



Д.С. Савченко¹, Ю.А. Курапов², Є.П. Воронін³, І.С. Чекман¹

**ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ У РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ:
ФАРМАКОЛОГІЧНІ, ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ**

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,

²Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона, м. Київ,

³Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка, м. Київ

Ключові слова: нанофармакологія, нанотехнології, електроннопроменеве випаровування, допоміжні речовини, наночастинки срібла, нанодисперсний кремнезем.

Ключевые слова: нанофармакология, нанотехнологии, электроннолучевое испарение, вспомогательные вещества, наночастицы серебра, нанодисперсный кремнезем.

Key words: nanopharmacology, nanotechnology, electron-beam evaporation, excipients, nanoparticles of silver, silica nanopowder.

Проведено аналіз вітчизняних та іноземних наукових публікацій, що дозволило порівняти й обрати найбільш перспективні допоміжні речовини, які можуть бути використані при синтезі наночастинок срібла методом електроннопроменевої технології фізичного осадження парової фази у вакуумі, для розробки і виробництва нової лікарської форми ентеросорбенту з наносріблом.

Проведен анализ отечественных и иностранных научных публикаций, что позволило сравнить и выбрать наиболее перспективные вспомогательные вещества, которые могут быть использованы при синтезе наночастиц серебра методом электроннолучевой технологии физического осаждения паровой фазы в вакууме, для разработки и производства новой лекарственной формы энтеросорбента с наносеребром.

By the analysis of domestic and foreign publications we have compared and selected the most promising excipients, that could be used for the synthesis of silver nanoparticles by electron-beam technology of physical vapor deposition in vacuum, and for further development and production of new enterosorbent with silver nanoparticles.

Пошук і розробка сучасних високоефективних лікарських засобів проводиться серед нових функціональних і поліфункціональних сполук, зокрема наноматеріалів, отриманих шляхом нанотехнологій, визначених сучасним науковим світом як сукупність прийомів і методів, що застосовуються при створенні, вивченні, виробництві й застосуванні структур, функціональні властивості яких визначаються впорядкованими фрагментами розміром від 0,1 до 100 нм, з новими хімічними, фізичними та біологічними властивостями [7,8,10,28].

Зацікавленість нанотехнологіями, в першу чергу, пов'язана з можливістю отримання речовин з фізико-хімічними властивостями, відмінними від звичайних сполук. Вивчення унікальних характеристик наноматеріалів дає можливість розробляти нові підходи і технології у медицині, фізіології, нутріціології, фармакології, сільському господарстві та інших сферах діяльності людини [3,13]. Найбільш своєрідною особливістю наносистем є можливість регулювати фізичні характеристики матеріалів, змінюючи розмір і форми частинок на нанорівні, що може призвести до зміни властивостей раніше відомих сполук і відкрити нові можливості до їх застосування [29,40].

Успіхи в науковому дослідженні та використанні наноматеріалів значною мірою залежать від можливостей методів синтезу, тобто від того, чи дозволяє обраний спосіб отримувати наночастинки, що задовольняють вимогам даного наукового або практичного завдання. В останні роки зусилля дослідників спрямовані на розробку синтетичних

підходів отримання таких наноструктур із заздалегідь заданими формою і розміром, кожен з яких має певні переваги та недоліки [5,43,48].

Усі методи отримання наноматеріалів можна поділити на 2 групи за типом формування: методи «зверху вниз» (Top-down), що засновані на «дробленні» частинок до нанорозмірів, і методи «знизу вгору» (Bottom-up), за яких наноструктури утворюються при складанні й нарощуванні окремих атомів чи наночастинок [7,20].

До методів формування наносистем «зверху вниз» у першу чергу належать механохімічні методи (Ball-milling), що дозволяють отримувати наносистеми при молотті нерозчинних один в одному компонентів у планетарних млинах чи розпаді твердих розчинів з утворенням нових фаз під дією механічних напружень, а також використання інтенсивної ультразвукової обробки для подрібнення макрочастинок до нанорозмірів [48,49].

Методи організації синтезу наноматеріалів «знизу вгору», як правило, базуються на конденсації наночастинок з газової фази [7]. До цієї групи належать високоенергетичні методи, засновані на швидкій конденсації пари в умовах, що перешкоджають агрегації і зростанню наноструктур. Основні відмінності між методами цієї групи полягають у способі утворення газової фази та стабілізації наночастинок. Випаровування може проводитись в електричній дузі (carbon ark), за допомогою лазерного випромінювання (laser ablation), плазмовим збудженням (plasma ark), магнетронним розпиленням або звичайним термічним впливом [38,47,45].



Конденсація здійснюється за наявності поверхнево активних речовин (ПАР), що адсорбують на власній поверхні частинки й уповільнюють їх агрегацію (vapor trapping) або на холодній підкладці, що обмежує зростання частинок швидкістю дифузії. У деяких випадках конденсацію проводять за наявності інертних компонентів, що дозволяє спрямовано отримувати нанокompозитні матеріали з різною мікроструктурою. При взаємній нерозчинності компонентів розмір частинок матриці й наповнювача варіюють за допомогою термічної обробки [25].

