

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«ХАРАКТЕРИСТИКА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**
СРІБЛА У СРІБЛОВМІСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ
ТА ЇХ БІОДОСТУПНІСТЬ»

Виконав: здобувач вищої освіти 6 курсу,
групи 881Б
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
226 «Фармація, промислова фармація»
освітньої програми «Фармація»
Ярошинський Костянтин Владиславович

Керівник: кандидат хімічних наук,
доцентка Костирко Олена Олегівна

Рецензент: кандидат хімічних наук,
доцентка Глушаченко Ольга Олександрівна

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 4 |
| ВСТУП..... | 5 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 7 |
| 1.1. Неорганічні солі срібла..... | 9 |
| 1.2. Органічні солі срібла..... | 11 |
| 1.3. Наночастки срібла | 13 |
| РОЗДІЛ 2. ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ СРІБЛА У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ | 16 |
| 2.1. Перелік препаратів з неорганічними солями срібла..... | 16 |
| 2.2. Перелік препаратів з органічними солями срібла..... | 17 |
| 2.3. Перелік препаратів з наночастками срібла | 19 |
| РОЗДІЛ 3. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РІЗНИХ ФОРМ СРІБЛА ТА ЇХ БІОДОСТУПНІСТЬ | 21 |
| 3.1. Фізико-хімічні властивості різних форм срібла | 21 |
| 3.1.1. Неорганічні солі срібла..... | 21 |
| 3.1.2. Органічні солі срібла..... | 22 |
| 3.1.3. Наночастки срібла..... | 22 |
| 3.2. Біодоступність різних форм срібла | 23 |
| 3.2.1. Неорганічні солі срібла..... | 23 |
| 3.2.2. Органічні солі срібла..... | 24 |
| 3.2.3. Наночастки срібла..... | 26 |
| РОЗДІЛ 4. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ РІЗНИХ ФОРМ СРІБЛА У ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ | 29 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.1. | Неорганічні солі срібла | 29 |
| 4.1.1 | Кількісне і якісне визначення нітрату срібла згідно стандартів Державної фармакопеї України (ДФУ)..... | 29 |
| 4.1.2 | Нефармакопейні методи кількісного і якісного визначення нітрату срібла..... | 30 |
| 4.2. | Органічні солі срібла | 30 |
| 4.3. | Наночастки срібла..... | 32 |
| 4.3.1. | Кількісне і якісне визначення наночасток срібла (коларгол) згідно стандартів Державної фармакопеї України (ДФУ)..... | 32 |
| 4.3.2. | Нефармакопейні методи кількісного і якісного визначення наночасток срібла..... | 32 |
| | ВИСНОВКИ | 36 |
| | СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 37 |
| | ДОДАТОК..... | 44 |
| | SUMMARY..... | 46 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

- AgNPs - наночастинки срібла
- ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота
- АТФ - аденозинтрифосфорна кислота
- АФК - активні форми кисню
- МІК - мінімальна інгібуюча концентрація
- ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія
- ААС - атомно-адсорбційна спектрофотометрія
- ЯМР - ядерний магнітний резонанс
- PdI - індекс полідисперсності
- HD - гідродинамічний діаметр
- DLS - динамічне розсіювання світла
- ДФУ - Державна Фармакопея України

ВСТУП

Актуальність теми. Срібло вже давно використовується в медицині, і в останній час цей метал знову набуває популярності завдяки своїм антимікробним властивостям та можливості використовувати його у лікувальних цілях.

Срібло входить до складу багатьох медичних препаратів у формі солей, наночастинок, аміаковмісних комплексів та інших форм. Щоб зрозуміти вплив фізико-хімічних властивостей срібла на біодоступність, ми досліджували кілька ключових аспектів.

Срібло у формі наночастинок: Наночастки срібла знайшли своє використання у якості антимікробних та антивірусних засобів. Вони можуть бути вбудовані в різні види лікарських препаратів, такі як мазі та креми для лікування інфекцій шкіри, назальні спреї для лікування вірусних інфекцій. Розмір та форма наночастинок срібла мають значення для їхньої біодоступності. Маленькі наночастинки можуть легше проникати в біологічні бар'єри та взаємодіяти з клітинами. Крім того, форма наночастинок може впливати на їхню активність і розподіл у тканинах.

Заряд частинок: Заряд наночастинок срібла може впливати на їхню взаємодію з біологічними структурами. Негативно заряджені частинки можуть краще адсорбуватися на клітинних мембранах, що може підвищити їхню біодоступність.

Срібло у складі солей: срібло може бути представлене у формі різних солей, таких як срібний нітрат, сульфат або срібло хлорид. Срібло нітрат використовується як антисептик і може застосовуватися для обробки ран та відкритих порушень шкіри. Срібло сульфадіазин використовується в кремах для лікування опіків і деяких шкірних інфекцій. Кожна з цих сіл має свої особливості щодо розчинності та взаємодії з біологічними системами, що важливо для оцінки їхньої біодоступності.

Органічне срібло: ця форма срібла цитрат срібла має органічну формулу, не містить наночастинок, яка можуть мати непередбачувану стабільність і не містить небезпечних неорганічних домішок.

Срібло у органічній формі може бути використаним в медичній практиці для профілактики і лікування різних видів інфекцій та захворювань.

Форма випуску лікарського препарату: Форма випуску, як-от мазь, крем, розчин тощо, також впливає на біодоступність срібломісних лікарських засобів. Різні форми можуть мати різну абсорбцію і розподіл у тканинах.

Мета і завдання дослідження: дослідження мають на меті дослідити біодоступність препаратів з різними формами срібла, а також залежність цього показника від фізико-хімічних властивостей.

Новизна та значення одержаних результатів: з метою досягнення більшої ефективності та безпеки лікування з використанням срібломісних засобів, необхідно провести дослідження їх біодоступності так, як виробники їх не поводять через приналежність до гомеопатичних засобів або дієтичних добавок.

Апробація результатів дослідження: за результатами роботи було опубліковано 1 тезу у збірнику міжнародної конференції (VI Міжнародна конференція «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття», 16–18 листопада 2023 року.)

Структура роботи: кваліфікаційна робота викладена на 47 сторінках друкованого тексту, містить 3 таблиці, 9 рисунків і складається з вступу, чотирьох розділів, списку використаних літератури (48 джерел) та анотації.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Протимікробні властивості срібла, експериментально підтверджені ще у ХІХ сторіччі, на сьогодні широко застосовують у багатьох галузях життєзабезпечення людини [1].

Срібло вже давно використовується в медицині, і останнім часом цей метал знову набуває популярності завдяки своїм антимікробним властивостям та можливості використовувати його у лікувальних цілях [1].

Антимікробна дія срібла знайшла широке використання в галузі медицини. З появою антибіотиків і сульфаніламідів зацікавленість препаратами срібла трохи зменшилася. Однак постійне збільшення випадків алергічних ускладнень, фармакотоксичних ефектів, розвиток імунодепресивних станів, дисбактеріозу та грибкових інфекцій після тривалої хіміотерапії, а також поява антибіотикостійких мікроорганізмів викликали відновлення інтересу до дослідження та розробки нових перспективних антимікробних лікарських засобів, включаючи наноматеріали, зокрема ті, які містять срібло [1].

Срібло входить до складу багатьох медичних препаратів у формі солей, наночастинок, аміаковмісних комплексів та інших форм. Щоб зрозуміти вплив фізико-хімічних властивостей срібла на біодоступність, ми досліджували кілька ключових аспектів [2].

Розмір та форма частинок срібла: Дослідження показують, що розмір та форма частинок срібла мають значення для їхньої біодоступності. Маленькі частинки можуть легше проникати в біологічні бар'єри та взаємодіяти з клітинами. Крім того, форма частинок (сферична, стерженьова тощо) може впливати на їхню активність і розподіл у тканинах [2].

