, должно улучшить его потребительские качества,

сделать препарат более удобными в использовании. В частности, изменение состава препарата не должно приводить к значительному увеличению размера частиц серебра. Электронно-спектроскопические методы исследования позволяют достаточно легко отслеживать и контролировать состояние серебра на всех этапах технологического процесса приготовления лекарственной формы и последующего ее хранения. Это облегчает и ускоряет процесс конструирования новых форм серебросодержащих препаратов.

В работе изучено состояние серебра в препарате «Аргоника» и в серебросодержащих гелевых и масло-гелевых композициях на основе хитозана. В качестве препарата сравнения взята исходная серебросодержащая субстанция – препарат «Арговит».

Арговит представляет собой нанокластеры серебра, стабилизированные полимером медицинского назначения поливинилпирролидоном [1]. Поливинилпирролидон является основным действующим веществом таких препаратов, как плазмозаменитель гемодез и пероральный энтеросорбент энтеродез, то есть, поливинилпирролидон обладает антитоксическим действием, что также важно.

По данным физико-химических методов исследования (электронная микроскопия ЭМ, метод малоуглового рентгеновского рассеяния ММУРР, электронная спектроскопия в различных вариантах) средний размер первичных кластерных частиц серебра в арговите составляет 1,5-2 нанометра [2]. Препарат обладает широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая антибиотикоустойчивые штаммы. Проявляет вирулицидную и фунгицидную активность, оказывает выраженное противовоспалительное действие [2,3].

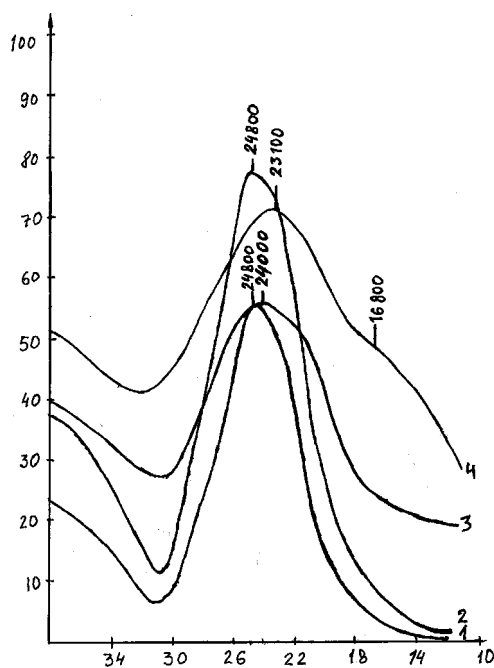
Препарат «Арговит» в лиофильно высушенном виде представляет собой легкий порошок коричневатого цвета. По сравнению с препаратами коллоидного серебра (колларгол, протаргол, повиаргол), средний размер кластерных частиц серебра в арговите меньше, что повышает эффективность использования серебра и обуславливает агрегационную устойчивость его растворов. Это позволяет выпускать арговит в виде концентрированных растворов, срок годности которых 1 год и

более. Используется арговит в виде разбавленных водных растворов либо путем добавления в гелевую, мазевую или кремовую композицию.

Как уже отмечалось, в «Арговите» нуль-валентное металлическое серебро представлено в виде наночастиц преимущественно сферической формы с достаточно узким распределением частиц по размерам в диапазоне 1-4 нанометров. Основную долю составляют частицы серебра 1,4-1,6 нанометров. Для частиц серебра такой степени дисперсности число поверхностных атомов серебра, и атомов серебра внутри частиц сравнимы. Это приводит к изменению физико-химических свойств серебра (теплопроводности, потенциала ионизации, оптических, каталитических и других свойств) в сравнении с более крупными коллоидными частицами серебра или с массивным металлом. В частности, в результате снижения потенциала ионизации серебра у наночастиц с размерами 1-2 нм (на 1,5 эВ по сравнению с массивным серебром), с развитой поверхности частиц легче генерируются ионы серебра. Другими словами, наночастицы серебра являются своеобразной депонированной формой ионного серебра, которое постоянно генерируется по мере его связывания с биологическими субстратами. Это обеспечивает более мягкое, пролонгированное действие препаратов кластерного серебра. Биологическое действие наночастиц серебра может быть обусловлено также их каталитическими свойствами.

Препарат «Аргоника» представляет собой 5 % водный раствор «Арговита» с небольшой добавкой водорастворимого хитозана в количестве, не приводящем к существенной агрегации наночастиц серебра.

На рис. 1 представлены спектры растворов «Арговита» различной концентрации (кривые 1, 2) и препарата «Аргоники» с той же концентрацией действующего вещества (кривые 3, 4).



По оси абсцисс волновые числа, ν , $\text{см}^{-1} \cdot 10^{-3}$, по оси ординат отражение $(1-R_{\infty})$

Рис.1. Электронные спектры препаратов «Арговит» и «Аргоника».
 Кр.1 – 2% водный раствор «Арговита»
 Кр.2 – 5% водный раствор «Арговита»
 Кр.3 – раствор «Аргоники» с 2% «Арговита»
 Кр.4 – «Аргоника» исходная, 5% раствор «Арговита»

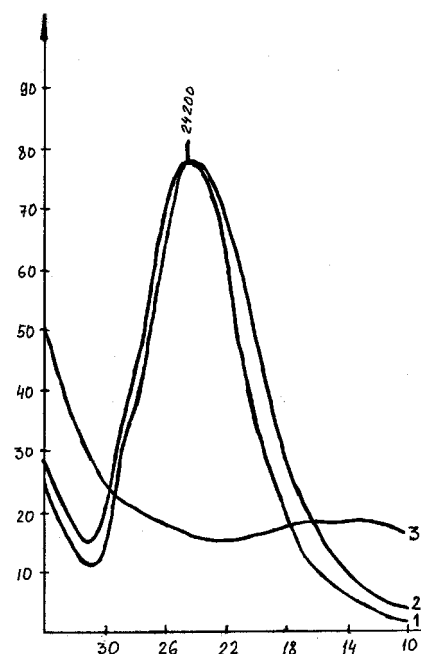


Рис.2. Электронные спектры серебросодержащих хитозановых гелей
 Кр.1 – хитозановый гель с 1% арговита без добавления оливкового масла.
 Кр.2 – хитозановый гель с персиковым маслом с 1% арговита и с добавлением 5-10% оливкового масла.
 Кр.3 – хитозановый гель с персиковым маслом с добавлением 0,16% нитрата серебра AgNO_3 .

