

УДК 577.118+282:615.281/.454.1.

С.Б. Білоус¹, В.Ф. Марієвський², Н.М. Кролевецька², Ж.Е. В'ялих², Н.М. Рубан², І.С. Чекман³

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ З НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького²ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, Київ³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

На основі вивчення особливостей перебігу патологічного процесу при інфекційних, гнійно-запальних та опікових захворюваннях шкіри обґрунтовано доцільність застосування м'яких лікарських засобів з наночастинками срібла як антибактеріальних засобів у різних лікарських формах залежно від стадії раньового процесу. Одержані результати мікробіологічних досліджень показують, що тип основи м'якого лікарського засобу впливає на вивільнення діючих речовин у формі наночастинок, та доводять перспективність подальшого дослідження м'яких лікарських засобів у таких формах — гідрофільна мазь, крем та гель.

Ключові слова: наночастинки срібла, раньовий процес, лікарські засоби

Віноменклатурі лікарських засобів для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри вагоме місце займають м'які лікарські засоби, оскільки забезпечують безпосередній вплив лікарського засобу на збудників захворювання, ліквідацію запальних явищ та усувають або зменшують симптоми хвороби (біль, запалення, набряк). Завдяки більш низькому ризику їх системної їх побічної дії в порівнянні з парентеральними та оральними лікарськими засобами, місцеве лікування даних захворювань є особливо перспективним [21, 23].

Вид лікарської форми, який визначається компонентним складом допоміжних речовин, є важливим біофармацевтичним та економічним чинником при створенні м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування.

Для створення ефективного і безпечного лікарського засобу для зовнішнього застосування, на етапі фармацевтичної розробки необхідно врахувати медико-біологічні вимоги до лікарського засобу, особливості проникнення діючої речовини через шкіру та провести експериментальні дослідження, результати яких будуть свідчити, що

вибрана лікарська форма є оптимальною для його передбачуваного застосування [1, 8].

Останнім часом з активним розвитком нанотехнології та створенням нових наноматеріалів важливий інтерес для створення м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування представляють наночастинки металів, зокрема срібла, міді та інших [5, 6, 7, 9, 15]. Інтерес до застосування наносрібла пов'язаний з ефективною антимікробною, протигрибковою дією та імуномодуючим ефектом [6, 7, 10, 16–20, 24–25].

Мета роботи — проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури про особливості перебігу патологічного процесу при інфекційних, гнійно-запальних і опікових захворюваннях шкіри та застосування м'яких лікарських засобів для їх лікування; провести експериментальні дослідження з вивчення впливу різних типів основ на вивільнення наночастинок срібла для вибору допоміжних речовин та розробки лікарського засобу в оптимальній лікарській формі.

Матеріали та методи

При проведенні досліджень використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури та технологічні методи виготовлення різних лікарських форм.

В складі досліджуваних м'яких лікарських засобів використано як активний фармацевтичний інгредієнт наноконпозицію на основі срібла. Наноконпозиція розроблена лабораторією “Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини”, створеною Інститутом електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН і Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця. Використана наноконпозиція розроблена за допомогою електронно-променевої технології [5, 26].

Для оцінки вивільнення наночастинок срібла з різних лікарських форм вивчена антимікробна дія м'яких лікарських засобів різних видів

© С.Б. Білоус, В.Ф. Марієвський, Н.М. Кролевецька, Ж.Е. В'ялих, Н.М. Рубан, І.С. Чекман

з однаковою концентрацією наночастинок срібла. Критерієм ступеню вивільнення наночастинок срібла була виявлена бактерицидна дія засобу на дослідні тест-штами мікроорганізмів — *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

Результати дослідження

У м'яких лікарських засобах ефективність активно діючої речовини регулюється складом основи, яка в свою чергу впливає на перебіг патологічного процесу [13, 14]. Залежно від виду патології та ділянки застосування (на неушкоджену шкіру, рану чи слизову) основа може виконувати і терапевтичні функції, наприклад, сприяти видаленню ексудату, компенсувати гіпофункцію потових або сальних залоз тощо [3, 21, 22].