Заряд частинок: Заряд частинок срібла може впливати на їхню взаємодію з біологічними структурами. Негативно заряджені частинки можуть краще адсорбуватися на клітинних мембранах, що може підвищити їхню біодоступність [2].

Сольні форми срібла: Срібло може бути представлене у формі різних солей, таких як срібний нітрат, сульфат або срібло хлорид. Кожна з цих солей має свої особливості щодо розчинності та взаємодії з біологічними системами, що важливо для оцінки їхньої біодоступності [2].

Форма випуску лікарського препарату: Форма випуску, як-от мазь, крем, розчин тощо, також впливає на біодоступність срібловмісних лікарських засобів. Різні форми можуть мати різну абсорбцію і розподіл у тканинах [2].

Срібло використовується у медицині у різних формах, такі як слі, наночастинки, аміаковмісні комплекси тощо. Всі ці форми мають свої унікальні характеристики та використовуються для різних медичних цілей [2].

Солі срібла: Один із найпоширеніших способів використання срібла в медицині - це у формі різних солей, таких як срібний нітрат (Silver Nitrate) та срібло сульфадіазин (Silver Sulfadiazine). Срібло нітрат використовується як антисептик і може застосовуватися для обробки ран та відкритих порушень шкіри. Срібло сульфадіазин використовується в кремах для лікування опіків і деяких шкірних інфекцій [2].

При використанні срібла в антимікробних пов'язках, іони срібла Ag^{++} безпосередньо зв'язуються з білками клітинних мембран бактерій, спричиняючи селективне пошкодження їх клітинної стінки. Окрім цього, іони Ag^{++} блокують шляхи клітинного дихання, через які мікроорганізми чинять свій руйнівний ефект [2].

Наночастинки срібла: Наночастинки срібла є іншою формою срібла, яка використовується у медицині. Наприклад наночастки срібла можуть бути використані як носії адресної доставки ліків (антибіотиків, антиракових препаратів, препаратів генної терапії), покриття виробів медичного призначення із нержавіючої сталі, входити до складу біосенсорів для виявлення імуноглобулінів, білків та нуклеїнових кислот або входити до складу косметичних засобів (гелів для вмивань від акне, губних антигерпетичних помад), стоматологічних матеріалів; у якості [3, 4, 5].

Наночастинки мають розмір від кількох нанометрів до декількох мікрометрів і мають велику поверхню взаємодії з біологічними структурами.

Відомо, що наночастки срібла застосовуються у якості антимікробних засобів так, як срібні наночастки демонструють суттєву протимікробну активність щодо бактерій, що мають стійкість до антибіотиків, грибів та вірусів. При цьому наночастки срібла мають низьку токсичність для нормальних клітин тварин та людини [4].

Органічне срібло: ця форма срібла (цитрат срібла) має органічну формулу, не містить непередбачуваних наночастинок і повністю позбавлена небезпечних неорганічних домішок [6].

Цитрат срібла може бути корисним в медичній практиці завдяки своїм антимікробним властивостям і може бути використаний для профілактики і лікування різних видів інфекцій та захворювань шкіри [6].

Отже, срібло в медицині використовується у різних формах, кожна з яких має свої характеристики та застосування. Важливо зауважити, що використання срібла у медицині повинно бути ретельно контрольованим і обмеженим, оскільки може виникати ризик токсичності у випадку надмірного вживання. Точні дози та методи використання повинні визначати лікарі на основі показань та рецептури лікарських препаратів. Нижче наведена докладніша інформація про ці форми та їхнє використання у лікарських препаратах.

1.1. Неорганічні солі срібла.

Срібний нітрат (Silver Nitrate): сіль використовується як антисептик для обробки ран та опіків. Вона допомагає запобігти інфекції і сприяє загоєнню тканин. Також вона може використовуватися в офтальмології для профілактики і лікування вогнищ кон'юнктивіту у новонароджених [7].

Антисептичні властивості: Нітрат срібла має антисептичні властивості, що дозволяють йому вбивати бактерії, грибки та віруси. Ця властивість робить його корисним для лікування різних інфекцій та захворювань бактеріального, грибкового чи вірусного походжень [7].

Застосування в медицині: Нітрат срібла використовується в медицині як антисептик для лікування поранень, опіків, вогнищ запалення та інших шкірних проблем. Він може допомагати уникнути інфекції та сприяти заживленню тканин. Також він використовується в офтальмології для лікування вогнищ кон'юнктивіту у новонароджених [7].

Так само нітрат срібла знайшов своє застосування у стоматології. Так Палій продемонстрував доцільність використання 20 % розчину нітрату срібла в ендодонтичному лікуванні хворих на ХФВП. Так, позитивні результати лікування в основній групі отримано у 81,4 % випадках [7].

Савченко встановив мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) розчину нітрату срібла для пригнічення таких розповсюджених збудників захворювання людини, як: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Лікувальна дія нітрату срібла полягає в придушенні життєдіяльності мікроорганізмів, у невеликих концентраціях він діє як припікальний, протизапальний і в'язучий засіб, а концентровані розчини, як і кристали, припікають живі тканини. Нітрат срібла широко застосовується для видалення дрібних наростів на шкірі і слизових оболонках. Розчин 10 процентного нітрату срібла, застосовується для припікання: бородавок, пухлин, ерозії та дрібних ран. Нітрат срібла в меншій концентрації використовується для прискорення загоєння ран та лікування кон'юнктивіту [8].

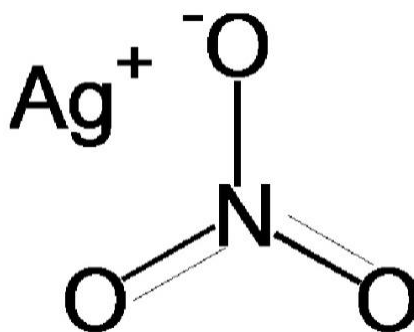


Рис.1.1. Структура нітрату срібла

1.2. Органічні солі срібла.

Цитрат срібла - це речовина, яка містить срібло у складі свого хімічного складу та цитратного іону ($C_6H_5O_7^{3-}$). В медицині цитрат срібла може бути використаний у різних формах та для різних застосувань [9].

Швидке розвиток опору мікроорганізмів до антибіотиків створює необхідність у пошуку нових, альтернативних антимікробних лікарських засобів. Враховуючи це, сполуки деяких металів, зокрема срібла та міді в формі карбоксилатів, які були розроблені українськими вченими за власною технологією, є одними з перспективних активних компонентів для створення нового покоління антибактеріальних препаратів у різних фармацевтичних формах [9].

Антисептика: Цитрат срібла може використовуватися для створення антисептичних розчинів, які застосовуються для обробки шкіри та мікробіологічно чистих приміщень. Вони допомагають запобігати росту бактерій та інших мікроорганізмів [9].

Антимікробні властивості цитрату срібла базуються на здатності срібла взаємодіяти з мікроорганізмами та заважати їхньому росту та розмноженню.

Цитрат срібла може взаємодіяти з бактеріями, зокрема з їхніми клітинними оболонками та білками, що призводить до руйнування бактерій. Це може сприяти усунуванню бактеріальних інфекцій [9].

Полова провела дослідження, вивчаючи вплив розчину цитрату срібла в різних концентраціях на протимікробну активність. Вона прийшла до висновку, що тестові мікроорганізми різняться за чутливістю до впливу органічного срібла. Найвищу чутливість до розчину цитрату срібла продемонстрували штами *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosae*, коли концентрація срібла в розчині становила 10 мкг/мл. Стосовно *Staphylococcus aureus*, чутливість до цитрату срібла проявилася при концентрації срібла в розчині на рівні 25 мкг/мл [9].

А Галатюк з колегами виявили чутливість збудника інфекції пневмонії *Klebsiella Pneumoniae* щодо нативного розчин цитрата срібла дезінфектанту

активніше. Бактеріостатичний ефект зразка розчину цитрату срібла краще виражений щодо чистої культури мікроорганізмів ніж до змішаної [10].

