



UDC: 541.64; 547.458.81

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА БАКТЕРИЦИДНЫХ ИМПЛАНТ-ПЛЕНОК НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА

Сарымсаков Абдушкур Абдухалилович,
доктор технических наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4562-7280;

Юнусов Хайдар Эргашович,
доктор технических наук, старший научный сотрудник;
e-mail: haydar-yunusov@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-4646-7859;

Жалилов Жавлон Зафар угли,
младший научный сотрудник;
ORCID: 0000-0003-0146-4504;

Рашидова Сайёра Шарафовна,
академик Академии наук Республики Узбекистан,
доктор химических наук, профессор, директор;
e-mail: polymer@academy.uz;
ORCID: 0000-0003-1667-4619

Институт химии и физики полимеров
Академии наук Республики Узбекистан

Аннотация. В процессе исследования синтезированы наночастицы серебра, стабилизированные в растворе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) со степенью замещения 0,65-0,85 и степенью полимеризации 200-600. Изучены структура, физико-химические, механические свойства и бактерицидная активность пленок, полученных из растворов Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра. Методами атомно-силовой микроскопии и УФ-спектроскопии определены форма и размеры наночастиц серебра, присутствующие в пленках Na-КМЦ. Установлено, что с увеличением концентрации нитрата серебра в растворах и пленках Na-КМЦ в процессе фотооблучения происходит изменение размера и формы наночастиц серебра. Исследования показали, что форма, размер и количество наночастиц серебра определяют их биологическую активность. Установлено, что увеличение количества наночастиц серебра с размерами 5-25 нм способствует повышению бактерицидной активности пленок Na-КМЦ. Разработана принципиальная технологическая схема и технология производства биоразлагаемых бактерицидных пленок Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра с заданными размерами, которые обладают бактерицидными и бактериостатическими свойствами и предназначены для лечения ожогов и трофических язв.

Ключевые слова: наночастицы серебра, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, степень замещения, степень полимеризации, имплант-пленка, ожоговые раны, бактерицидные свойства, фотолиз.



ТАРКИБИДА КУМУШ НАНОЗАРРАЛАРИ МАВЖУД НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА АСОСИДА БАКТЕРИЦИД ИМПЛАНТ-ПЛЁНКА ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Саримсаков Абдушкур Абдухалилович,
техника фанлари доктори, профессор;

Юнусов Хайдар Эргашович,
техника фанлари доктори, катта илмий ходим;

Жалилов Жавлон Зафар ўғли,
кичик илмий ходим;

Рашидова Сайёра Шарафовна,
кимё фанлари доктори, профессор, академик

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси
Полимерлар кимёси ва физикаси институти

Аннотация. Тадқиқотда алмашиниш даражаси 0,65-0,85 ва полимерланиш даражаси 200-600 бўлган натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) эритмасида барқарор кумуш нанозарралари синтез қилинди. Таркибида кумуш нанозарралари мавжуд Na-КМЦ эритмасидан олинган плёнкаларнинг физик-кимёвий, механик хоссалари, тузилиши ва бактерицид фаоллиги ўрганилди. Na-КМЦ структурасида шаклланган кумуш нанозарраларининг ўлчами, шакли, миқдори атом кучланиши микроскопия ва УБ-спектроскопия усуллари орқали аниқланди. Na-КМЦ эритмаларида ва у асосида олинган имплант плёнкаларда кумуш нитрат тузи концентрацияси ортиши билан фотоқайтарилиш натижасида шаклланаётган кумуш нанозарраларининг ўлчам ва шакллари ўзгариши аниқланди. Кумуш нанозарраларининг ўлчами, шакли, миқдори уларнинг биологик фаоллигини аниқлаши кўрсатиб берилди. Ўлчамлари 5-25 нм бўлган кумуш нанозарралари миқдорининг ортиши Na-КМЦ плёнкасининг бактерицид фаоллиги ошишига олиб келиши аниқланди. Куйган ва чуқур яраларни даволашга мўлжалланган бактерицид ва бактериоситатик хоссали, олдиндан режасида шакллантирилган ўлчамдаги кумуш нанозарралари мавжуд Na-КМЦ асосидаги биопарчаланувчан плёнкалар олишининг принципиал технологик схемаси ва ишлаб чиқариш технологияси яратилди.

Калим сўзлар: кумуш нанозарралари, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, алмашиниш даражаси, полимерланиш даражаси, имплант-плёнка, куйган яра, бактерицид хосса, фотолиз.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF BACTERICIDAL SODIUM - CARBOXYMETHYLCELLULOSE IMPLANT FILMS CONTAINING SILVER NANOPARTICLES

Sarymsakov Abdushkur Abdukhalilovich,
Doctor of Technical Sciences, Professor;

Yunusov Khaydar Ergashovich,
Doctor of Technical Sciences, Senior Researcher;

Jalilov Javlon Zafar o'gli,
Junior Researcher;



Rashidova Sayyora Sharafovna,
Doctor of Chemical Sciences, Professor, Academician

Institute of Polymer Chemistry and Physics,
Uzbekistan Academy of Sciences

Abstract. Silver nanoparticles stabilized in sodium-carboxymethylcellulose (Na-CMC) solution with degree of substitution 0,65-0.85 and degree of polymerization 200-600 were synthesized. The structure, physico-chemical, mechanical properties and bactericidal activity of films obtained from solutions of Na-CMC containing silver nanoparticles were studied. The shape and size of silver nanoparticles in structure of Na-CMC films were determined using atomic force microscopy and UV - spectroscopy. It is established that with an increase in silver nitrate concentration in Na-CMC solutions and film, the size and shape of silver nanoparticles changed during photo-irradiation. Studies have shown that the shape, size and number nanoparticles of silver determined their biological activity. It was found that an increase in the number of silver nanoparticles with sizes of 5-25 nm contributes to an increase in the bactericidal activity of Na-CMC films. A basic technological scheme and production technology for the biodegradable bactericidal Na-CMC films contained silver nanoparticles with specified dimensions with bactericidal and bacteriostatic properties, intended for the treatment of burns and trophic ulcers, have been developed.