Установки, що використовують принцип випаровування-конденсації, розрізняються способом введення матеріалу, що випаровується, методом застосування енергії для випаровування, робочим середовищем, організацією процесу конденсації, системою збору отриманого дисперсного продукту. Випаровування речовини може відбуватись з тигля або надходити в зону нагрівання і випаровування у вигляді дроту, вприснутого порошку або струменя рідини [36]. Підведення енергії може здійснюватись безпосереднім нагріванням, пропусканням електричного струму через дріт, електродуговим розрядом у плазмі, індукційним нагріванням струмами високої і надвисокої частоти, лазерним випромінюванням, електроннопроменевим нагріванням. Випаровування і конденсація можуть відбуватись у вакуумі, в нерухомому інертному газі, в потоці газу, в тому числі, в струмені плазми [6,43].

Найбільш розповсюдженим методом синтезу «знизу вгору» є газофазний синтез, заснований на випаровуванні металу, сплаву або напівпровідника при контрольованій температурі в атмосфері інертного газу низького тиску з подальшою конденсацією пари поблизу холодної поверхні або безпосередньо на ній [26]. Вивчення випаровування Zn, Cd, Se, As, Ge, Si, ZnO, SnO₂ у вакуумі та в атмосфері водню, азоту і вуглекислого газу показало, що розмір отримуваних частинок залежить від тиску та природи газу [3].

Газофазний метод активно використовують при отриманні нанотрубок і фулеренів. Для синтезу вуглецевих наноструктур застосовують найрізноманітніші модифікації газофазного синтезу, включаючи випаровування в дуговому розряді, лазерне або плазмове випаровування, а також метод каталітичного розкладання вуглеводнів. На розмір і фазовий склад отримуваних наночастинок впливають як температурою синтезу, так і швидкістю подачі прекурсору і витрати газу-носія [16].

У роботі Б.О. Мовчана [6] зазначено, що випаровування і конденсація належать до фундаментальних фізичних процесів оточуючого світу. Застосування випаровування і конденсації для отримання й обробки неорганічних матеріалів розпочато відносно недавно, порівняно з багатовіковою практикою застосування з цією метою плавлення і твердіння. В кінці XIX століття продемонстровано можливість отримання тонких плівок шляхом випаровування металів у вакуумі. 1930-ті роки ознаменовані початком застосування електроннопроменевого нагріву для випаровування речовин у вакуумі, тобто початком електроннопроменевої технології фізичного осаджен-

ня парової фази у вакуумі (EBPVD). Згодом відбувався інтенсивний розвиток вакуумних технологій отримання тонких плівок (<1 мкм) і розпочато розробку обладнання й систематичні дослідження електроннопроменевої технології отримання товстих плівок (1–2 мм) неорганічних матеріалів з вивченням їх властивостей [7].

Електроннопроменеве випаровування речовин у вакуумі відрізняється від інших методів вакуумного випаровування (термічного та іонно-плазмового), перш за все, універсальністю, технологічною гнучкістю, продуктивністю і економічністю. Електронний промінь – один з найефективніших джерел нагріву. Сучасні електроннопроменеві пушки з потужністю від 50 до 100 kw дозволяють випаровувати матеріали з достатньо високою швидкістю. Наприклад 30–50 мкг/хв для металів і 15–20 мкг/хв для кераміки (оксиди, карбіди, бориди). Високотемпературні оксиди (Y₂O₃, ZrO₂, MgO), карбіди (TiC, ZrC, U₃C, BrC), бориди (TiBr, ZrBr) мають випаровуватись з мідного водоохолоджуваного тигля під впливом електроннопроменевого нагріву майже без зміни складу. Серед основних технологічних схем випаровування і конденсації матеріалів, крім схем прямого випаровування речовин з тигля і конденсації на підкладці, заслуговує уваги схема випаровування з відповідним відбиванням парового потоку, з метою зміни його напрямку і контролю енергії атомів парового потоку, схеми випаровування металів і багатьох органічних сполук з низькою температурою плавлення з реактора, а також цілого ряду інших факторів. На сьогодні синтез наноструктурних компонентів методом електроннопроменевого випаровування речовин у вакуумі здійснюється з метою створення матеріалів і композитів, що можуть бути також застосовані у медичній практиці [39].

Особливо інтенсивно в останні роки проводяться дослідження з технологій отримання нанометалів і вивчення їх властивостей [29]. Для медичного застосування, зокрема у якості лікарських засобів, одним із перспективних напрямків є створення препаратів із застосуванням цих наноматеріалів. Мінімізація речовини забезпечує ефективне та краще функціонування механічних, хімічних і біологічних компонентів наноструктур, високу проникність у людський організм і біологічну активність за рахунок їх великої площі поверхні на одиницю маси, у порівнянні з макророзмірними частинками, а також сприяє розвитку непередбачених і незвичайних властивостей раніше відомих речовин. Найперспективнішими для медицини є наночастинки оксиду заліза, міді, цинку, срібла, золота, титану, розмір яких становить 5–60 нм [11,46].

У спільній науковій лабораторії «Електроннопроменевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини» Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона і Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця розроблено технологію отримання та методіку визначення розмірів наночастинок заліза, міді та срібла, а також вивчається їх фармакологічна активність [6,39].