Інгібіція росту грибків та вірусів: Крім бактерій, цитрат срібла також може впливати на ріст та розмноження грибків і вірусів, заважаючи їхній життєдіяльності [11].

Протизапальна дія: Цитрат срібла може мати протизапальні властивості, зменшуючи запальні реакції тканин та сприяючи загоєнню ран [11].

Стимуляція загоєння ран: Антисептичні властивості цитрату срібла можуть допомагати в швидкому загоєнні ран та опіків, оскільки завдають шкоди бактеріям, які можуть сповільнювати процес загоєння [11].

Профілактика інфекцій: Використання цитрату срібла може слугувати як профілактичний захист в медичних імплантатах та пристроях, запобігаючи росту бактерій на їхній поверхні [11].

Лікування опіків: Препарати, які містять цитрат срібла, можуть використовуватися для лікування опіків та інших шкірних захворювань. Вони мають антимікробні та протизапальні властивості, які сприяють загоєнню ран [11].

Срібні пов'язки: У медичних пов'язках може бути використаний цитрат срібла для запобігання інфекцій та сприяння загоєнню ран. Срібні пов'язки використовуються в лікуванні опіків, великих порізів та інших травматичних пошкоджень шкіри [11].

Медичні пристрої та імплантати: Деякі медичні пристрої та імплантати можуть бути покриті цитратом срібла для запобігання інфекцій та забезпечення стерильності в процесі використання. [11].

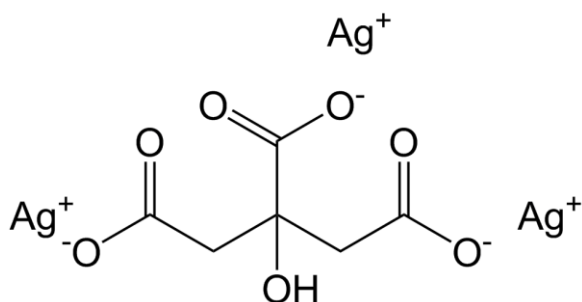


Рис. 1.2. Структурна формула цитрату срібла

1.3. Наночастки срібла.

Відомо, що наночастки срібла (AgNPs) використовують у якості антибактеріальних та протигрибкових засобів. Наночастки мають значну антимікробну активність щодо збудників різних захворювань: шигельоз, дерматити, пневмонія, нозокоміальні інфекції, кандидоз, аспарагільоз, тощо [4].

Щодо механізму антимікробної дії, то вчені припускають, що наночастки срібла пригнічують дихальний ланцюг у клітинах грибів та бактерій, блокують різницю електричного потенціалу, а також пригнічують реплікацію ДНК [4].

При цьому срібні наночастки проявляють низьку цитотоксичність для клітин людини та тварин.

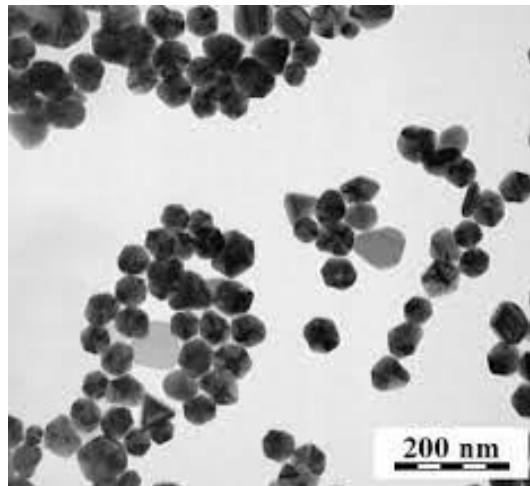


Рис. 1.3. Зовнішній вигляд наночасток срібла під електронним мікроскопом

Rahimi запропонував теорію, в якій висловлено припущення, що механізми антимікробної дії сріблових наночастинок пов'язані із вичерпанням внутрішньоклітинного АТФ і пошкодженням цілісності клітинної мембрани. Виробництво активних форм кисню та поглинання клітиною срібла може призвести до інгібування ферментів дихального ланцюга та компонентів транспортування електронів через різницю в потенціалі мембрани, що, в свою чергу, може вплинути на функціонування ДНК [12].

Kumar та його співробітники продемонстрували, що бактерії *Klebsiella pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, які виявили стійкість до таких антибіотиків, як цефодоксим, хлорамфенікол, ампіцилін, ципрофлоксацин, гентаміцин, імipенем, котримоксазол, налідиксинова кислота, рифампіцин, виявили чутливість до впливу срібляних наночастинок. [13].

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) складає 40 мкг/мл і 20 мкг/мл відповідно. Також було встановлено, що патогенний дріжджовий штам *Candida albicans*, який виявив стійкість до флуконазолу, виявив чутливість до впливу срібних наночастинок у діапазоні концентрацій від 2 до 4 мкг/мл. [14].

У іншому дослідженні, проведеному Chauhan, було виявлено, що деякі грамнегативні бактерії, такі як *Escherichia coli*, *Salmonella sp.* і *Pseudomonas aeruginosa*, виявляють вищу чутливість до антибіотиків, таких як офлоксацин, тигециклін і ципрофлоксацин, ніж до наночастинок, проте вони проявляють антибіотикорезистентність до еритроміцину і ванкомицину. [15].

Вчені припускають, що антимікробна дія наночастинок срібла базується на таких процесах, як пригнічення поділу клітин, пошкодження структури клітинної мембрани і виклик апоптозу через збільшення концентрації активних форм кисню, таких як гідроксильні радикали, усередині клітини [16].

Також було встановлено, що збудники грибкових інфекцій більш чутливі до дії наночастинок срібла, ніж збудники бактеріальних інфекцій. Це пояснюється різницею у будові клітинної стінки бактерій і грибів. Клітинна стінка бактерій є простішою, тому вони менше ефективно захищені від токсичного впливу срібних наночастинок [17].

Наночастинки металів також виявляють більшу антибактеріальну активність щодо грамнегативних бактерій, ніж грампозитивних. Це може пояснюватися різницею у будові клітинної стінки цих різних груп бактерій. У грамнегативних бактерій тонкий шар пептидоглікану в клітинній стінці, в той час як грампозитивні бактерії мають товстий шар пептидоглікану [17].

Наночастинки металів також виявляють більшу антибактеріальну активність щодо грамнегативних бактерій, ніж грампозитивних. Це може

пояснюватися різницею у будові клітинної стінки цих різних груп бактерій. У грамнегативних бактерій тонкий шар пептидоглікану в клітинній стінці, в той час як грампозитивні бактерії мають товстий шар пептидоглікану [5].

РОЗДІЛ 2

ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ СРІБЛА У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

2.1. Перелік препаратів з неорганічними солями срібла

Препарати з неорганічними солями срібла на території України представлені у двох формах – у вигляді нітрату срібла та срібла сульфадіазину.

Лікувальна дія нітрату срібла полягає в придушенні життєдіяльності мікроорганізмів, у невеликих концентраціях він діє як припікальний, протизапальний і в'яжучий засіб, а концентровані розчини, як і кристали, припікають живі тканини [8].

Срібло сульфадіазин відоме своєю антимікробною дією. Цей комплекс використовується в медицині для лікування інфекцій та запалень шкіри та м'яких тканин. Срібло сульфадіазин може мати протизапальні властивості, допомагаючи зменшити запалення та призупинити ріст мікроорганізмів на пошкодженій шкірі, може використовуватися для захисту рани від інфекції та сприяти швидкому загоєнню [18].

Препарати зі сріблом – креми «Дермазин», «Сульфаргін», «Аргедин Босналек» «Аргосульфан» – містять срібло в іонізованій формі (у вигляді комплексу з сульфаніламідом) [18].

А такі препарати, як «Мукоза композитум», «Еуфорбіум», «Токсекс» містять срібло у вигляді солі нітрату.