Keywords: silver nanoparticles, sodium-carboxymethylcellulose, degree of substitution, degree of polymerization, implant-film, burn wound, bactericidal properties, photolysis.

Введение

Одним из перспективных направлений в области создания новых химико-фармацевтических препаратов является разработка лекарственных форм биоразлагаемых полимерных пленок, содержащих наночастицы серебра. Такие пленки обладают пролонгированными лечебными и бактерицидными свойствами [1]. Бактерицидные свойства серебра и его производных хорошо известны с глубокой древности и до сих пор используются в медицинской практике в терапии ряда заболеваний. В последнее время появились сообщения о наличии корреляционной зависимости бактерицидных свойств серебра от размера его частиц. При этом было показано, что с уменьшением размера наночастиц серебра происходит кратное увеличение их бактерицидной активности [2].

Одной из важнейших проблем является синтез достаточно стабильных наночастиц серебра заданной формы и размера, в течение длительного времени сохраняющих высокую химическую и биологическую активность [3].

Наночастицы серебра подавляют деятельность фермента, обеспечивающего кис-

лородный обмен у простейших микроорганизмов болезнетворных бактерий, вирусов и грибов (порядка 700 видов патогенной флоры и фауны) [4].

Переход от ионной формы Ag^+ к металлическим нанокластерам позволяет снизить его токсичность к клеткам высших организмов, не подавляя антимикробной активности в отношении патогенной микрофлоры. Наночастицы серебра, особенно в тех случаях, когда они стабилизированы, обладают большей устойчивостью и могут оказывать действие длительное время. В качестве стабилизатора наночастиц серебра представляет большой интерес использование водорастворимого пленкообразующего, биоразлагаемого полимера Na-КМЦ, широко используемого в производстве оральных фармацевтических препаратов и препаратов для наружного применения, в первую очередь для повышения вязкости мазей, паст как гидрогелевая основа, а также препаратов для парентерального применения. Na-КМЦ используется также как связывающее и разрыхляющее вещество в производстве таблеток. Na-КМЦ – один из главных ингредиентов адгезивно-поглоща-



ющих систем при лечении проблемных ран, для удаления раневого содержимого, экссудатов, потовыделений, а также для модификации кинетики высвобождения действующих веществ систем, контактирующих со слизистыми оболочками.

Производство бактерицидных перевязочных средств нового поколения в виде пленок превратилось в интенсивно развивающуюся отрасль химии полимеров медицинского назначения [5].

Пленки медицинского назначения по эксплуатационным свойствам должны соответствовать следующим требованиям: должны разрабатываться из малотоксичных полимеров, обладающих пролонгирующим эффектом; обладать хорошими изолирующими, бактерицидными и антимикробными действиями, достаточной воздухо- и паропроницаемостью и в тоже время предотвращать испарение жидкости с раны или ожога и связанную с этим плазмо- и теплопотерю; быть прозрачными, позволяющими контролировать процесс заживления без снятия покрытия; плотно прилегать к поверхности раны или ожога, что будет препятствовать скоплению экссудата; легко удаляться с поверхности, безболезненно смываться водой; содержать в структуре тиксотропные агенты, предохраняющие их от высыхания [6].

На основании вышеизложенного разработка технологии производства новых форм оригинальных полимерных бактерицидных имплант-пленок является актуальной задачей.

Целью данной работы является разработка технологии производства биоразлагаемых, бактерицидных имплант-пленок на основе высокоочищенной Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра, для лечения различных ожогов и определение их состава, физико-химических и медико-биологических свойств.

Материалы и методы

Для формирования пленок были выбраны 2-4 % водные растворы очищенных образцов Na-КМЦ с степенью замещения (СЗ) – 0,65-0,85 и степенью полимеризации (СП) – 200-600. Для удаления из растворов Na-КМЦ гелевой фракции использовали ла-

бораторную центрифугу с скоростью вращения 6000 об/мин. В освобожденные от гелевой фракции растворы Na-КМЦ при перемешивании были добавлены расчетные количества 0,1-0,001 М водные растворы соли нитрата серебра (AgNO_3), 0,1-0,3% глицерина в качестве пластификатора и продолжали перемешивание до получения однородного гидрогеля Ag^+ -КМЦ.

Для получения дисперсий наночастиц серебра использовали ультразвуковое диспергирование гидрогеля на УЗ-диспергаторе марки УЗДН-1, У-4,2. Из однородного гидрогеля Ag^+ -КМЦ отливали пленки на поверхность обезжиренной стеклянной пластины при помощи устройства. Отлитый слой гидрогеля подвергали ультрафиолетовому облучению ртутной лампой ДБ-60 [7] или ДРШ-250 [8] в течение 30 минут и сушили при температуре 40-50 °С.

Механические свойства пленок определяли в режиме одноосного растяжения на образцах в виде полос шириной 20 мм и длиной 200 мм, на разрывной установке Zwick-1445 (Германия).

Оптические спектры поглощения снимались на приборе Specord M210 в диапазоне длин волн от 200 до 900 нм.

Морфологию поверхностных слоев нанометаллополимеров изучали с помощью атомно-силового микроскопа АСМ-5500 (Agilent-5500). Средний размер частиц металла на поверхности полимерной матрицы, коэффициент вариации определяли путем обседа соответствующих микрофотографий в программе MathCad. Бактерицидную активность образцов определяли по методике [9, 10].

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследований были получены пленки из водных растворов Na-КМЦ с СП = 200-600, СЗ = 0,65-0,85 и изучены их физико-механические показатели. Пленки отливали из 2 % водных растворов Na-КМЦ в стеклянные пластины. При удалении растворителя-воды формировалась пленка Na-КМЦ.

Экспериментально установлено что, с увеличением СП Na-КМЦ от 200 до 600 прочность полученных пленок возрастает



с 540 до 780 кгс/см². При этом показатель растяжения при разрыве увеличивается от 4,7 до 5,3 % [11].