У першій (гнійно-некротичній) фазі раньового процесу рана характеризується високим мікробним обсіменінням та гідратацією як ранових, так і навколоранових тканинних структур з порушенням локальної мікроциркуляції, яка призводить до порушення обмінних процесів, больового синдрому з вираженою дегідратацією тканинних структур, елімінацією токсинів та медіаторів запального процесу. Виходячи з патогенезу раньового процесу, в його першій фазі слід застосовувати антимікробні, дегідратаційні та некротичні препарати, які сприяють пригніченню мікрофлори і очищенню рани, створюють умови для подальшої репарації. У першій фазі раньового процесу раціональним є застосування мазей на поліетиленоксидних основах, оскільки вони мають дуже сильну дегідратуючу дію. Осмотична активність цих основ робить неможливим їх використання у другій та третій фазах, оскільки вони пригнічують ріст грануляційних тканин [4, 11, 13, 14, 21].

У другій фазі раньового процесу (фаза грануляцій) рана характеризується порівняно низьким мікробним обсіменінням гнійно-некротичних виділень (менше 10^2 КУО/мл), відсутністю перифокального набряку та гіперемії. Основним завданням лікування в другій фазі раньового процесу є захист грануляційної тканини від механічної травми і висихання, профілактика повторного інфікування і стимуляція регенеративно-репаративних процесів [4, 11, 13].

У третій фазі раньового процесу лікарські засоби мають забезпечувати реорганізацію грануляційної тканини та активацію фібробластів з формуванням колагенових волокон та м'яких еластичних сполучнотканинних рубців. На другій та третій стадіях доцільно застосовувати креми та гелі [4, 13, 21].

Однією з важливих проблем є лікування термічних опіків, при яких також застосовуються м'які лікарські засоби. Важкість лікування опіків пов'язана з тим, що термічні ураження шкіри ведуть за собою системні порушення. Відразу після термічного опіку рана є стерильною, проте через декілька годин пошкоджена поверхня шкіри, позбавлена своїх захисних функцій, колонізується різними мікроорганізмами. Опікова рана, вкрита коагульованим білком з пошкодженими кровоносними судинами, є хорошим середовищем для розвитку бактерій, грибків, а також вірусів. Зараження рани може бути причиною тяжких наслідків як місцевих, так і загальних, в результаті дії бактерійних токсинів. Інфікування переважно викликається змішаною бактерійною флорою, особливо стафілококами і стрептококами. Найнебезпечнішими є умовно-патогенні Грам-негативні бактерії, перш за все синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*), яка виявляє стійкість до більшості застосовуваних антибіотиків. Ці мікроорганізми проникають через краї здорової тканини у лімфатичні судини. В результаті інфікування синьогнійною паличкою з'являються навколосудинні інфільтрати, які закривають просвіт кровоносних судин. Відсутність перфузії фізіологічними рідинами омертвілих тканин опікової рани та їх висихання сприяють посиленню некрозу і поширенню інфекції [11].

Лікарські засоби місцевої дії для лікування опіків повинні не тільки проявляти високу антибактеріальну активність і широкий спектр дії, але і сприяти регенерації епідермісу і захищати тканини від висихання. Тобто, залежно від призначення, області застосування та стану поверхні всмоктування м'які лікарські засоби повинні відповідати не тільки загальним (фармакопейним), але і спеціальним вимогам [2, 3, 13].

За ступенем вивільнення лікарських речовин основи розміщуються в такому порядку: гелі гідрофільних високомолекулярних сполук (ВМС) → емульсійні основи типу масло/вода (М/В) → емульсійні основи типу вода/масло (В/М) → абсорбційні основи → гідрофобні основи [12–14, 21].

На ступінь вивільнення лікарських речовин з мазей також впливає їх спорідненість до води або масла (фільність) і природа носія. Речовини, не розчинні у воді, вивільняються краще з гідрофільних основ, ніж з гідрофобних і емульсійних типу В/М. Ступінь вивільнення зростає зі збільшенням гідрофільності основи. Речовини, розчинні у воді, також вивільняються краще із гідрофільних основ, ніж із гідрофобних і емульсійних типу в/м.

На вивільнення і біологічну доступність лікарської речовини з емульсійних м'яких лікарських засобів впливає фаза локалізації лікарської речовини. Якщо діюча речовина локалізована у внутрішній фазі емульсії відповідно типу м/в і в/м, то для вивільнення лікарської речовини існує енергетичний бар'єр у вигляді дисперсійного середовища, у якому лікарська речовина нерозчинна [14].

Проведені мікробіологічні дослідження розроблених м'яких лікарських засобів дали можливість зробити висновки про ступінь вивільнення наночастинок срібла з основ різних типів та наявність у досліджених зразків антимікробної дії.

В проведених дослідках при застосуванні всіх видів м'яких лікарських засобів з однаковою кількістю наночастинок срібла відзначалося значне зниження кількості вирослих колоній на поверхні поживного середовища, тобто виявлялася бактерицидна дія вивільнених наночастинок срібла у всіх досліджених зразках.