На ринку України представлені наступні препарати з неорганічними солями срібла (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Препарати, що містять неорганічні солі срібла, представлені на ринку України

| Назва | Дозування | Неорганічна форма срібла | Лікарська форма | Виробник (країна), джерело |
|-----------|-----------|--------------------------|-----------------|-----------------------------|
| Еуфорбіум | 1% | Нітрат срібла | Спрей назальний | Biologische Heilmittel Heel |

| | | | | |
|----------------------|-----------|------------------------|------------------------|---|
| | | | | GmbH (Німеччина), [19] |
| Мукоза комполитум | 10 мкл/мл | Нітрат срібла | Розчин для ін'єкцій | Biologische Heilmittel Heel GmbH (Німеччина), [20] |
| Токсекс | 10% | Нітрат срібла | Розчин оральний | Пекана натурхайльміттель ГмбХ (Німеччина), [21] |
| Дермазин | 10 мг/г | Срібло сульфадіазин | Крем | Салютас Фарма ГмбХ (Німеччина), [22] |
| Сульфаргін | 10 мг/г | Срібло сульфадіазин | Мазь | АТ Талліннський фармацевтичний завод (Естонія), [23] |
| Аргедин Босналек | 1% | Срібло сульфадіазин | Крем | Vosnalijek d.d. (Боснія і Герцеговина), [24] |

2.2. Перелік препаратів з органічними солями срібла

На ринку України здебільшого представлені препарати з органічними солями срібла у вигляді цитрату срібла.

Цитрат срібла володіє антимікробними властивостями, які дозволяють йому запобігати росту та розмноженню бактерій, вірусів та грибків. Цитрат срібла використовується в медицині як антисептик та антимікробний агент для лікування ран, опіків та інфекцій.

Цитрат срібла (срібло цитрат) може бути включений до складу деяких медичних препаратів:

Медичні антисептики: Деякі медичні антисептики включають цитрат срібла для підвищення їхньої антимікробної активності. Ці препарати можуть використовуватися для обробки ран, опіків та інших ушкоджень шкіри.

Медичні пластичні матеріали: У медичному обладнанні та матеріалах для пластичної хірургії можуть використовувати цитрат срібла для запобігання інфекції та сприяння загоєнню.

Важливо враховувати, що використання цитрату срібла має бути обґрунтованим і під контролем фахівців, оскільки недостатньо досліджень щодо довготривалого впливу цього сполуку на організм людини.

На ринку України представлені наступні препарати з органічними солями срібла (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Препарати, що містять органічні солі срібла, представлені на ринку України

| Назва | Дозування | Лікарська форма | Виробник (країна) |
|-----------------------------|-----------|--------------------|--|
| Біокомплекс "Цитрат срібла" | 19,5 мг/л | Розчин пероральний | Jerelia (Україна), [25] |
| Aquacel Extra AG | 1,2% | Пов'язка | ConvaTec (Великобританія), [26] |
| Пластир ALPE | - | Пластир | Planet (suzhou) medical products co. Ltd (Китай), [27] |

2.3. Перелік препаратів з наночастками срібла

Наночастинки срібла мають широке використання завдяки своїм антимікробним та антисептичним властивостям. Вони можуть бути використані у різних видах лікарських форм, таких як креми, гелі, мазі, пластири для лікування різноманітних інфекцій шкіри, включаючи опіки, рани та дерматити, спреї для дезінфекції, назальні спреї для боротьби з інфекціями дихальних шляхів. Наночастинки срібла допомагають знищувати бактерії, грибки та віруси.

В Україні на сьогоднішній день не має жодного зареєстрованого лікарського нанопрепарату. Проте, існують патентовані м'які лікарські форми, які містять тіотриазолін, метилурацил або синтоміцин із наночастками срібла у концентрації від 0,015% до 0,085% (пат. України на корисну модель № 7770 від 25.02.2013 р.). Також існує фармацевтична композиція у формі гелю, яка містить наночастки срібла та глюкозамін (патент України на корисну модель № 92307 від 11.08.2014 р) [18].

На ринку України представлені наступні препарати з наночастками срібла (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Препарати, що містять наночастки срібла, представлені на ринку України

| Назва | Дозування | Лікарська форма | Виробник (країна) |
|------------------|------------|-----------------|---------------------------------|
| Сінумікс Аква | 45-55 мг/л | Спрей назальний | Фітопродукт (Україна), [28] |
| Дефлю Сильвер | 45-55 мг/л | Спрей назальний | Delta Medical (Швейцарія), [29] |
| Нокспрей Сільвер | 1,25 мг/мл | Спрей назальний | Sperco (Іспанія), [30] |

Продовження табл. 2.3

| | | | |
|-----------|------------------------|------------------|---|
| Аргенвіт | 0,1% | Спрей для рук | Галвокс (Україна), [31] |
| Вагі Фреш | 30 мкг/дм ³ | Гель вагінальний | Naari Pharma Private Ltd. (Індія), [32] |

РОЗДІЛ 3

ФІДИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РІЗНИХ ФОРМ СРІБЛА ТА ЇХ БІОДОСТУПНІСТЬ

3.1. Фізико-хімічні властивості різних форм срібла

3.1.1. Неорганічні солі срібла.

Нітрат срібла (AgNO_3) - це хімічна сполука срібла з нітратною групою. Вона має кілька важливих фізико-хімічних та медичних властивостей, які роблять її корисною в різних застосуваннях [33].

Хімічна формула. Хімічна формула нітрату срібла - AgNO_3 , де Ag позначає срібло, а NO_3 - нітратний іон. Молярна маса: 169,873 г/моль [33].

Вигляд. Нітрат срібла зазвичай представляє собою білий або безбарвний кристалічний порошок, який може бути розчинним у воді [33].

Відсутність запаху та смаку: Нітрат срібла практично немає запаху або смаку [33].

Розчинність. Розчинність у воді становить 234 г/100 г (25°C). Нітрат срібла легко розчиняється в воді, утворюючи безбарвний або слабо жовтуватий розчин [33].

Температура плавлення і кипіння. Нітрат срібла розплавляється при температурі близько 212°C (414°F) і розкладається при більш високих температурах без виділення нітрогеноксидів. Температура кипіння становить $\sim 300^\circ\text{C}$, розкладається [33].

Густина: Густина нітрату срібла становить приблизно $4,35 \text{ г/см}^3$.

Фоточутливість. Нітрат срібла виявляє фоточутливість, тобто він темніє при взаємодії зі світлом. Ця властивість зробила його корисним у фотографії та створенні фотографічних плівок, але це застосування є менш важливим зараз завдяки розвитку цифрової фотографії [33].

Токсичність. Нітрат срібла може бути токсичним, особливо при надмірному вживанні. Тому важливо дотримуватися правильної дози та застерігати від контакту з великими кількостями цієї речовини [33].

3.1.2. Органічні солі срібла

Цитрат срібла - це речовина, яка містить срібло у складі свого хімічного складу та цитратного іону ($C_6H_5O_7^{3-}$). Фізико-хімічні властивості цитрату срібла (Ag citrate) включають такі аспекти:

Хімічна формула. Хімічна формула цитрату срібла зазвичай представляється як $Ag_3C_6H_5O_7$, де Ag вказує на срібло, а $C_6H_5O_7$ - на цитратний іон, який є сіллю цитратної кислоти. Молярна маса: 512,705 г/моль [34].

Вигляд. Цитрат срібла зазвичай представляє собою білі або біло-жовті кристали чи порошок [34].

Температура плавлення. Температура плавлення цитрату срібла залежить від його форми та звичайно лежить в діапазоні від 190°C до 220°C [34].

Розчинність. Цитрат срібла може бути розчинним у різних розчинниках, таких як вода та деякі органічні розчинники. Це дозволяє його використовувати для створення антисептичних розчинів. Розчини цитрату срібла зазвичай мають прозорий або слабо кольоровий вигляд, що може бути корисним у деяких медичних застосуваннях [34].