Значний науково-практичний інтерес мають дослідження препаратів з наносріблом. Дослідження дії різних препа-



ратів срібла на віруси, бактерії та клітини встановили, що біоцидний ефект наночастинок срібла істотно переважає дію іонів срібла в цих же концентраціях, що дозволяє значно знизити концентрацію срібла у лікарських формах зі збереженням бактерицидної активності [14,48]. Доведено ефективність успішного застосування нанопрепаратів срібла у фармакотерапії ЛОР-захворювань у дітей, в хірургії, гінекології та травматології при лікуванні остеомієліту, гнійних та опікових ран, хронічних запальних захворювань органів малого тазу, в комплексному лікуванні бактеріального вагіноза, а також для ветеринарії тощо [35,50]. Вивчення ефективності наносрібла при кишкових інфекціях і створення препаратів на його основі є нині актуальним завданням [22]. Наночастинки срібла активні проти мікроорганізмів, стійких до антибіотиків [1].

Зважаючи на постійну потребу у впровадженні нових протимікробних препаратів для лікування різних інфекційних захворювань, в тому числі й кишкових, доцільними є розробка комбінованих засобів, які мали б кращі показники ефективності й безпечності, а також поєднували протимікробні та сорбційні властивості [2]. Введення сорбентів у наноконізати сприятиме підтримці сталої концентрації протимікробних компонентів у просвіті кишечника й запобіганню їх потрапляння в загальний кровообіг. Серед очікуваних ефектів такої комбінації треба відзначити сорбційну активність відносно токсичних продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, тканинних метаболітів (пірвіноградна та молочна кислоти, перекисні сполуки, продукти окислення амінокислот, поліпептиди, ліпіди тощо) і продуктів деградації фібрину [22].

На сьогодні одним із важливих питань є створення оптимальної лікарської форми наночастинок срібла для лікування кишкових інфекцій, зокрема таблеток.

Таблетки – тверда дозована лікарська форма (ЛФ), що складає нині близько 80% загального обсягу лікарських засобів, і призначені для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального, а також парентерального застосування. Залежно від технології виробництва, таблетки поділяють на 2 типи: пресовані (переважна більшість, отримують методом пресування) і тритураційні (цей метод формування застосовують лише в 1–2% загальної кількості виробництва даної ЛФ) [4,17].

Як і інші ЛФ, таблетки мають позитивні та негативні аспекти застосування. До позитивних якостей таблеток належать точність дозування лікарських речовин, висока продуктивність виробництва, чистота й гігієнічність, що забезпечується повною механізацією процесу виготовлення. Портативність таблеток дозволяє швидко відпускати препарати, що полегшує роботу аптек, транспортування і зберігання. Пресування речовин забезпечує тривале збереження ліків і дає можливість поєднувати лікарські речовини, несумісні за фізико-хімічними характеристиками в інших формах. Сучасні таблетки, як правило, вкриті оболонками. Покриття з цукром, какао, шоколадом маскує неприємні органолептичні властивості хімічних речовин, зокрема смак і запах. Спеціальний склад оболонки захищає слизові

органів травлення від негативної, найчастіше подразнюючої та припікаючої дії лікарських речовин, а ліки – від агресивного впливу секретів травних залоз, зокрема кислоти та ферментів. Новітні технології виробництва пошарових таблеток дозволяють регулювати послідовність всмоктування декількох лікарських речовин, а таблеток з повільним вивільненням речовин – пролонгувати дію лікарських речовин. Практично всі недоліки, що мають таблетки, можна усунути при оптимізації технології виробництва та за рахунок зміни допоміжних речовин [12].

Узагальнено вітчизняні та іноземні публікації щодо біофармацевтичної характеристики, зокрема фізико-хімічних властивостей і терапевтичної дії відомих на сьогодні допоміжних речовин, які можуть бути використані при розробці медичних препаратів з наночастинками срібла, що синтезуються методом електроннопроменевої технології фізичного осадження парової фази у вакуумі (ЕРРVD), для обґрунтування вибору складових при створенні нового препарату.

Складові дисперсної системи лікарського препарату, залежно від їх фармакологічної дії та впливу на загальну терапевтичну ефективність, умовно поділяють на активні та допоміжні речовини. Іноді між ними не можна провести чіткої межі. Численні клінічні й експериментальні дослідження останніх років підтверджують, що фармакологічну дію ліків слід оцінювати в сукупності властивостей усіх складових, а не тільки діючої речовини. За певних умов і при різних комбінаціях допоміжні речовини можуть різко змінювати прояв терапевтичної ефективності фармацевтичної системи (збільшувати, зменшувати чи робити її неактивною), впливати на дію медикаменту загалом, спотворювати її та зумовлювати розвиток ефектів, протилежних очікуваним [4].

У середині ХХ століття проведено аналіз результатів фізико-хімічних досліджень системи «активна речовина – допоміжна речовина» зумовив необхідність переглянути усталене століттями поняття про допоміжні речовини як про індиферентні формоутворювачі. Ефективність будь-якої фармацевтичної системи залежить від природи та концентрації усіх її складових. Експериментально встановлено властивість допоміжних речовин і лікарської форми препарату змінювати характер і ефективність фармакологічних ефектів медикаментів, впливати на основні параметри фармакокінетики (швидкість і повноту вивільнення та всмоктування діючих речовин, швидкість розвитку та тривалість дії тощо) та фармакодинаміки (локалізація дії, механізми взаємодії з рецепторами організму тощо) лікарських засобів. Спрямоване введення в лікарські форми певних складових, їх оптимальний якісний і кількісний склад дозволяє технологам моделювати фармацевтичні системи із заданими параметрами дії [17].