Середня кількість колоній *S. aureus* знизилася із суцільного росту в контролі до 30–185 КУО/мл в досліді, а у *P. aeruginosa* з суцільного росту в контролі до 100–200 КУО/мл. Найбільший ефект вивільнення наночастинок срібла виявлено у крему в/м та мазі на основі макроголів (таблиця).

Таким чином, при використанні однакових концентрацій наночастинок найкраще вивільнення діючої речовини відбувається з гідрофільних мазей на основі макроголів, емульсійного крему, повільніше вивільняється з гелевої основи і найслабше вивільняється з вазелінової основи, що узгоджується з даними біофармацевтичних досліджень про здатність основ до вивільнення лікарських речовин і дає можливість стверджувати, що тип основи має вплив на вивільнення, а відповідно і ступінь місцевої біодоступності м'яких лікарських засобів не лише з лікарськими речовинами у формі мікророзмірів, але і наночастинок.

Таблиця. Результати дослідження антимікробної дії м'яких лікарських засобів з однаковою концентрацією наночастинок срібла

№№ пп	Досліджувані зразки	Концентрація бактеріальної зависі тест-штамів (КУО/мл)	Середня кількість колоній утворюючих одиниць (КУО/мл), що виросли після дії лікарського засобу	
			Результати 3-х дослідів	
			<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1.	Гель на основі метилцелюлози з наночастинками срібла	1·10 ⁶	100,0	100,0 (без пігменту)
2.	Гель метилцелюлози без наночастинок срібла	“--“	Суцільний ріст	Суцільний ріст
3.	Крем типу вода/масло з наночастинками срібла	“--“	30,0	200,0 (без пігменту)
4.	Емульсійна основа типу вода/масло без наночастинок срібла	“--“	Суцільний ріст	Суцільний ріст
5.	Мазь на основі макроголів	“--“	30,0	100,0 (без пігменту)
6.	Макроголева основа без наночастинок срібла	“--“	Суцільний ріст	Суцільний ріст
7.	Мазь на основі вазеліну	“--“	185,0	190,0 (без пігменту)
8.	Вазелін без вмісту наночастинок срібла	“--“	Суцільний ріст	Суцільний ріст
9.	Контроль росту робочої зависі тест-штамів	“--“	Суцільний ріст	Суцільний ріст

Висновки

1. На основі вивчення особливостей перебігу патологічного процесу при інфекційних, гнійно-запальних та опікових захворюваннях шкіри обґрунтовано доцільність застосування м'яких лікарських засобів з наночастинками срібла як антибактеріальних засобів у різних лікарських формах залежно від стадії ранового процесу.

2. Одержані результати мікробіологічних досліджень показують, що тип основи м'якого лікарського засобу впливає на вивільнення діючих речовин у формі наночастинок та доводять

перспективність подальшого дослідження м'яких лікарських засобів у таких формах — гідрофільна мазь, крем та гель, які можуть мати особливості для застосування при різних фазах інфекційних, гнійно-запальних захворювань та опікових ураженнях шкіри.