3.1.3. Наночастки срібла.

Фізико-хімічні властивості наночастинок срібла можуть варіювати в залежності від розміру, форми, поверхневого покриття та інших факторів. Ось деякі основні фізико-хімічні показники наночастинок срібла:

Зовнішній вигляд. Зеленовато або синювато-чорні пластинки з металевим блиском, розчинний у воді з утворенням колоїдного розчину [35].

Розмір. Наночастки срібла відрізняються від звичайних мікрочастинок своїм дуже малим розміром. Зазвичай вони мають розмір від 1 до 100 нанометрів (нм), де 1 нм = 10^{-9} метрів [35].

Форма. Наночастки срібла можуть мати різні форми, такі як сферичні, стержні, плиточки тощо. Форма може впливати на їхні властивості [35].

Поверхнєве покриття. Наночастки срібла часто мають спеціальне покриття для збільшення їх стабільності та взаємодії з іншими речовинами [35].

Площа поверхні. Наночастки мають велику відносну поверхню у порівнянні з їхнім об'ємом, що дозволяє їм ефективно взаємодіяти з різними речовинами [35].

Кристалічна структура. Наночастки срібла можуть бути кристалічними, аморфними або мати комбінацію обох структур. Кристалічні наночастки мають чітку ґратку, що може впливати на їхні властивості [35].

Колоїдна стійкість. Наночастки срібла можуть бути розподілені в розчині у вигляді колоїду, і їхня стійкість в цьому стані може бути важливою [35].

Поверхневий заряд. Наночастки срібла можуть мати поверхневий заряд, який впливає на їхню взаємодію з іншими частинками та іонами [35].

Оптичні властивості. Наночастки срібла можуть виявляти плазмонні резонанси, що робить їх корисними для застосувань в оптичних пристроях [35].

3.2. Біодоступність різних форм срібла

3.2.1. Неорганічні солі срібла.

Лікувальна дія нітрату срібла полягає в придушенні життєдіяльності мікроорганізмів, у невеликих концентраціях він діє як припікальний, протизапальний і в'яжучий засіб, а концентровані розчини, як і кристали, припікають живі тканини. Нітрат срібла широко застосовується для видалення дрібних наростів на шкірі і слизових оболонках. Розчин 10 процентного нітрату срібла, застосовується для припікання: бородавок, пухлин, ерозії та дрібних ран. Нітрат срібла в меншій концентрації використовується для прискорення загоєння ран та лікування кон'юнктивіту. [8]

Біодоступність нітрату срібла в організмі залежить від способу застосування та хімічної форми цього сполука. Факторами, що впливають на біодоступність нітрату срібла є:

Спосіб застосування. Біодоступність нітрату срібла може відрізнятися в залежності від того, як він вводиться в організм. Наприклад, при оральному вживанні біодоступність може бути невеликою, оскільки частина сполуки може бути не засвоєна.

Взаємодія з іншими речовинами. Взаємодія нітрату срібла з іншими речовинами у травленні та всмоктуванні також може впливати на його біодоступність.

Фізіологічні особливості кожної людини. Біодоступність може варіювати в залежності від фізіологічних особливостей кожної людини, таких як стан шлунково-кишкового тракту та інші фактори.

Препарати, такі як "Дермазин", "Сульфаргін", "Аргедин Босналек" та "Аргосульфан", містять срібло у формі іонів (у складі комплексу з сульфаніламідом), що може підвищувати ризик токсичності. Наприклад, при застосуванні на шкірі препаратів, які містять сульфадіазин срібла (такі як "Дермазин", "Аргосульфан" і "Сульфаргін"), можливо потрапляння до 1% іонів срібла та до 10% сульфадіазину в системний кровообіг. Це може збільшувати ризик виникнення побічних ефектів, характерних для сульфаніламідів, таких як порушення кровотворення, алергічні реакції, розлади травлення, гепатит та інші [18].

Важливо враховувати, що нітрат срібла, особливо у великих дозах, може бути токсичним для організму, тому використання його повинно бути обґрунтованим та контрольованим фахівцем в медицині. В умовах нормального вживання та лікування біодоступність може бути низькою, але все одно важливо дотримуватися рекомендацій та доз, які надає фахівець.

У зв'язку з тим, що нітрат срібла входить здебільшого до гомеопатичних препаратів, фармакокінетика, зокрема показник біодоступності, не вивчався [36].

3.2.2. Органічні солі срібла.

Цитрат срібла володіє антимікробними властивостями, які дозволяють йому запобігати росту та розмноженню бактерій, вірусів та грибків.

Цитрат срібла використовується в медицині як антисептик та антимікробний агент для лікування ран, опіків та інфекцій. Його фізико-хімічні властивості роблять його корисним у цих застосуваннях.

Біодоступність цитрату срібла (Ag citrate) також може залежати від способу застосування та конкретного контексту, але загалом вона може бути вищою порівняно з іншими формами срібла. Нижче деякі важливі аспекти біодоступності цитрату срібла:

Оральне застосування. При оральному вживанні цитрат срібла може мати вищу біодоступність порівняно з іншими формами срібла, такими як колоїдне срібло. Він може бути краще засвоєний через шлунково-кишковий тракт.

Зовнішнє застосування. При нашкодному застосуванні, як наприклад у медичних антисептичних засобах, біодоступність цитрату срібла може бути високою, оскільки він може проникати через шкіру і взаємодіяти з мікроорганізмами на поверхні шкіри.

Інші види застосування. У деяких лікарських препаратах чи медичних виробках, які містять цитрат срібла, біодоступність також може бути вищою, оскільки вони можуть бути спрямовані для певного медичного впливу в організмі.

Метаболізм та виділення. Біодоступність також може залежати від того, як організм метаболізує та виділяє цитрат срібла. Деяка кількість сполуки може бути виведена з організму через сечу.

Важливо враховувати, що цитрат срібла може бути токсичним великими дозами, тому використання повинно бути обґрунтованим та контрольованим фахівцем в медицині. Біодоступність може бути регульована дозуванням та способами застосування, щоб досягти потрібного терапевтичного ефекту та мінімізувати можливий ризик токсичності.

Так токсичність препарату срібла цитрату вивчала Полова. У дослідженні на щурах, симптоми інтоксикації у вигляді настовбурчення та матовості шерсті, пригнічення рухливості спостерігалися при введенні

препарату у кількості 180 мг цитрату срібла/кг маси тіла. За введення препарату з розрахунку 200 мг цитрату срібла/кг маси тіла у тварин починалася діарея. Вираження симптомів інтоксикації зростало із збільшенням дози препарату. Летальність тварин наступала протягом першої доби від початку введення препарату. Патологічний розтин тварин що загинули не показав відхилень від фізіологічної будови внутрішніх органів. Через 2 доби стан тварин, які вижили не відрізнявся від фізіологічно здорових щурів. Спостереження проводились протягом 14 діб після введення препарату [37].

В ході проведеного експерименту було встановлено летальну дозу препарату, яка становить 507,4 мг цитрату срібла /кг маси тіла, а також було визначено токсичну дозу, що зумовлює загибель 50 % цих щурів (DL50), яка становить 245 мг цитрату срібла /кг маси тіла щура [37].

У зв'язку з тим, що цитрат срібла здебільшого входить до складу дієтичних добавок та лікувальної косметики, фармакокінетика, зокрема показник біодоступності, мало вивчався.

3.2.3. Наночастки срібла

Біодоступність наночасток срібла в організмі може варіювати в залежності від їхнього розміру, форми, покриття та шляху введення в організм. Наночастки срібла можуть мати високу біодоступність у деяких умовах, але також можуть залишатися обмеженими в своїй розподільчій здатності.

Нижче наведено декілька ключових факторів, які впливають на біодоступність наночасток срібла:

Розмір часток. Дрібні наночастки срібла можуть мати вищу біодоступність порівняно з більшими частками. Це пов'язано з тим, що менші частки можуть легше проникати в тканини та клітини організму.