Виробництво таблеток, що містять високоактивні діючі речовини в дозах від 0,001 до 0,01 г, на різних виробничих стадіях потребує використання низки допоміжних речовин, які забезпечують відповідність основним вимогам до даної лікарської форми (точність дозування, механічна міцність, розпадання або розчинність). Наповнювачі (носії) вико-



нують технологічні функції (зв'язуючі й антифрикційні складові) й зумовлюють фармакологічні (розпушувачі), органолептичні, так звані споживчі (ароматизатори, барвники тощо) та фармакоекономічні (консерванти, антиоксиданти) характеристики ліків. Зв'язуючі речовини таблеточної маси забезпечують гранулювання та пресування порошоків. Антифрикційні речовини (ковзні й мастильні) застосовують для зменшення тертя між частинами і поверхнями прес-інструментів. Розпушуючі речовини вводять у таблеточну масу для покращення розпаду таблеток у кишечнику, що забезпечує вивільнення діючих речовин з лікарської форми та їх всмоктування в травному каналі. Консерванти й антиоксиданти впливають на стабільність таблеток при зберіганні, що дозволяє подовжити термін їх придатності. Отже, допоміжні речовини мають визначальне медико-фармацевтичне й економічне значення. Саме тому створення та виробництво лікарських форм потребує ретельного добору допоміжних складових серед різноманітних хімічних речовин на підставі фармакологічних і біофармацевтичних експериментальних досліджень [4,27].

Вибір можливих допоміжних речовин-носіїв наночастинок срібла проводили з урахуванням особливостей електроннопроменевої технології отримання нанометалів, а також фізико-хімічних особливостей допоміжних речовин-носіїв, тобто температури плавлення, пружності парів, стійкості оксидних сполук тощо. Серед відомих раніше допоміжних речовин такими кандидатами, в першу чергу, можуть бути магнію оксид, алюмінію оксид, титану діоксид, аеросил та оксид заліза (табл. 1).

Магнію оксид (Magnesii oxidum ponderosum / leve; MgO; мол. маса 40,30) – дрібнодисперсний білий порошок без запаху, кристали якого мають кубічну кристалічну решітку. У природі існує як мінерал *периклаз*. Субстанцію отримують такими способами:

- прожарюванням магнезиту $MgCO_3$, доломіту $MgCO_3 \cdot CaCO_3$;
- сумісним прожарюванням $MgCl \cdot 6H_2O$ (бішофіту) та $Mg(OH)_2$;
- термічним розкладом магнію карбонату основного $5MgO_4CO_2 \cdot 5H_2O$, магнію хлориду та магнію сульфату в середовищі водяної пари.

Магнію оксид, виготовлений при 500–700°C, має назву «*легка магнезія*» – порошок без кольору з насипною масою 100–125 г/л. Магнію оксид, виготовлений при 1200–1600°C, має назву «*важка магнезія*» – порошок з насипною масою 250–500 г/л, який складається з великих кристалів периклазу й характеризується кислотостійкістю та водостійкістю [27].

Для фармацевтичних і медичних потреб використовують «*легку магнезію*», що входить до складу таблеток і капсул як *лужний наповнювач*, *регулятор рН*, *зв'язувач* надлишкової води та *підсушувач* гранул; у комбінації з аеросилом – як *антифрикційна речовина*, а також як *емульгатор*. Як *діюча речовина* може входити до складу антацидних (окремо чи в поєднанні з алюмінію гідроксидом), противиражкових і стимулюючих перистальтику кишечника препаратів. До складу антацидного препарату магнію оксид вноситься в

кількості 250–500 мг, для забезпечення проносного ефекту – 2,0–5,0 г. У шлунку не всмоктується [4,41].

Магнію оксид стабільний при зберіганні в нормальних умовах, нетоксичний у межах терапевтичних доз. Здатен викликати подразнення очей, дихальних шляхів і шкіри при всмоктуванні в надлишкових кількостях [41].

Титану діоксид (Titanii dioxidum; TiO_2 ; мол. маса 79,88) – білий аморфний негігроскопічний порошок без смаку та запаху. У природі трапляється у вигляді 3 кристалічних форм: рутил, анатаз і брукіт, що відрізняються за деякими фізичними характеристиками. Для комерційних потреб виробляється у вигляді агрегатів розміром 100 мкм у діаметрі [27]. Титану діоксид отримують такими способами:

- прожарюванням титану гідроксиду, що утворюється при гідролізі розчинів титану сульфату (при сульфатній переробці титанових концентратів);
- спалюванням $TiCl_4$ (при 1200–1700°C);
- прямою взаємодією титану та кисню;
- реакцією легких неорганічних сполук титану з киснем; TiO_2 високої чистоти можна отримати гідролізом титанорганічних сполук $Ti(OC_4H_9)_4$ з наступним прожарюванням.