Известно, что включение карбоксильных групп в макромолекулы полимера повышает их хрупкость. Хрупкость пленок из Na-КМЦ тем выше, чем ниже содержание ионов натрия в их структуре. Удовлетворительные эксплуатационные показатели пленок Na-КМЦ достигаются при значениях их разрывного удлинения 7-9 % [12, 13].

Далее для увеличения относительного удлинения при разрыве пленок Na-КМЦ в исходные растворы были добавлены различные количества пластификатора. В качестве пластификатора был выбран глицерин, который разрешен к применению в медицинской практике.

Выявлено, что при увеличении концентрации пластификатора от 0,1 до 0,3 % в пленках из Na-КМЦ происходит повышение относительного удлинения при разрыве независимо от СЗ и СП Na-КМЦ [14].

Вышепроведенные исследования явились основой для получения пленок Na-КМЦ, используемых в качестве полимерной подложки.

Далее были проведены исследования по получению полимерных пленок Na-КМЦ, содержащих стабилизированные наночастицы серебра, и изучены условия их формирования.

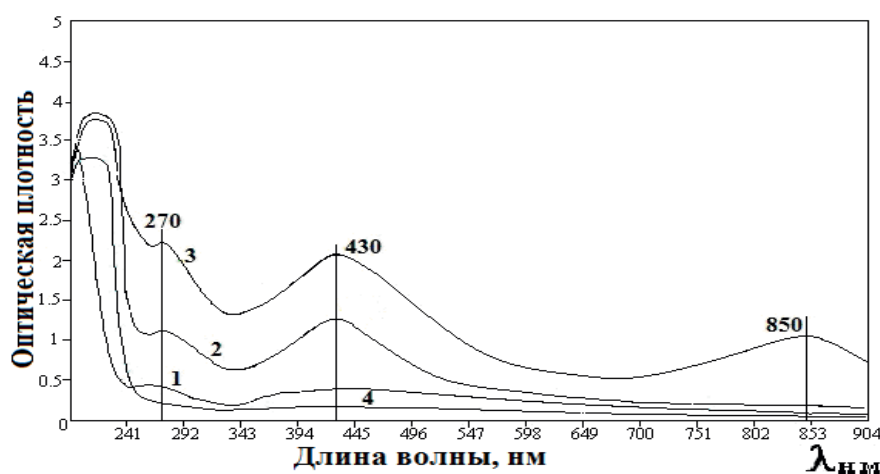
Изучением влияния концентрации исходного водного раствора AgNO_3 на форму и размер наночастиц серебра в интервале концентраций AgNO_3 0,025 ÷ 2,5 масс. % в пленках Na-КМЦ установлено, что с ростом концентрации наночастиц серебра при фотохимическом восстановлении ионов серебра в пленках происходит увеличение оптической плотности и максимума поглощения при $\lambda = 430$ нм.

Окраска пленок после УФ-облучения изменяется от бледно-желтой до коричневой. Такие изменения, вероятно, связаны с увеличением количества и размеров образующихся наночастиц серебра.

Как сообщается в [8], форму и размер наночастиц серебра в различных полимерных пленках возможно определить методом УФ-спектроскопии.

УФ-спектроскопические исследования проведены на пленках Na-КМЦ, содержащих 0,025-2,5 масс. % нитрата серебра, подвергнутых фотооблучению. На рис. 1 представлены УФ-спектры пленок Na-КМЦ, содержащих различные количества нитрата серебра, полученных фотооблучением в течение 30 минут.

В исследуемом диапазоне концентраций ионов серебра время фотооблучения 30 минут характеризует предельную конверсию ионов серебра в наночастицы, что было установлено нами ранее [11].



(1-0,025; 2-0,25; 3-2,5) масс.%. AgNO_3 ; 4-пленка из исходной Na-КМЦ.

Рис. 1. Спектры поглощения фотохимически восстановленных образцов пленок Na-КМЦ, содержащих различные количества AgNO_3



Как видно из рисунка, при содержании в пленке Na-КМЦ, 0,025 масс. % соли серебра (рис. 1, кривая 1) в спектре появляется максимум при $\lambda = 270$ нм, который указывает на формирование кластеров димеризации частиц Ag_4^{2+} , а в пленках Na-КМЦ, содержащих 0,25 масс. % соли серебра (рис. 1, кривая 2), в спектре появляется новая полоса поглощения с максимумом при $\lambda = 430$ нм, отнесенный к наночастицам серебра с размерами 5-25 нм [14].