Форма часток. Форма наночасток також грає роль у їхній біодоступності. Деякі форми, такі як стержні або дроти, можуть мати кращий контакт з клітинами та бути краще засвоєними.

Поверхнєве покриття. Наночастки срібла можуть бути покриті різними речовинами, що впливає на їхню стабільність та взаємодію з організмом.

Шлях введення. Спосіб введення наночастинок в організм грає важливу роль. Наприклад, при нашкірному способі введення наночастки можуть проникати через шкіру і впливати на організм.

Взаємодія з біологічними факторами. На біодоступність можуть вплинути біологічні фактори, такі як фагоцитоз (поглинання часток імунними клітинами) та виведення через сечу чи кал.

Токсичність. Наночастки срібла можуть бути токсичними для клітин та органів, і це може впливати на їхню біодоступність [38].

У експерименті з фібробластами і кератиноцитами було встановлено, що іони Ag^+ виявляють вищу цитотоксичність ніж наночастки [39].

Вченими з Бразилії було продемонстровано стійкість клітин підщелепної слинної залози людини та гліоми людини до наночастинок срібла порівняно з патогенними мікроорганізмами [19].

Shu досліджував безпеку наночастинок срібла на клітинній лінії африканської зеленої мавпи і їх антибактеріальну активність проти патогенного штаму *Escherichia coli*. В результаті було виявлено, що показник цитотоксичності до нормальних тваринних клітин був в 10 разів вищий, ніж інгібуюча концентрація наночастинок для патогенних бактерій. [4].

Однак, існуючою проблемою нанопрепаратів на основі срібла є низька агрегативна стійкість і окислення наночастинок срібла при тривалому зберіганні [18].

Важливо враховувати, що використання наночастинок срібла в медицині та інших галузях вимагає ретельного дослідження їхньої безпеки та біодоступності. Біодоступність наночастинок срібла може бути корисною для деяких медичних застосувань, таких як лікування інфекцій, але вона також повинна бути управліній для мінімізації можливих ризиків.

У зв'язку з тим, що наночастинки срібла здебільшого входять до складу дієтичних добавок та лікувальної косметики, фармакокінетика, зокрема показник біодоступності, мало вивчався.

РОЗДІЛ 4
МЕТОДИ КОНТРОЛЮ РІЗНИХ ФОРМ СРІБЛА
У ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ

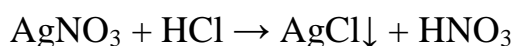
4.1. Неорганічні солі срібла

Якісне та кількісне визначення нітрату срібла у лікарських препаратах може здійснюватися за допомогою різних хімічних методів та аналітичних інструментів. Визначення проводиться з метою контролю якості та дотримання стандартів безпеки в лікарському виробництві.

4.1.1. Кількісне і якісне визначення нітрату срібла згідно стандартів Державної фармакопеї України (ДФУ)

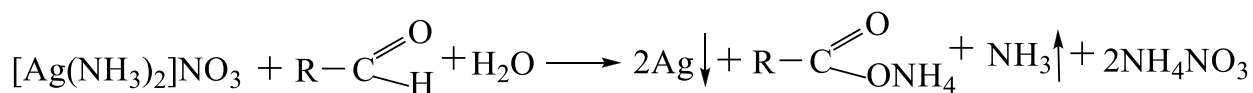
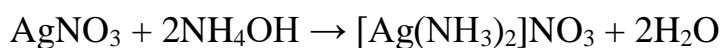
4.1.1.1. Реакція на нітрати

При дії на субстанцію кислотою хлористоводневою, утворюється білий осад, розчинний у розчині аміаку [40]:



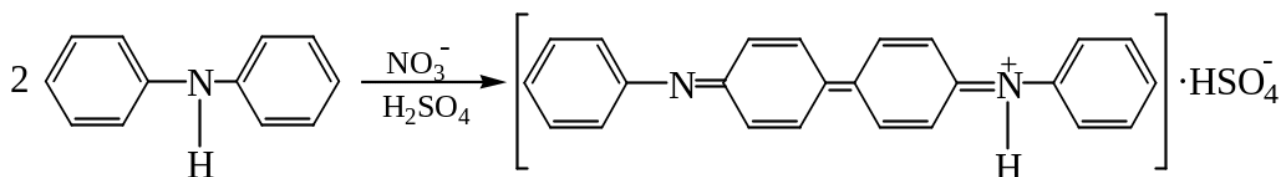
4.1.1.2. Реакція срібного дзеркала

Якісною реакцією на Аргентум є реакція срібного дзеркала – відновлення альдегідів аміачним розчином оксиду срібла при нагріванні. Металічне срібло, яке виділяється, вкриває стінки по-судини тонким блискучим шаром [40, 41].



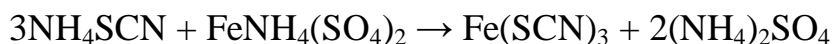
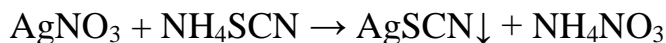
4.1.1.3. Реакція з дифеніламіном

Нітрат-іони окиснюють дифеніламін, при цьому утворюється сполука синього кольору [40].



4.1.1.4. Кількісне визначення

Тіоціанатометрія. Титрування проводять в середовищі кислоти азотної розведеної до червоно - жовтого фарбування. Індикатор - заліза (III) амонію сульфат [40].



4.1.2. Нефармакопейні методи кількісного і якісного визначення нітрату срібла

4.1.2.1 Аналіз атомної абсорбції

Цей метод використовується для кількісного визначення концентрації нітрату срібла. Зразок препарату розщеплюється на атоми срібла, і їх поглинання світла при певних довжинах хвиль вимірюється для визначення концентрації.

4.1.2.2. Хроматографія

Хроматографічні методи, такі як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), можуть використовуватися для кількісного аналізу нітрату срібла. Зразок розділяється на компоненти за допомогою хроматографічного розділення, і потім визначається концентрація кожного компонента.

4.1.2.3. Спектроскопія

Ультрафіолетова і видима спектроскопія може бути використана для якісного визначення нітрату срібла на основі його поглинання світла при певних довжинах хвиль.

4.2. Органічні солі срібла

Якісне та кількісне визначення цитрату срібла може здійснюватися різними методами аналізу, залежно від мети вимірювань та доступних засобів.

4.2.1 Спектротрофотометрія

Кількісне визначення за допомогою спектрофотометрії: Цей метод полягає у вимірюванні поглинання світла цитратом срібла при певних

довжинах хвиль за допомогою спектрофотометра. Кількість цитрату срібла в зразку може бути визначена на основі інтенсивності поглинання світла.

4.2.2. Хроматографія

Іонна хроматографія: цей метод дозволяє розділити різні іони у зразку за допомогою хроматографічного колонок і визначити кількість цитрату срібла шляхом вимірювання часу утримання (ретенційного часу) іону цитрату срібла.

4.2.3. Атомно-абсорбційна спектрофотометрія (AAS)

Цей метод дозволяє визначити кількість срібла в зразку та, відомій концентрації срібла та цитрату, розрахувати кількість цитрату срібла.

4.2.4. Мас-спектрометрія

Цей метод може використовуватися для визначення мас іону цитрату срібла у мас-спектрометрії та розрахунку кількості на основі відомої маси срібла і цитрату.

4.2.5. Ядерний магнітний резонанс (ЯМР)

Метод ЯМР може бути використаний для визначення структури і складу молекули цитрату срібла.

4.2.6. Люмінесцентне визначення цитрат-іонів

Люмінесцентне визначення цитрат-іонів проводять із використанням люмінесцентного зонда – комплексу ітрію (III) із рутином. Спектри люмінесценції та збудження реєструють за допомогою спектрометра із подвійним джерелом світла. Референтом виступає контрольний зразок лікарського засобу без цитрату срібла. У присутності цитрату характер спектра змінюється, смуга зсувається в короткохвильову область, інтенсивність смуги зростає в кілька разів, що також свідчить про утворення різнолігандного комплексу [42].