Из сопоставления спектральных кривых 2 и 4 видно, что добавление хитозана в 5% раствор «Арговита» (исходная «Аргоника») приводит к некоторому уширению спектральной кривой и появлению дополнительного максимума при 16800 см^{-1} , что может свидетельствовать об агрегации частиц серебра. Однако разбавление раствора до 1% - 3% действующего вещества приводит к исчезновению дополнительного максимума (кр. 3). Это говорит о том, что агрегаты серебра неустойчивы и легко разрушаются при разбавлении. Что касается размера частиц в растворе «Аргоники» с 1-3% «Арговита», то размеры частиц серебра в нем немного больше, чем в соответствующем растворе Арговита без добавления хитозана (кривые 1-3). Однако и в этом случае размер частиц не превышает 1-5 нм. Таким образом, можно заключить, что добавление водорастворимого хитозана в раствор арговита существенно не изменяет состояние в нем серебра, а, следовательно, не должно влиять на его фармако-терапевтические и антимикробные свойства.

Это подтверждается и при изучении бактерицидной активности: при титровании на тест-штаммах (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, эшерихия Коли) каких-либо существенных изменений в минимально подавляющих концентрациях для препаратов «Арговит» и «Аргоника» в пересчете на действующее вещество не обнаружены. Другими словами, тот обширный опыт клинической апробации в различных областях медицины и косметологии, наработанный на «Арговите» [1,3], может быть применим и для препарата «Аргоника».

При местном использовании в медицине и, особенно, в лечебной косметологии большой интерес представляют серебросодержащие гелевые, кремовые, мазевые композиции. В качестве примера для изучения влияния компонентов геля, крема на наночастицы серебра были взяты гели производства ООО «ВекторПро», а именно хитозановый гель и хитозановый гель с добавлением персикового масла, а также были приготовлены опытные образцы, представляющие собой хитозановый гель с добавлением персикового масла, в который дополнительно было введено оливковое масло в количестве 5 % и 10 % от массы геля. Косметические и ароматические масла (персиковое, оливковое, лавандовое, оливковое, розовое и др.) широко используются в производстве косметической и лечебно-косметической продукции, поскольку они смягчают, увлажняют, питают, тонизируют кожу, повышают тургор и в целом, как говорили в старину «умасливают» кожу, то есть, оказывают общеоздоравливающий и омолаживающий эффект. Это повышает потребительские качества продукции.

В приготовленные образцы хитозановых гелей без масла и с добавлением масла вносили наночастицы серебра в виде арговита в концентрации 1 или 2 % от массы геля и механически диспергировали (перемешивали) до однородного состояния. Полученные образцы подвергались электронно-спектроскопическому исследованию. Было обнаружено, что хитозановый гель и масла (персиковое и оливковое) не оказывают какого-либо существенного влияния на состояние серебра в препарате и на размер наночастиц. После 1-го месяца хранения полученных препаратов каких-либо изменений с серебром в препаратах также не обнаружено. В качестве примера на рис. 2 представлены электронные спектры диффузного отражения серебросодержащих образцов хитозанового геля без добавления

масла (кривая 1) и с добавлением персикового и оливкового масел (кривая 2). Из сопоставления спектральных кривых видно, что хитозановый гель и масла не влияют на состояние серебра в масло-гелевой композиции и выступают в данном случае как инертные по отношению к серебру компоненты. Другими словами, хитозановый гель и по крайней мере персиковое и оливковое масла могут быть использованы для приготовления масло-гелевых композиций с использованием кластерного серебра. Для сравнения на рис. 2 приведен спектр образца хитозанового геля с персиковым маслом, в который было добавлено 0,16% нитрата серебра (кривая 3). (В пересчете на серебро это соответствует примерно содержанию 2,5% арговита). Как видно из спектра, кластерное серебро в этом образце практически отсутствует, то есть, серебро представлено в виде соли.

В заключение еще раз отметим, что электронно-спектроскопические методы исследования позволяют достаточно легко отслеживать и контролировать состояние серебра на всех этапах технологического процесса приготовления лекарственной формы и последующего ее хранения. Это облегчает и ускоряет процесс конструирования новых форм серебросодержащих препаратов, позволяет осуществлять оперативный контроль качества продукции.

Литература

1. Применение препаратов серебра в медицине. – Сб. трудов по материалам научно-практической конференции «Новые химические системы и процессы в медицине», под ред. Е. М. Блажитко, Новосибирск, 2004, 115с.
2. Одегова Г. В., Бурмистров В.А., Родионов П.П. – Исследование состояния серебра в серебросодержащих антибактериальных препаратах арговит и аргогель. / «Применение препаратов серебра в медицине». – Сб. трудов по материалам научно-практической конференции «Новые химические системы и процессы в медицине», под ред. Е. М. Блажитко, Новосибирск, 2004, стр. 58–63.
3. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. – Серебро в медицине. – Новосибирск, Наука-Центр, 2004, 254с.