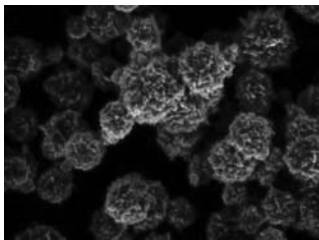
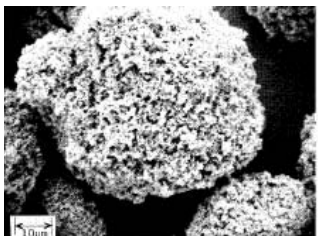
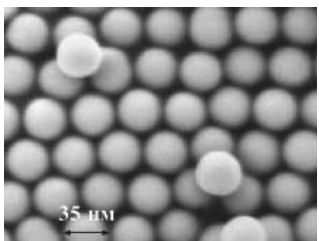
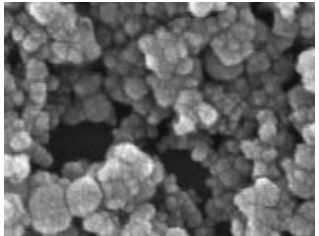
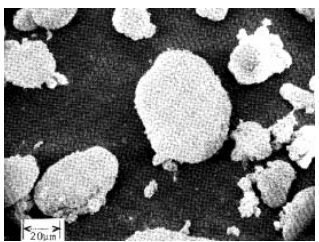
Титану діоксид використовується у фармацевтичній, косметичній і харчовій промисловості як пігмент (перша група білих пігментів). Може входити до складу багатьох лікарських форм як окремо, так і в комбінації з іншими пігментними речовинами. Використовують титану діоксид при виробництві суспензій з метою зміни забарвлення або надання певного відтінку розчину, а як компонент таблеток і капсул є складовою плівкового та дражованого покриттів. Надзвичайно стійкий в умовах високих температур завдяки міцному зв'язку між тетравалентним іоном титану та двовалентними іонами кисню. Титану діоксид у якості пігменту має один недолік: під впливом прямих сонячних променів відбувається втрата незначної кількості кисню, що може призвести до істотних змін в оптичних і електричних властивостях пігменту [32,37].

Титану діоксид, що входить до складу фармацевтичних препаратів, при пероральному введенні не подразнює слизові оболонки травного каналу та не виявляє токсичної дії. Проте при потраплянні пилу титану діоксиду у дихальні шляхи виникає подразнення слизових оболонок, може розвинути бронхіт, пневмосклероз та інші захворювання бронхолегеневої системи [42].

Алюмінію оксид (aluminum oxide; Al_2O_3 ; мол. маса 101,96) – білий кристалічний порошок, що має дві форми кристалів: α -оксид алюмінію – безбарвні гексагональні кристали, і γ -оксид алюмінію – безбарвні мікроскопічні кубічні кристали, що перетворюються на α -форму при високих температурах. Оксид алюмінію отримують шляхом прокалювання гідроксиду алюмінію, що трапляється в природі у вигляді мінералу баукситу [27].

У фармацевтичній практиці оксид алюмінію застосовується як адсорбент і диспергатор, головним чином, для формування таблетованої маси та при виробництві супозиторіїв, пєсаріїв і уретральних паличок [31]. Гідратований оксид алюмінію

Фізико-хімічні властивості допоміжних речовин, застосування яких є можливим при синтезі наночастинок срібла методом EBPVD

Назва	Електронна мікроскопія	T _{плав-} лення (°C)	T _{кипіння} (°C)	Питома вага (г/см ³)	Розмір частинок	Розчинність
Магнію оксид	 (U. Diebold, 2010) [24]	2800	3600	3,581	45 мкм	Розчиняється у розведених кислотах і розчинах солей амонію; помірно – у воді очищеній (розчинність збільшується при додаванні двоокису вуглецю); практично не розчинюється в етанолі (95%).
Титану діоксид	 (R. C. Rowe, 2006) [27]	1855	3287	4,05–4,235	1,05 мкм	Практично не розчиняється в розведених сірчаній, соляній та азотній кислотах, органічних розчинниках і воді. Розчинюється в плавиковій і гарячій концентрованій сірчаній кислотах. Розчинність залежить від попередньої термічної обробки; при тривалому випалі розчинність зменшується.
Алюмінію оксид	 (J. A. Badger, 2009) [19]	2050	2977	0,9–1,1	37–300нм	Слабко розчинюється у водних лужних розчинах, практично не розчинюється у неполярних органічних розчинниках, діетиловому ефірі, етанолі (95%) і воді.
Заліза оксид	 (L. Dengxin, 2008) [44]	1538	3414	5,1	5 нм – ∞	Розчинюється в сильних мінеральних кислотах, практично не розчинюється у воді.
Аеросил (Кремнію діоксид)	 (I. M. Перцев, 2010) [4]	1600–1725	2230	0,029–0,042	7–16 нм	Практично не розчинюється в органічних розчинниках, воді й кислотах, крім плавикової кислоти; розчинюється в гарячих лужних розчинах. У воді перебуває у вигляді колоїдного розчину.



застосовується як основа для декоративних кольорових лаків у косметичній промисловості, а в медичній практиці як антацидний засіб [34].

Оксид алюмінію як наповнювач пероральних лікарських форм є відносно нетоксичною речовиною, що не виявляє подразнюючої дії на слизові травного тракту, але при вдиханні його дрібних частинок може виникнути ураження органів дихання, зокрема легенів [30].

Оксиди заліза (iron oxide black, iron (III) oxide hydrated, iron oxide red, iron oxide yellow monohydrate; Fe_3O_4 , $\text{Fe}(\text{OH})_2$, Fe_2O_3 , $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; мол. маса 231.54, 88.85, 159.70, 177.70) – порошки різного кольору (жовтого, червоного, чорного або коричневого), що залежить від розміру, форми частинок, а також кількості зв'язаної води.

Оксиди заліза отримують при прокалюванні солей заліза (нітратів, сульфатів тощо), що під дією кисню зовнішнього середовища окислюються до чорного або коричневого оксиду заліза. У природі перебувають у вигляді оксидних руд заліза гематиту Fe_2O_3 і лимоніту $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ [27].