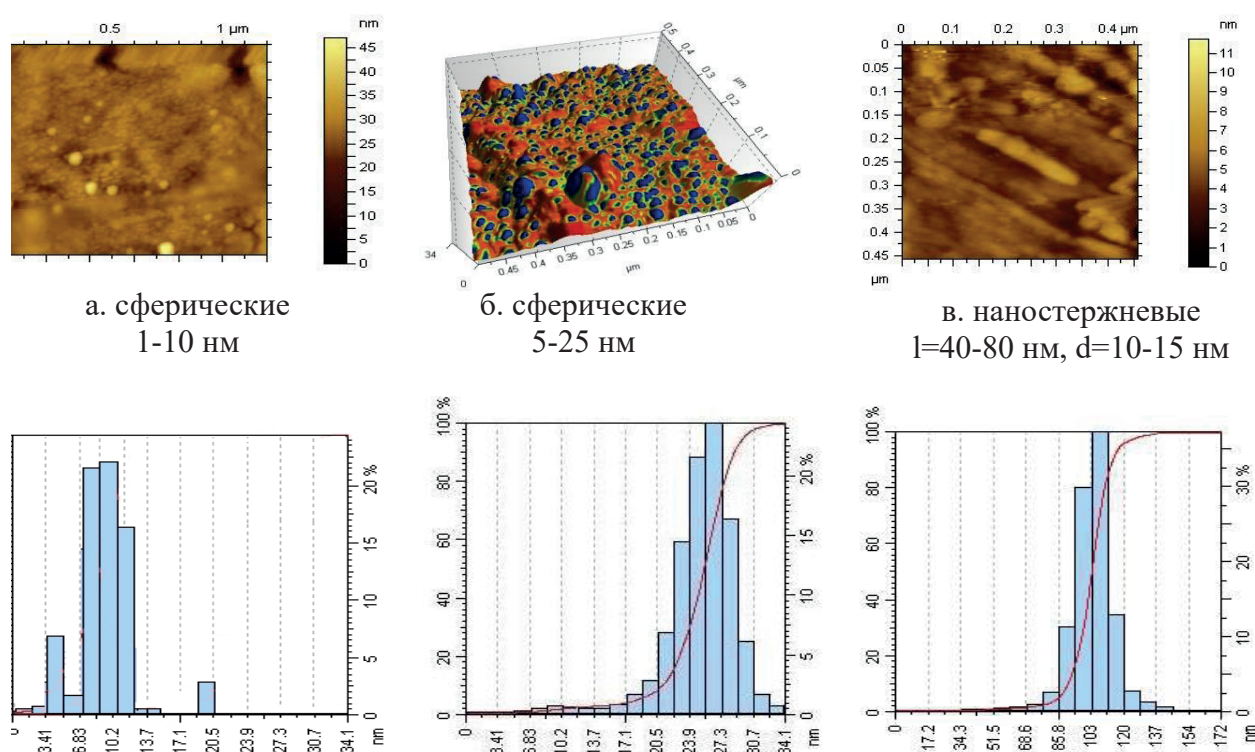
С увеличением концентрации соли серебра до 2,5 масс. % в гидрогелях, подвергнутых фотохимическому восстановлению с последующим формированием из них пленок, наблюдается увеличение интенсивности полосы поглощения с максимумом при $\lambda = 430$ нм (рис. 1, кривая 3), что объясняется увеличением количества наночастиц серебра с размерами 5-25 нм с одновременным появлением слабовыраженного максимума в ближней ИК-области ($\lambda = 850$ нм) УФ-спек-

тра, который характеризует наночастицы серебра исключительно стержневидной формы [11].

При этом исследуемом диапазоне концентраций ионов серебра время фотооблучения 30 минут характеризует предельную конверсию ионов серебра в наночастицы, что было установлено нами ранее результатами которых представлены в сообщении [14].

Атомно-силовая микроскопия показала, что в зависимости от концентрации ионов серебра в пленках Na-КМЦ формируются наночастицы серебра различного размера, от сферической до стержневидной формы.

Как видно из (рис. 2 а), при концентрации 0,025 масс. % AgNO_3 в структуре Na-КМЦ с СЗ = 0,85 и СП = 600 формируются кластеры серебра Ag_4^{2+} . При добавлении 0,25 масс. % AgNO_3 в структуре Na-КМЦ с СЗ = 0,85 и СП = 600 (рис. 2 б) формируются сферические наночастицы серебра с размером 5-25 нм.



Концентрации [Na-КМЦ] = 2 %; время УФ-облучения 30 мин.
(а-0,025, б-0,25, в-2,5 масс. % AgNO_3).

Рис. 2. АСМ снимки и распределение частиц по размерам для образцов пленок Na-КМЦ, содержащих стабилизированных наночастиц серебра



При увеличении концентрации азотно-кислого серебра в структуре Na-КМЦ с $C_3 = 0,85$ и СП = 600 до 2,5 масс. % (рис. 2 в), формируются наночастицы серебра стержневидной структуры с размером 40-80 нм по длине и 10-15 нм по ширине. На рис. 2 также представлены распределения частиц наносеребра по размерам для сферических и стержневидных их форм в пленках Na-КМЦ.

Бактерицидную активность образцов пленок Na-КМЦ, содержащих ионы и наночастицы серебра, изучали на условно патогенных тест-культурах *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans*.

Установлено, что пленки Na-КМЦ, содержащие наночастицы серебра с размером 5-25 нм, полностью подавляют рост штаммов *Staphylococcus epidermidis* и дрожжевых грибов *Candida albicans* и являются наиболее активными.

Образцы пленок Na-КМЦ, содержащие стержневидные, относительно крупные ($l_1 = 40-80$ нм, $h_2 = 10-15$ нм) наночастицы, менее активны по отношению к наночастицам сферической структуры с размерностью 5-25 нм, что также объясняется низкими значениями их площади поверхности [14].

Пленки Na-КМЦ, содержащие кластеры Ag_4^{2+} , оказались также менее активными по отношению к пленкам Na-КМЦ, содержащим наночастицы серебра с размерностью 5-25 нм.

Данный факт может быть объяснен тем, что общее содержание наночастиц серебра в данных образцах пленок Na-КМЦ оказалось почти на порядок меньше, чем в образцах пленок, содержащих наночастицы серебра с размером 5-25 нм. Это может быть объяснено тем, что при концентрации ионов серебра в гидрогелях Na-КМЦ, использованных для формирования пленок 0,0025 масс. %, они практически полностью связаны с карбоксилат-анионами Na-КМЦ, и из-за ограничения скорости их подвижности формирование наночастиц серебра протекает с меньшей скоростью, видимо только в структуре нанореактора [8].

Таким образом, установлено, что активность пленок Na-КМЦ по отношению к штаммам *Staphylococcus epidermidis* и дрожжевым грибам *Candida albicans* определя-

ется как формой и размером наночастиц серебра, так и их общим содержанием в структуре пленок Na-КМЦ.

На основании результатов исследований выбраны следующие оптимальные условия формирования наночастиц серебра в пленках «Нанодерм». Время УФ-облучения 30 минут, содержание Na-КМЦ в растворе 0,008 моль, а содержание $AgNO_3$ в растворе 0,00003 моль и глицерин 0,3 %. В выбранных условиях формируются сферические наночастицы серебра с размером 5-25 нм.