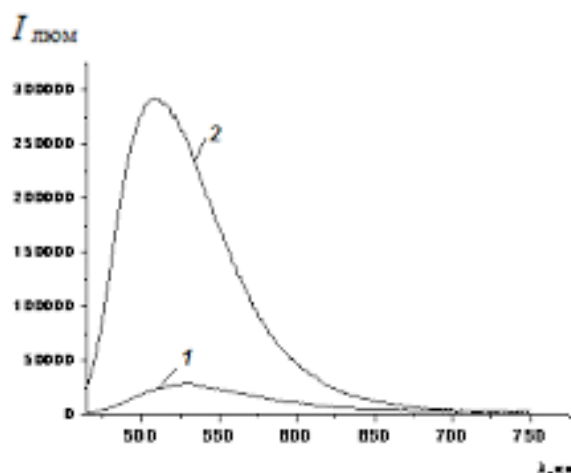


Рис. 4.1. Спектр люмінісценції при визначенні цитрат-іонів

4.3. Наночастки срібла

4.3.1. Кількісне і якісне визначення наночастинок срібла (коларгол) згідно стандартів Державної фармакопеї України (ДФУ)

4.3.1.1. При нагріванні препарату відбувається обуглювання і утворюється запах паленого рога.

4.3.1.2. Після оголення препарату від пептидів розчиняють в HNO_3 і фільтрують. При додаванні до фільтрату HCl утворюється осад [40].

4.3.1.3. Біуретова реакція. Ця реакція характерна для груп атомів, що утворюють пептидний зв'язок. До розчину білка доливають трохи розчину лугу і кілька крапель слабого розчину купрум(II) сульфату. Рідина забарвлюється в фіолетовий колір, що вказує на присутність білка в розчині [43].

4.3.2. Нефармакопейні методи кількісного і якісного визначення наночастинок срібла

4.3.2.1. Спектрофотометричний аналіз

Вимірювання проводиться на спектрофотометрі проводилася при довжині хвилі 300-800 нм, референтом виступає контрольний зразок лікарського засобу без наночастинок срібла. На спектрі має бути зареєстрований характерний пік при 420 нм, що вказує на присутність наночастинок [44].

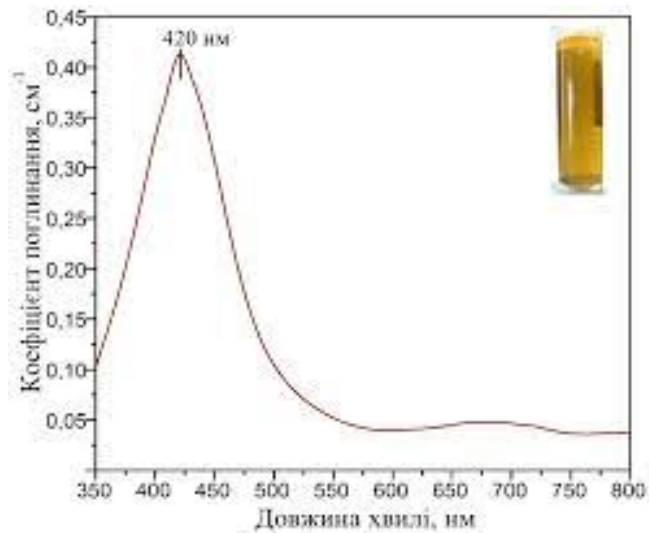


Рис. 4.2. УФ-видимий спектр розчину наночастинок срібла

4.3.2.2. Електронна мікроскопія

Електронна мікроскопія проводиться після підготовки зразка, яка включає нанесення розчину срібних наночастинок на мідні сітки з аморфною карбоною плівкою та подальше висушування при кімнатній температурі. Для визначення середнього розміру наночастинок срібла використовують діаметр 100 наночастинок, які були виявлені на декількох випадкових ділянках на збільшених мікрофотографіях [45].

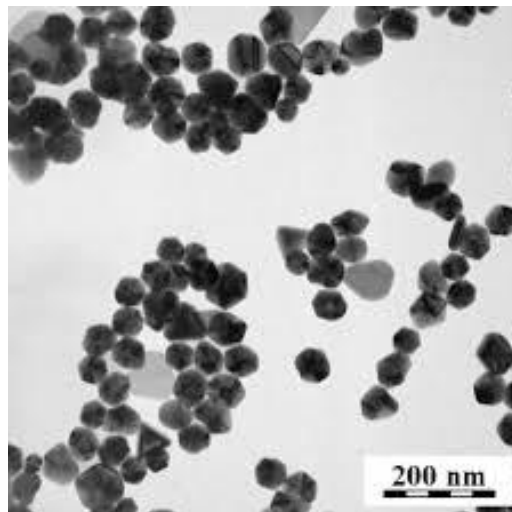
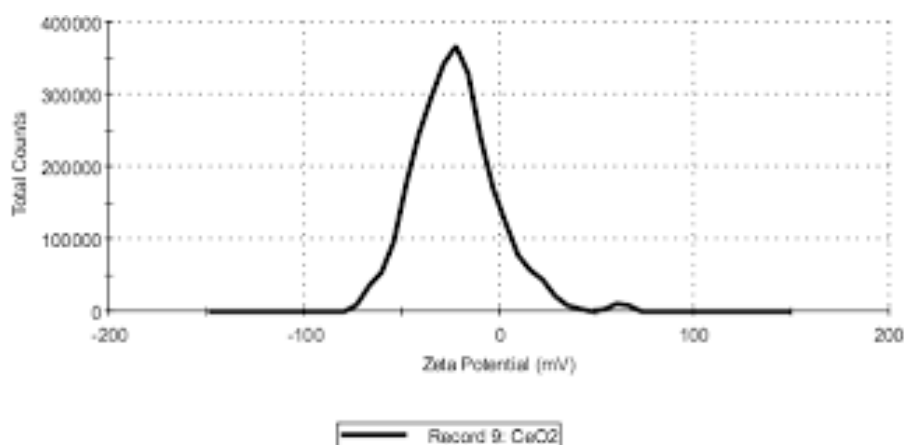


Рис.4.3. Електронна фотографія наночастинок срібла

4.3.2.3. Вимірювання дзета-потенціалу

Дзета-потенціал вказує на заряд поверхні наночастинок і впливає на їхню дисперсність та стабільність. Чим вище значення негативного дзета-потенціалу, тим більш стійкою є система. Крім того, цей показник вказує на

рівномірне розподілення часток, відсутність їхнього згрупування і утворення агломератів через відштовхування між негативно зарядженими частками. [46, 47, 48].



4.4. Визначення дзета-потенціалу наночасток срібла

4.3.2.4. Визначення індексу полідисперсності

Значення індексу полідисперсності (Pdl) характеризує діапазон розподілу часток за розміром. Високе значення цього показника вказує на формування агломератів та частковий розпад наночасток.

Results

| | Size (d.n... | % Intensity: | St Dev (d.n... |
|--------------------------------|----------------------|--------------|----------------|
| Z-Average (d.nm): 171,1 | Peak 1: 137,7 | 100,0 | 32,28 |
| Pdl: 0,283 | Peak 2: 0,000 | 0,0 | 0,000 |
| Intercept: 0,926 | Peak 3: 0,000 | 0,0 | 0,000 |

Result quality Refer to quality report

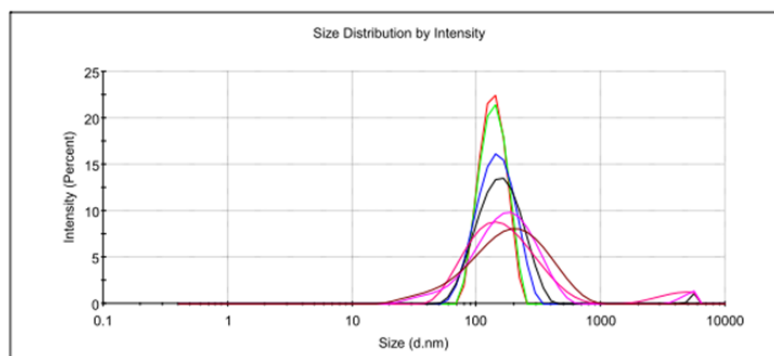


Рис. 4.5. Визначення індексу полідисперсності

4.3.2.5. Визначення гідродинамічного діаметру

Для визначення розміру наночасток срібла використовують метод гідродинамічного діаметру (HD). Гідродинамічний діаметр вимірюється за допомогою методу динамічного розсіювання світла (DLS), використовуючи

двокутовий аналізатор розмірів частинок і молекул. Виміри проводяться за сталої температури (25°C) в нейтральному середовищі.