Оксиди заліза широко використовують у косметичній, харчовій, а також фармацевтичній галузях як барвники і поглиначі ультрафіолетового випромінювання. Значна зацікавленість до цих різнокольорових сполук пов'язана з тим, що вони мають неорганічне походження і можуть бути використані при неможливості застосування певних органічних барвників. Проте у оксиду заліза залишаються певні недоліки: абразивність та обмеження кольорової гама, що іноді унеможливають отримання заданого кольору готової лікарської форми [44].

У фармацевтичній промисловості оксиди заліза широко використовуються як нетоксичні наповнювачі при виробництві твердих лікарських форм, що не викликають подразнення слизових оболонок органів травлення. Використання оксиду заліза як барвника в технології приготування лікарських засобів обмежене в деяких країнах, зокрема США, максимальною добовою дозою 5 мг у перерахуванні на елементарне залізо [30].

Аеросил (Aerosilum) – аморфний діоксид кремнію безводний, належить до групи синтетичних активних високодисперсних мінеральних наповнювачів, який отримують шляхом гідролізу парів кремнію тетраклориду в полум'ї водню при температурі понад 1000°C (1100 – 1400°C). За фізичними характеристиками ця речовина – білий, аморфний, непористий, індиферентний порошок, що розпорошується, містить 99,3% SiO_2 ; має високу дисперсність (частинки сферичної або майже сферичної форми діаметром 4–40 мкм) з питомою адсорбційною поверхнею 50–450 $\text{m}^2/\text{г}$; насипним об'ємом близько 50 г/л, щільністю 2,36 $\text{г}/\text{см}^3$ та рН водної суспензії 4,0. Аеросил не розчиняється у воді, кислотах і розведених лугах. При концентрації аеросилу у воді в кількості 10–12% утворюється малов'язка плинна суспензія, при 17% – напівтверда маса, при 20% – крупчаста, що при розтиранні перетворюється на гомогенну мазеподібну масу. Через велику спорідненість до води аеросил належить до гідрофільних речовин [4,27].

У фармації аеросил використовується як допоміжна речовина, стабілізатор, гелеутворювач, адсорбент, що

поліпшує плинність таблеточних, мазевих, гелевих та інших сумішей [4].

У виробництві ліків аеросил використовують як стабілізатор суспензійних олійних лініментів. Має високу здатність до адсорбції різних рідин. Додавання аеросилу до складу олійних і водно-спиртоглицеринових суспензійних лініментів сприяє підвищенню седиментаційної, агрегаційної та агрегативної стійкості цих систем, створенню досить міцної просторової структури, здатної утримувати в комірках іммобілізовану рідку фазу зі суспендованими частинками фармацевтичних субстанцій. У водних і водно-спиртових суспензіях стабілізуюча дія аеросилу зумовлена, головним чином, електростатичними силами. Осідання частинок твердої фази у стабілізованих водно-спиртових суспензіях відбувається у 3 рази повільніше, ніж у нестабілізованих системах. Стабілізуюча дія аеросилу зростає за наявності невеликої кількості поверхнево активної речовини (ПАР), наприклад, твіну-80. Наявність аеросилу (у концентрації 1–5%) в емульсіях і суспензіях підвищує їх стабільність, здатність до кращої фіксації на шкірі й ефективність терапевтичної дії. З водою і спиртом аеросил у концентрації 3% створює каламутні суспензії, частинки яких мають негативний заряд [21].

Однією з властивостей аеросилу є його загусна здатність, що використовується для отримання аеросилвмісних гелів і мазевих основ. Отримані гелі мають м'яку пластичну консистенцію, добре розподіляються й фіксуються на шкірі. Вони мають колоїдну стабільність при підвищеній температурі (до 40°C і більше), зберігають необхідну консистенцію, що не змінюється навіть при 100°C . За структурно-механічними властивостями гелі, до складу яких входить аеросил, являють собою тиксотропні пластичні термостабільні системи і проявляють антимікробну стійкість. Кількісний вміст аеросилу в системі впливає на реологічні й біофармацевтичні властивості гелів. Збільшення аеросилу в складі гелів призводить до уповільненого вивільнення діючих речовин і подовження тривалості дії, зростання їх пластичної в'язкості й тиксотропності, а саме здатності розріджуватися під механічними впливами (струшування, розмішування, вібрації, дії ультразвуком тощо) і потім при їх усуненні переходити в колишній гелеподібний стан [27].

У виробництві таблеток аеросил використовують у концентрації 0,1–0,5%, як ковзна та розпушувальна речовина – 0,1–2,0%, що скорочує час їх розпадання, полегшує процес грануляції, поліпшує плинність таблетованої маси [23]. Адсорбційні властивості аеросилу використовують у виробництві порошків, екстрактів та інших фармацевтичних препаратів. Композиція есилону-5, загущена 15% аеросилом, використовується як основа при виготовленні мазей з антибіотиками і кортикостероїдами [4].

Аеросилвмісні фармацевтичні системи не виявляють подразнюючої і токсичної дії при потраплянні в травний канал та при нанесенні на шкіру й слизові оболонки. Численними фармакологічними, токсикологічними та біофармацевтичними дослідженнями підтверджено, що аеросил при внутрішньому застосуванні – індиферентна речовина, яку хворі переносять добре [9,33].