На опытном производстве Института химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан наработаны 5 серий стерильных имплант-пленок в количестве 50 штук толщиной 60-300 мкм, размером по ширине 12 см и длине 16 см.

Описание. Цвет пленок от светло-желтого до светло-коричневого, без запаха и вкуса, растворимый в воде, получены из водорастворимой высокоочищенной Na-КМЦ, содержащих 0,0012 % наночастицы серебра. при осаждении растворов пленок в ацетон и спирт выпадает в осадок в форме серой массы. рН 1 % водных растворов пленок – в пределах 7,5 до 8,5.

Подлинность. К разделу «Подлинность» предложена качественная оценка определения пленок ИК- и УФ-спектроскопическими методами.

Количественное определение наночастиц серебра. К 0,1 г анализируемых пленок «Нанодерм» прибавляют 50 мл воды (1), 2 мл азотной кислоты (2), 2 мл раствора железоммониевых квасцов (3) и титруют 0,05 моль/л раствором роданида аммония. При этом цвет раствора изменяется от желто-зеленого до желто-розового окрашивания.

Массовую долю серебра (% С) в пленке определяют по формуле:

$$C = T \times V \times 100 / V_1 \times \rho,$$

где Т – титр раствора роданида аммония, выражающийся в г серебра в 1 мл раствора (г/мл); V – объем раствора 0,05 моль/л роданида аммония, пошедшего на титрование, анализируемого раствора, мл; V_1 – объем анализируемого раствора, мл; ρ – плотность анализируемого раствора, г/см³.



Содержание серебра ($C_{\%}$) в пленке должно находиться в пределах:

$$C_{\%} = 0,0012 \pm 0,0004 \%$$

Хранение. В прохладном, сухом и защищенном от света месте, при температуре от 18 до 28 °С.

Срок годности. Срок годности пленок определяли ускоренным методом хранения, при которой отклонений от научно-технической документации не наблюдалось. На основании фактических данных срок годности препарата рекомендуется 2 года.

Область применения. Пленка «Нанодерм» обладает высокой бактерицидной активностью против широкого круга бактерий, вирусов, грибов и предназначена для лечения трофических язв, ожогов.

Рынок и концепция маркетинга. «Нанодерм» является аналогом зарубежного бактерицидного раневого покрытия «Фолидерм» на основе альгината натрия (Германия) и «Камбутек» на основе калогена (Россия).

Характеристика производимой продукции. Готовым продуктом, производимым по технологическому регламенту, является пленка «Нанодерм», на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и стабилизированных наночастиц серебра, обладающая бактерицидными и бактериостатическими свойствами, предназначенная для лечения ран и ожогов. Препарат «Нанодерм» должен отвечать требованиям, представленным в таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические свойства биоразлагаемой бактерицидной пленки «Нанодерм»

Показатель	Методы	Нормы
Внешний вид и цвет	Визуально	Пленка без запаха. Цвет от светло-желтого до светло-коричневого.
Подлинность	ИК-спектр	ИК-спектр высушенного до постоянной массы в таблетке с калием бромидом в области от 4000 до 400 см^{-1} должен иметь полосы поглощения (3410 ± 5) , (2940 ± 5) , (1600 ± 10) , (1410 ± 10) , (1310 ± 10) , (1060 ± 10) , (580 ± 10) см^{-1} .
	УФ-спектр	УФ-спектр снятой пленки в кювете с толщиной слоя 10 мм должен иметь максимумы поглощения при (270 ± 10) нм, (433 ± 10) нм и минимумы поглощения при (330 ± 10) нм.
Средняя масса и отклонения от средней массы	Взвешивание на весах с точностью 0,001 г.	Чистая масса пленки в упаковке должна быть $(0,6 \pm 1,1)$ г. Отклонение от установленной средней массы не должно превышать $\pm 3,7 \%$.
pH, 1 % водного раствора	ГФ XI, вып. 1, с. 113	От 7,5 до 8,5.
Содержание сухого остатка	ГФ XI, том 2, с. 142	Потеря массы не должна превышать 98 %.
Определение тяжелых металлов	ГФ XI, вып. 1, с. 171	Не более 0,002 % в сухом препарате после вычета содержания серебра.
Количественное определение серебра в пленке	ГФ XI, вып. 2, стр. 63, 115, 87	Содержание наночастиц серебра $0,0012 \pm 0,0004$ г.
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193 изменение № 1	Аэробные бактерии не более 10^3 , число грибов не более 10^2 , не допускается бактерии семейства <i>Escherichia coli</i> .
Упаковка.		В полимерные пленки размером шириной 12 см длиной 16 см.
Маркировка.		В соответствии с ВФС.
Транспортирование.		В соответствии с ГОСТ 17768-90
Хранение.		В сухом, защищенном от света месте.
Срок годности.		2 года.

Материальные ресурсы и технология производства «Нанодерм». Пленка «Нанодерм» производится исключительно на основе местного сырья. В качестве сырья используются промышленно производи-

мая в Республике техническая Na-КМЦ после очистки и соль азотнокислого серебра. Основные характеристики сырья и используемых материалов приведены в таблице 2.



Таблица 2

Характеристики сырья и используемых материалов для производства
бактерицидных пленок «Нанодерм»

Наименование сырья и материалов	НД на продукт	Показатели, обязательные для проверки	Примечание
На-карбоксиметил-целлюлоза (очищенная)	Ts 19515439-06:2020	- внешний вид; - степень замещения; - массовая доля основного вещества; - pH; - растворимость в воде.	Основное сырье
Азотнокислое серебро	ГОСТ 1277-75	- содержание основного вещества.	Основное сырье
Глицерин марок Т94	ГОСТ 6824-96	- прозрачность; - запах.	Вспомогательный материал
Вода дистиллированная	ГОСТ 6709-72	- общая жесткость.	Вспомогательный материал

Упаковка. Пленки «Нанодерм» упаковывают в специальные полимерные пленки с размерами: шириной 12 см, длиной 16 см. ГОСТ 12302. Масса нетто препарата в упаковке должна быть 0,6 г. Упаковка, маркировка, транспортировка и хранение пленки должно соответствовать требованиям опытно-промышленного регламента на бактери-

цидную пленку «Нанодерм».