Перспективи подальших досліджень полягають в розробці нових лікарських антимікробних засобів з діючими речовинами, одержаними методами нанотехнології, що матиме важливе теоретичне і практичне значення як для медичної науки, так і для охорони здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипова О.Е. Фармацевтическая разработка — залог качества лекарственных средств / О.Е. Антипова // Вісник фармакології та фармації. — 2006. — № 8. — С. 72–80.
2. Білоус С.Б. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування / С.Б. Білоус., Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь. // Фармацевтичний журнал. — 2010. — № 2. — С. 16–27.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення II. — Х.: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 2008. — 620 с.
4. Кризина П.С. Нанотехнології в місцевому лікуванні інфікованих ран / П.С. Кризина // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2008. — Т. 7. — № 1. — С. 82–84.
5. Мовчан Б. Електронно — лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине — первые шаги / Б. Мовчан. // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 12. — С. 5–15.
6. Наносеребро: технологии получения, фармакологические свойства, показания к применению / И.С. Чекман, Б.А. Мовчан, М.И. Загородный, Ю.В. Гапонов [и др.]. // МЛ. — 2008. — № 5(51). — С. 32–34.
7. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження у медичну практику / В.Ф. Москаленко, Л.Г. Розенфельд, Б.О. Мовчан, І.С. Чекман // І національний конгрес "Человек и Лекарство — Украина". Тез. допов. — Київ, 2008. — С. 167–168.
8. Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. — Київ. — 2004. — 15 с.
9. Овсянникова Л. Нанотехнологии — медицина будущего / Л. Овсянникова, А. Соловьев, И. Григоренко // Вісн. фармакології та фармації. — 2007. — № 12. — С. 2–4.
10. Протимікробні властивості наносрібла / А.В. Рибачук, І.С. Чекман. // Укр. наук.-медич. молод. журн. — 2009. — № 2. — С. 32–36.
11. Соли серебра сульфонамидов в местном лечении ожогов / Стожковска В. // Новости фармации и медицины. — 1994. — Т. 28. — № 6 (149). — С. 146–152.
12. Технологія і стандартизація лікарств: Сборник научных трудов Государственного научного центра лекарственных средств в двух томах. 1-й том / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. — Харьков: ООО Рирег, 1996. — 784 с.
13. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / Под ред. проф. И.М. Перцева. — Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. — 288.
14. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М. Перцева. — Вінниця: Нова книга, 2007. — 728 с.
15. Чекман І.С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І.С. Чекман // Лікарська справа. — 2008. — № 3–4. — С. 104–109.
16. 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.
17. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model / P.L. Nadworny, J.F. Wang, E.E. Tredget, R.E. Burrell // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. — 2008. — Vol. 4. — P. 241–251.
18. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J.S. Kim, E. Kuk, K.N. Yu, et al. // Nanomedicine. — 2007. — Vol. 3, № 1. — P. 95–101.
19. Bhol K.C. Topical nanocrystalline silver cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact / K.C. Bhol, P.J. Schechter. // Br. J. of Dermatology. — 2005. — Vol. 152. — P. 1235–1242.
20. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: useful development or a cause for concern? / I. Chopra. // J. Antimicrob. Chem. — 2007. — Vol. 59. — P. 587–590.
21. Dermatological and transdermal formulations / Edited by Kenneth A. Walters. — New York-London. — 2007. — 565 p.
22. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. / Edited by J. Swarbrick. — New York, London: Informa healthcare. — 2007. — 1171 p.
23. Schafer-Korting M. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. / M. Schafer-Korting, W. Mehnert, H. Korting. // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2007. — Vol. 59. — P. 427–443.
24. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity / A. Panacek, L. Kvitek, R. Prucek, et al. // J. Phys. Chem. — 2007. — Vol.110, № 33. — P. 16248–16250.
25. The bactericidal effect of silver nanoparticles / J.R. Morones, J.L. Elechiguerra, A. Camacho et al. // Nanotechnology. — 2005. — Vol. 16. — P. 2346–2353.
26. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. — Київ: ПВП "Задруга". — 2011. — 423 с.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ВНЕШНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

С.Б. Билоус¹, В.Ф. Мариевський², Н.М. Кролевецкая², Ж.Э. Вялых², Н.М. Рубан², И.С. Чекман³

¹Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого

²ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

На основе изучения особенностей протекания патологического процесса при инфекционных, гнойно-воспалительных заболеваниях и ожоговых поражениях кожи обосновано целесообразность применения мягких лекарственных средств с наночастицами серебра в качестве антибактериальных средств в разных лекарственных формах в зависимости от стадиях раневого процесса. Полученные результаты микробиологических исследований показывают, что тип основания мягкого лекарственного средства влияет на высвобождение действующих веществ в форме наночастиц и свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований мягких лекарственных средств в виде гидрофильной мази, крема и геля.

Ключевые слова: наночастицы серебра, раневой процесс, лекарственные средства.

RATIONALE FOR SELECTION FORMS FOR EXTERNAL USE WITH SILVER NANOPARTICLES

S.B. Bilous¹, V.F. Marievskiy², N.M. Krolevetskaya², Zh.E. Vyalyh², N.M. Ruban², I.S. Chekman³

¹Daniila Galetskogo Lvov National Medical University, Lvov

²SI “L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev

³A.A. Bogomoletz Natsional Medical University, Kiev

Based on the study of the flow characteristics of the pathological process in infectious diseases, chronic inflammatory diseases of the skin lesions and burns substantiated the feasibility of soft drugs with silver nanoparticles as antibacterial agents in various dosage forms, depending on the stages of wound healing. The obtained results of microbiological studies show that the base type of soft drug affects the release of active substances in the form of nanoparticles and show promise for further research of soft drugs in a hydrophilic ointment, cream and gel.

Key words: nanoparticles of silver, the wound process, drugs.

Рецензент: д.м.н., професор А.М. Щербінська