ВИСНОВОК

Проведено аналіз вітчизняних та іноземних наукових публікацій, що дозволив серед допоміжних речовин обрати ті, що можуть бути використані при синтезі наночастинок срібла шляхом EBPVD, для розробки і виробництва нової лікарської форми ентеросорбенту з наносріблом нанодисперсний кремнезем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бактерицидные свойства наночастиц золота и серебра в растворах и на поверхности высокодисперсного кремнезема / Г.Р. Яшан, Г.В. Крылова, А.М. Еременко [и др.] // Химия, физика и технология поверхности. – 2008. – №14. – С. 524–533.
2. Березняков И.Г. Антибактериальные средства: стратегия клинического применения / И.Г. Березняков, В.В. Страшный. – Х.: Константа, 1997. – 200 с.
3. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. – 2-е изд., испр / А.И. Гусев. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 416 с.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / [І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.]; під ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
5. Елисеев А.А. Функциональные наноматериалы / А.А. Елисеев, А.В. Лукашин. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 456 с.
6. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги / Б.А. Мовчан // Вісник фармакології і фармації. – 2007. – №12. – С. 5–13.
7. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая технология испарения и осаждения из паровой фазы неорганических материалов с аморфной, нано- и микроструктурой. Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии / Б.А. Мовчан // Академперіодика. – 2004. – Т. 2, №4. – С. 1103–1126.
8. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В.Ф. Москаленко, В.М. Лісовий, І.С. Чекман [та ін.] // Вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – №2. – С. 17–31.
9. Нові можливості застосування наночастинок кремнію у медицині та фармації / І.С. Чекман, Л.І. Казак, О.В. Ніцак [та ін.] // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – №4. – С. 8–14.
10. Чекман І.С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи наукових досліджень / І.С. Чекман // Український медичний часопис. – 2009. – №3. – С. 19–21.
11. Чекман І.С. Нанонаука: перспективи наукових досліджень / І.С. Чекман // Наука та інновації. – 2009. – Т.5, №3. – С. 89–93.
12. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Том 1 / В.И. Чуешов. – Х.: НФАУ, 2002. – 560 с.
13. Шимановский Н.А. Молекулярная и нанофармакология / Н.А. Шимановский, М.А. Епинет, М.Я. Мельников. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 624 с.
14. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / W.K. Jung, H.C. Koo, K.W. Kim [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2008. – Vol. 74. – P. 2171–2178.
15. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J.S. Kim, E. Kuk, K.N. Yu [et al.] // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 3, №1. – P. 95–101.
16. Atomically precise bottom-up fabrication of graphene nanoribbons / J. Cai, P. Ruffieux, R. Jaafar [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 466, №7305. – P. 470–473.
17. Augsburger L.L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Manufacture and Process Control) / L.L. Augsburger. М.: – Informa Healthcare, 2008. – 376 p.
18. Augsburger L.L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Unit Operations and Mechanical Properties) / L.L. Augsburger.–В.: – Informa Healthcare, 2008. – 656 p.
19. Badger J.A. Grinding: A pictorial odyssey / J.A. Badger // Cutting Tool Engineering. – 2009. – Vol. 61, №2. – P. 44–50.
20. Behari J. Principles of nanoscience: an overview / J. Behari // Indian J Exp Biol. – 2010. – Vol. 48, №10. – P. 1008–1019.
21. Binks B.P. Silica Particle-Stabilized Emulsions of Silicone Oil and Water: Aspects of Emulsification / B. P. Binks, C. P. Whitby // Langmuir. – 2004. – Vol. 20, №4. – P. 1130–1137.
22. Chaloupka K. Nanosilver as a new generation of nanoproduct in biomedical applications / K. Chaloupka, Y. Malam, A.M. Seifalian // Trends Biotechnol. – 2010. – Vol. 28, №11. – P. 580–588.
23. Chaudhary S.A. Excipients Updates for Orally Disintegrating Dosage Forms / S.A. Chaudhary, A.B. Chaudhary, T.A. Mehta // Int. J. Res. Pharm. – 2010. – Vol. 1, №2. – P. 103–107.
24. Diebold U. Oxide Surface Science / U. Diebold, S.C. Li, M. Schmid // Annual Review of Physical Chemistry. – 2010. – Vol. 61. – P. 129–148.
25. Farokhzad O.C. Impact of nanotechnology on drug delivery / O.C. Farokhzad, R. Langer // ACS Nano. – 2009. – Vol. 3, №1. – P. 16–20.
26. Gusev A.I. Nanocrystalline Materials / A.I. Gusev, A.A. Rempel. – Cambridge: Cambridge International Science Publishing, 2004. – 351 p.
27. Handbook of Pharmaceutical Excipients: fifth edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. – L.: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006. – 945 p.
28. Hurst S.J. Biomedical nanotechnology / S.J. Hurst // Methods Mol Biol. – 2011. – Vol. 726. – P. 1–13.
29. Introduction to metallic nanoparticles / Mody V., Siwale R., Singh A. [et al.] // J Pharm Bioallied Sci. – 2010. – Vol. 2, №4. – P. 282–289.
30. Japanese Pharmaceutical Excipients 2004 / Japan Pharmaceutical Excipients Council. –Tokyo: Yakuji Nippo, 2004. – 968 p.
31. Kawasaki N. Selective adsorption behavior of phosphate onto aluminum hydroxide gel / N. Kawasaki, F. Ogata, H. Tominaga // J Hazard Mater. – 2010. – Vol. 181, №3. – P. 574–579.
32. Lee D. All-nanoparticle thin-film coatings / D. Lee, M.F. Rubner, R.E. Cohen // Nano Lett. – 2006. – Vol. 10. – P. 2305–2312.
33. Lewis R. J. Dangerous Properties of Industrial Materials, 11th edn. / R. J. Lewis. – NY: Wiley, 2004 – 3205 p.
34. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction / M. Couette, M.F. Boisse, P. Maison [et al.] // J Inorg Biochem. – 2009. – Vol. 103, №11. – P. 1571–1578.
35. Lu S. Construction, application and biosafety of silver nanocrystalline chitosan wound dressing / S. Lu, W. Gao, H. Y. Gu // Burns. – 2008. – Vol. 34, №5. – P. 623–628.
36. Maskless and resist-free rapid prototyping of three-dimensional structures through electron beam induced deposition (EBID) of carbon in combination with metal-assisted chemical etching (MaCE) of silicon / K. Rykaczewski, O.J. Hildreth, D. Kulkarni [et al.] // ACS Appl Mater Interfaces. – 2010. – Vol. 2, №4. – P. 969–973.
37. Measurements of respirable dust and nanoparticle concentrations in a titanium dioxide pigment production factory / C.H. Huang, C. Y. Tai, C.Y. Huang [et al.] // J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. – 2010. – Vol. 45, №10. – P. 1227–1233.
38. Morphological and magnetic properties of superparamagnetic carbon-coated Fe nanoparticles produced by arc discharge / N. Aguiló-Aguayo, M.J. Inestrosa-Izurieta, J. García-Céspedes [et al.] // J Nanosci Nanotechnol. – 2010. – Vol. 10, №4. – P. 2646–2649.
39. Movchan B.A. Inorganic materials and coatings produced by EBPVD / B.A. Movchan // Surface Engineering. – 2006. – Vol. 22, №1. – P. 35–46.
40. Nanoparticles: small and mighty / A. Wiesenhal, L. Hunter, S. Wang [et al.] // Int J Dermatol. – 2011. – Vol. 50, №3. – P. 247–254.
41. Othmer K. Encyclopedia of chemical technology / K. Othmer. –