На основании результатов физико-химических и медико-биологических исследований разработана принципиальная технологическая схема производства имплант-пленок «Нанодерм», содержащих стабилизированные наночастицы серебра, которая представлена на рисунке 3.

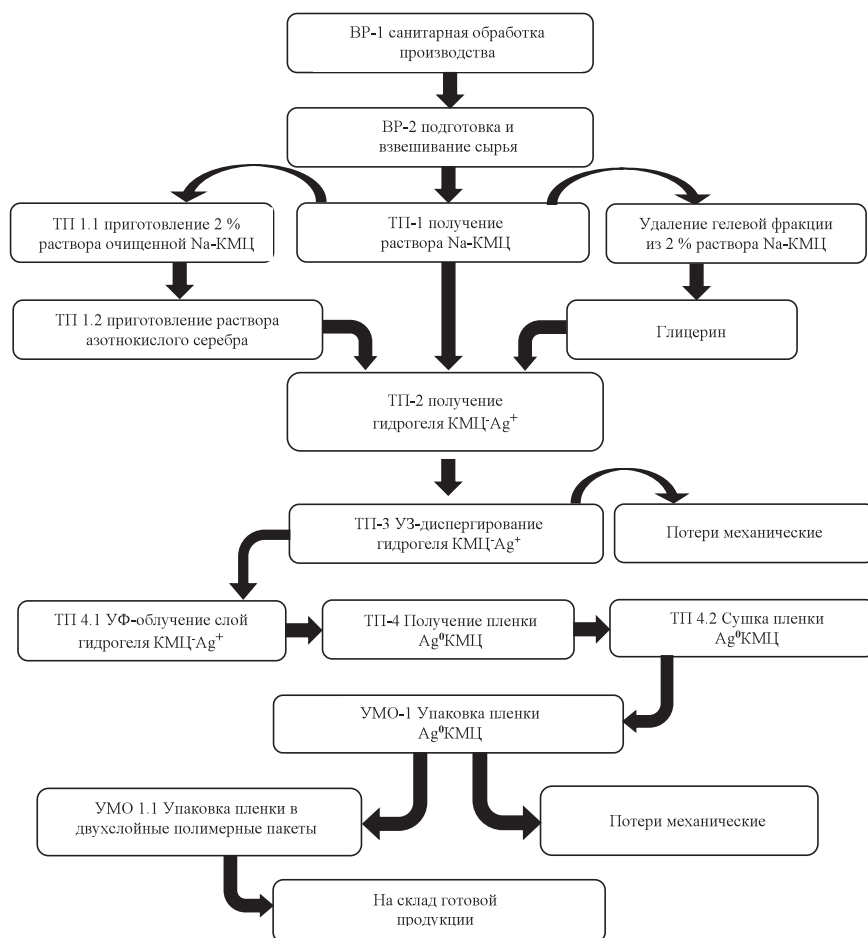
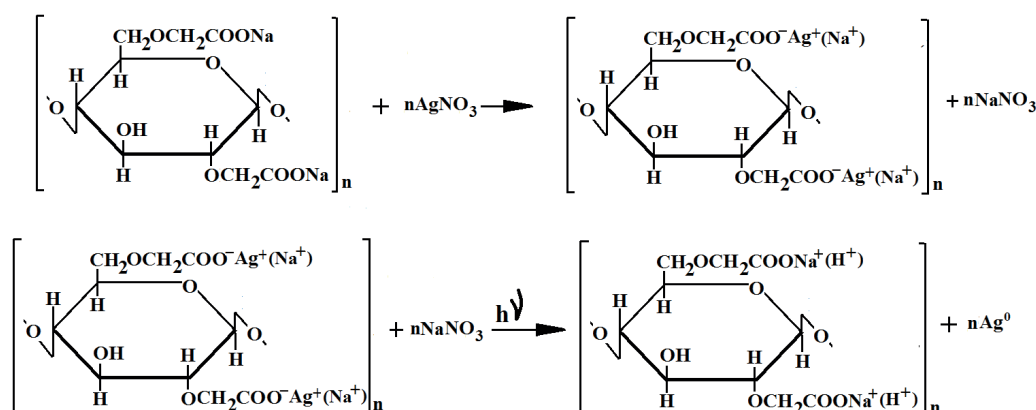


Рис. 3. Принципиальная технологическая схема производства
имплант-пленок «Нанодерм»



При производстве имплант-пленок «Нанодерм», формирование наночастиц серебра в

структуре Na-KMЦ протекает по химической схеме, которая представлена на рисунке 4.



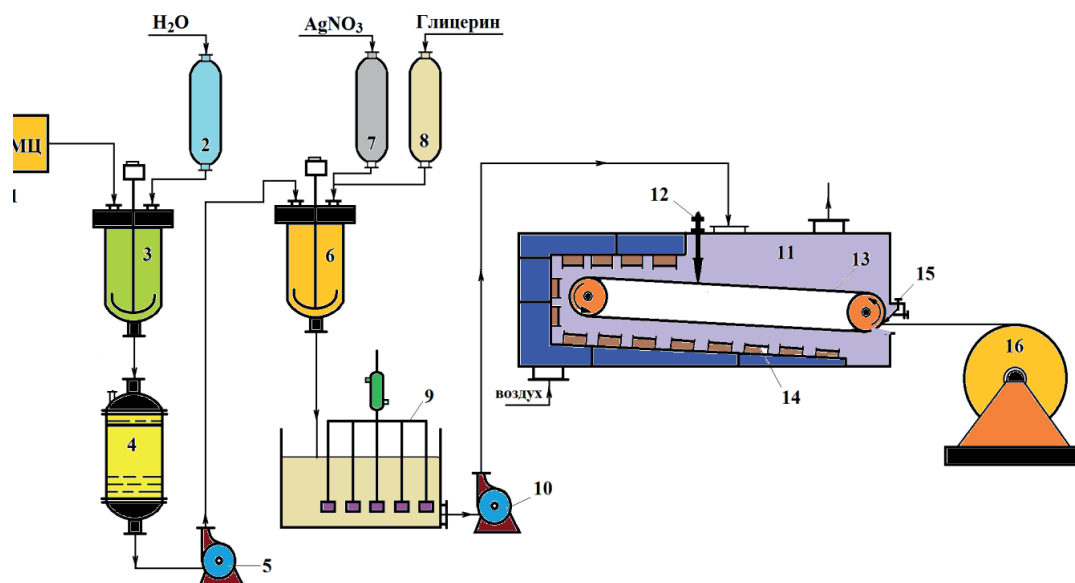
Эмпирическая формула $[(C_6H_9O_4)-OCH_2-COO\text{Na}^+(\text{H}^+)\text{Ag}^0]_n$

Молекулярная масса - 46000-138000.

Рис. 4. Химическая схема производства бактерицидных имплант-пленок «Нанодерм»

На основании результатов лабораторных исследований разработана технологическая схема производства биоразлагаемых, бак-

терицидных пленок Na-KMЦ, содержащих стабилизированные наночастицы серебра, которая представлена на рис. 5.



1 – весовая для очищенной Na-KMЦ; 2 – мерник для дистиллированной воды;
3 – реактор для приготовления раствора Na-KMЦ; 4 – пневмофльтрационный узел для фильтрации раствора Na-KMЦ; 5 – насос; 6 – реактор для получения полимерного комплекса $\text{Ag}^+\text{KMЦ}$; 7 – мерник для раствора азотнокислого серебра; 8 – мерник для раствора азотнокислого серебра; 9 – ультразвуковой диспергатор полимерного комплекса $\text{Ag}^+\text{KMЦ}$; 10 – насос; 11 – система для формирования и облучения полимерного комплекса $\text{Ag}^+\text{KMЦ}$; 12 – регулятор толщины слоя гидрогеля $\text{Ag}^+\text{KMЦ}$; 13 – барабан для отливки пленки $\text{Ag}^+\text{KMЦ}$; 14 – ультрафиолетовая лампа для восстановления иона серебра до наночастиц; 15 – регулируемый нож; 16 – приемный барабан для бактерицидной пленки «Нанодерм».

Рис. 5. Технологическая схема производства биоразлагаемых, бактерицидных пленок «Нанодерм» с наночастицами серебра



В соответствии с разработанной технологией производства бактерицидных пленок расчетное количество очищенной Na-КМЦ взвешивается на позиции (1), которое загружают в реактор (3), куда при перемешивании добавляют из мерника (2) расчетное количество дистиллированной воды.

Процесс перемешивания продолжают при температуре 25-45 °C до полного растворения Na-КМЦ. Полученный раствор Na-КМЦ переводят в пневмофльтрационный узел (4), где под давлением производится удаление макро- и микрогелей из раствора Na-КМЦ. Отфильтрованный раствор Na-КМЦ при помощи насоса (5) перекачивают в реактор 6, куда из мерника (7) подают расчетное количество водного раствора азотно-кислого серебра и глицерин из мерника (8), затем перемешивание продолжают до получения однородной массы.

Далее полученный гидрогель $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ подают на установку ультразвукового диспергирования полимерного комплекса $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ (9). Полученный диспергированный комплекс $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ при помощи насоса (10) подают в систему (11) для формирования и УФ-облучения бактерицидной имплант-пленки. Данная система снабжена механизмом-регулятором толщины гидрогеля (12), барабанным (ленточным) механизмом для нанесения гидрогеля и формирования пленки (13), ультрафиолетовыми лампами ДРШ-250 или ДБ-60 и регулируемые ножами для отливки имплант-пленок (15).

Гидрогель $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ наносится на полированную поверхность барабана (13) ровным слоем, толщина которого регулируется при помощи регулятора толщины (12), далее слой гидрогеля еще раз регулируется при помощи регулируемого ножа (15) и подвергается УФ-облучению при помощи лампы ДРШ-250 или ДБ-60. Скорость вращения барабана (13) подбирается так, чтобы при одном его обороте формирующаяся пленка успевала высохнуть за счет подачи тока горячего воздуха, подаваемого в систему формирования пленки, и было обеспечено восстановление ионов серебра до наночастиц серебра заданной размерности и формы. Да-

лее сформированная биоразлагаемая, бактерицидная имплант-пленка наматывается в рулон в приемный механизм (16).

Из полученной бактерицидной пленки при помощи вырубного прессы получают пленку с необходимыми размерами, которые упаковывают в двухслойные полимерные пакеты, которые подвергают термосвариванию и стерилизации при помощи УФ-облучения в течение 30 минут.

В готовом изделии определяют ее качественные показатели: размер и толщину пленки, ее прочность и разрывное удлинение, содержание, размер и форму наночастиц серебра, показатель бактерицидности и стерильность имплант-пленки.

Имеющиеся условия, необходимые для производства пленок «Нанодерм». В Институте химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан создана пилотная установка для получения пленок «Нанодерм» с мощностью, обеспечивающей проведение клинических испытаний и производство опытных партий имплант-пленок «Нанодерм».

Также на базе технологической лаборатории имеются площади, часть модульного технологического оборудования, энергоресурсы для освоения опытно-промышленного производства имплант-пленок «Нанодерм».

В настоящее время бактерицидные, биоразлагаемые раневые покрытия в республике не производятся. Потребность покрывается за счет импорта. Раневые покрытия «Фолидерм» на основе альгината натрия получают из Германии по цене 22 000 сумов за упаковку и пористые покрытия «Комбутек» из калогена по цене 25 000 сумов за упаковку.

Расчетная стоимость одной упаковки разработанных нами раневых бактерицидных, биоразлагаемых пленок «Нанодерм» составляет 14 000 сумов за упаковку.