- NY: Wiley, 2007. – Vol. 25. – 920 p.
42. Particle length-dependent titanium dioxide nanomaterials toxicity and bioactivity / R. F. Hamilton, N. Wu, D. Porter [et al.] // Part Fibre Toxicol. – 2009. – Vol. 6. – P. 35.
43. Plasma-assisted approaches in inorganic nanostructure fabrication / J. Zheng, R. Yang, L. Xie [et al.] // Adv Mater. – 2010. – Vol. 22, №13. – P. 1451–1473.
44. Preparation of nano-iron oxide red pigment powders by use of cyanided tailings / L. Dengxin, G. Guolong, M. Fanling [et al.] // J Hazard Mater. – 2008. – Vol. 155, №2. – P. 369–377.
45. Single-walled carbon nanotubes synthesis: a direct comparison of laser ablation and carbon arc routes / M. Bystrzejewski, M. H. Rümmeli, H. Lange [et al.] // J Nanosci Nanotechnol. – 2008. – Vol. 8, №11. – P. 6178–6186.
46. Soloviev M. Nanobiotechnology today: focus on nanoparticles / M. Soloviev // J Nanobiotechnology. – 2007. – Vol. 5. – P. 11.
47. Sugiyama T. Fabrication of the smallest organic nanocolloids by a top-down method based on laser ablation / T. Sugiyama, T. Asahi // Chem Rec. – 2011. – Vol. 11, №1. – P. 54–58.
48. Synthesis of Cu-CNT nanocomposite powder by ball milling / B.J. Kim, S.Y. Oh, H.S. Yun [et al.] // J Nanosci Nanotechnol. – 2009. – Vol. 9, №12. – P. 7393–7397.
49. The synthesis of beta-SiC nanoparticles by high-energy mechanical ball milling and their photoluminescence properties / G. Zhang, G. Wei, K. Zheng [et al.] // J Nanosci Nanotechnol. – 2010. – Vol. 10, №3. – P. 1951–1955.
50. Wang G.L. A discussion on the biological evaluation method for nanosilver antibiotic devices for gynecological external use / G.L. Wang, H.Y. Chen // Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi. – 2006. – Vol. 30, №6. – P. 443–451.

Відомості про авторів:

Савченко Д.С., аспірант каф. фармакології та клінічної фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця.

Курапов Ю.А., к. техн. н., ст. науковий співробітник, в.о. зав. лабораторії електроннопроменевої нанотехнології Інституту електрозварювання ім. С.О. Патона.

Воронін Є.П., к. хім. н., ст. науковий співробітник, зав. лабораторією модифікування поверхні оксидів відділу аморфних та структурно впорядкованих оксидів Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка.

Чекман І.С., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології та клінічної фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця, член-кор. НАН та НАМН України.

Адреса для листування:

Савченко Дмитро Сергійович. 02068, м. Київ, пр-т П. Григоренка, буд. 3 в, кв. 134.

Тел.: (096) 100 26 66, (044) 454 49 24, (044) 454 49 43.

E-mail: Savchenko_ds@ukr.net