Один только Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в год использует до 10 000 упаковок раневых покрытий. Расчетная потреб-



ность страны в раневых покрытиях составляет 150-200 тыс. упаковок. Для сравнения, в США ежегодно используются 2,0-2,5 млн упаковок раневых покрытий.

Экономический эффект от производства раневых покрытий с учетом только разницы в цене импортной и разработанной пленок в год составляет:

$$\mathcal{E} = (C_{\text{и}} - C_{\text{р}}) \cdot N,$$

где $\mathcal{E}$ – экономический эффект сум./год; $C_{\text{и}}$ – цена упаковки импортного покрытия, сум.; $C_{\text{р}}$ – цена упаковки разработанного покрытия, сум.; N – количество упаковок, производимых в год, шт.

$$\mathcal{E} = (22\,000 - 14\,000) \times 150\,000 = 1,2 \text{ млрд сум.}$$

$$\mathcal{E} = (25\,000 - 14\,000) \times 150\,000 = 1,6 \text{ млрд сум.}$$

После завершения клинических испытаний при организации производства пленок «Нанодерм» в промышленных масштабах годовой расчетный экономический эффект за счет только импортозамещения составит 1,2-1,6 млрд сумов.

Выводы

1. Впервые показана возможность получения образцов биоразлагаемых пленок Na-КМЦ, обладающих бактерицидными свойствами, посредством формирования в их структуре наночастиц серебра под воздействием ультрафиолетового облучения.

2. Экспериментально установлено, что в зависимости от концентрации полимерной подложки, ионов серебра и условий УФ-облучения в структуре Na-КМЦ формируются

стабилизированные наночастицы серебра от сферической до стержневидной формы с различными величинами их размеров. Найдены оптимальные условия формирования как сферических, так и стержневидных структур наночастиц серебра с заданной величиной их размеров в зависимости от параметров реакции.

3. Разработана принципиальная технологическая схема и технология производства биоразлагаемых бактерицидных пленок Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра, с заданными размерами, обладающие бактерицидными и бактериостатическими свойствами, предназначенные для лечения ожогов и трофических язв.

4. Расчетный экономический эффект от внедрения разработанных бактерицидных имплант-пленок «Нанодерм» составляет 1,6 млрд сум./год.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства инновационного развития РУз по ГНТП программе А-ФА-2019-34 «Разработка нового поколения нанополимеров для лечения различных видов ожогов» на 2019–2022 гг. и программы фундаментальных работ Института химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан на 2020-2024 годы “Фундаментальные аспекты создания наноструктурных полимерных форм лекарственных средств и изделий медицинского назначения – будущее наночастиц в организме”.

REFERENCES

1. Zhubanov B.A., Batirbekov E.O., Iskakov R.M. Polimernye materialy s lechebnym dejstviem [Polymeric materials with therapeutic effect]. Almaty, Complex, Publ., 2000, 220 p.
2. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A., Holt K., Kouri J.B., Ramirez J.T., Yacaman M.J. The bactericidal effect of silver nanoparticles. Nanotechnology, 2005, vol. 16, pp. 2346-2353.
3. Sherbakov A.B. Preparaty srebra vchera, segodnja, zavtra [Silver preparations yesterday, today, tomorrow]. Pharmaceutical journal, 2006, no. 5, pp. 45-57.
4. Soni I., Salopek-Bondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria. J. Colloid Interface Sci, 2004, no. 27, pp. 70-82.



5. Livshits V.S. Polimernye pokrytija na rany i ozhogi (obzor) [Polymer coatings for wounds and burns (review)]. Chem-farm. Magazine, 1988, vol. 22, no. 7, pp. 790-798.
6. Shapovalov S.G. Sovremennye ranevye pokrytija v kombustologii [Modern wound dressings in combustiology]. PHARMindex-Praktik, 2005, vol. 8, pp. 38-46.
7. Sergeev B.M., Kirjuhin M.V., Prusov A.N., Sergeev V.G. Poluchenie nanochastits serebra v vodnyh rastvorah poliakrilovoj kisloty [Preparation of silver nanoparticles in aqueous solutions of polyacrylic acid]. Moscow, 1999, vol. 40, no. 2, pp. 129-133.
8. Kirjuhin M.V., Sergeev B.M., Prusov A.N., Sergeev V.G. Photochemical reduction of silver cations in a polyelectrite matrix. High-molecular compounds, Series B. Russia, 2000, vol. 42, no. 6, pp. 1069-1073.
9. Junusov H.E., Atahanov A.A., Sarimsakov A.A., Rashidova S.Sh., Lobanova K.V., Tashpulatov Zh.Zh. Nanochastitsi serebra, formirovannye na polimernyh matritsah i ih bakteritsidnye svoystva [Silver nanoparticles, formation on polymer matrices and their bactericidal properties]. Pharmaceutical journal, Tashkent, 2010, no. 1, pp. 55-59.
10. Mirzoeva A.E. Metody obshej bakteriologii [Methods of general bacteriology]. Moscow, 2002, 62 p.
11. Junusov H.E., Rashidova S.Sh., Sarimsakov A.A. Struktura i svoystva biorazlagayemyh plenok karboksimetiltsejjulozy, sodержashhih nanochastitsy serebra [Structure and properties of biodegradable carboxymethylcellulose films containing silver nanoparticles]. High-molecular compounds. Series A. Moscow, 2014, vol. 56, no. 3, pp. 1-6.
12. Itogi nauki i tehniki [Results of science and technology]. Chemistry and technology of macromolecular compounds, Moscow, 1973, vol. 4, pp. 203-205.
13. Semchikov Ju.D. Visokomolekularnie soyedineniya [High molecular weight compounds]. Moscow, 2003, pp. 156-160.
14. Junusov Kh.E., Sarymsakov A.A., Rashidova S.Sh. Metal-polymeric hydrogels based on carboxymethylcellulose and silver nanoparticles: obtaining and properties. Nano science and nanotechnology. Indian journal (NSNTAIJ). India, 2014, vol. 8, issue 5, pp. 161-168.