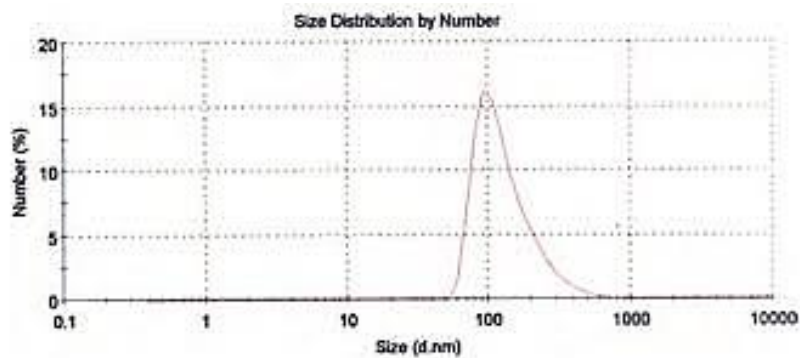


Рис. 4.6. Визначення гідродинамічного діаметру наночасток срібла

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані літератури щодо використання у медицині різних форм срібла, а також здійснено аналіз ринку України щодо наявності препаратів з різними формами срібла. Більшість препаратів відносяться до категорії гомеопатичних препаратів або дієтичних добавок.

2. Проаналізовано залежність між фізико-хімічними властивостями різних форм сріблоносних препаратів і їх біодоступністю у організмі людини. Встановлено, що органічні форми срібла мають більшу біодоступність між неорганічні форми срібла. Біодоступність наночасток срібла здебільшого залежить від розміру та форми. Так зі зменшенням розміру частинок збільшується їх біодоступність. Це пояснюється з тим, що менші частки можуть легше проникати в тканини та клітини організму.

3. Теоретично узагальнені фармакопейні та нефармакопейні методи якісного та кількісного визначення препаратів з різними формами срібла.

Отже, наші дослідження показали, що фізико-хімічні властивості срібла мають значення для біодоступності срібловмісних лікарських препаратів. Враховуючи ці фактори при розробці нових препаратів та виборі методу їх виготовлення, ми можемо досягти більшої ефективності та безпеки лікування з використанням срібловмісних засобів. Таким чином, подальші дослідження в цьому напрямку є дуже важливими для розвитку сучасної медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Савченко Д.С. Дослідження протимікробних властивостей нанокмползиту «високодисперсного кремнезему- кластерів срібла», препарату «силікс» і срібла нітрату. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. Т. 73. №4. С. 124-128.
2. Філіп. С.С. та ін. Комплексне лікування вогнепальних ран із застосуванням вакуум-терапії та препаратів техномолекулярного срібла. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2022. Т. 66. № 2. С. 34-128.
3. Salvadori M.R., Monezi T.A., Mehnert D.U. Antimicrobial Activity of Ag/Ag₂O Nanoparticles Synthesized by Dead Biomass of Yeast and their Biocompatibility with Mammalian Cell Lines. *Int. J. Res. Stud.* 2019. V. 5. № 15. P. 7-15.
4. Shu M., He F., Li Z., Zhu X., Ma Y., Zhou Z., Yang Z. Biosynthesis and Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Using Yeast Extract as Reducing and Capping Agents. *Nanoscale Research Letters*. 2020. doi: 10.1186/s11671-019-3244-z.
5. Jalal M., Ansari M.A., Alzohairy M.A., Ali S.G., Khan H.M. Biosynthesis of Silver Nanoparticles from Oropharyngeal *Candida glabrata* Isolates and Their Antimicrobial Activity against Clinical Strains of Bacteria and Fungi. *Nanomaterials*. 2018. doi: 10.3390/nano8080586.
6. ЦИТРАТ СРІБЛА - що це таке? (ОРГАНІЧНЕ СРІБЛО КОЛОЇДНЕ СРІБЛО): веб-сайт. URL: <https://fitokrasa.com.ua/ua/a262335-tsitrat-serebra-что.html>.
7. Павлій О.В. Результати лікування хворих на хронічний верхівковий періодонтит за допомогою пробіотику і нітрату срібла. *Український стоматологічний альманах*. 2013. №4. С. 32-34.
8. Нітрат срібла в медицині. Що можна робити нітратом срібла?: веб-сайт. URL: <https://klebrig.com.ua/ua/a470281-nitrat-serebra-meditsine.html>.

9. Полова Ж.М. Дослідження антимікробної активності цитратів срібла та міді з метою розробки фармацевтичних препаратів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. №1. С. 71-74.

10. Галатюк О.Є., Романишина Т.О., Лахман А.Р. Чутливість хвороботворних бактерій бджіл до зразка розчину міді і цитрату срібла. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. 2020. №97. С. 106-111.

11. Кліщова Ж. Є. Застосування іонів цитратів як альтернатива при сальмонельозі птахів. *Ветеринарна медицина*. 2017. №103. С. 339-342.

12. Rahimi G., Alizadeh F., Khodavandi A. Mycosynthesis of Silver Nanoparticles from *Candida albicans* and its Antibacterial Activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Tropical Journal of Pharmaceutical*. 2016. №15. P. 371-375.

13. Kumar D., Karthik L., Kumar G., Roa K.B. Biosynthesis of Silver nanoparticles from Marine Yeast and Their Antimicrobial Activity Against Multidrug Resistant Pathogens. *Pharmacologyonline*. 2011. №3. P. 1100-1111.

14. Niknejad F., Nabili M., Ghazvini R.D. Green synthesis of silver nanoparticles: Advantages of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model. *Curr. Med. Mycol.* 2015. №. 1. P. 17-24.

15. Moghaddam A.B., Moniri M., Azizi S., Rahim R.A., Ariff A.B. Biosynthesis of ZnO Nanoparticles by a New *Pichia kudriavzevii* Yeast Strain and Evaluation of Their Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Molecules*. 2017. №2. doi: 10.3390/molecules22060872.

16. Cunha F.A., Cunha M., Frota S.M. Biogenic synthesis of multifunctional silver nanoparticles from *Rhodotorula glutinis* and *Rhodotorula mucilaginosa*: antifungal, catalytic and cytotoxicity activities. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018. doi: 10.1007/s11274-018-2514-8.

17. Shailesh R., Waghmare S.R., Mulla M.N., Marathe S.R., Sonawane K.D. Ecofriendly production of silver nanoparticles using *Candida utilis* and its mechanistic action against pathogenic microorganisms. *Biotech*. 2015. 5: 33-38. 38

18. Бутко Я. О., Паутіна О.І. Перспективи використання нанотехнологій при розробці ранозагоювальних препаратів місцевої дії. Науково-практичні засади загально-інженерної підготовки фахівців фармації : збірник наукових праць I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 25–26 жовтня, 2018 р. / Національний фармацевтичний університет. – Харків, 2018. – С. 49–53.

19. Еуфорбіум композитум назентропфен С спрей наз. по 20 мл у розпил.: веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%83%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%B1%D0%B8%D1%83%D0%BC-%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%BF%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D1%82%D1%83%D0%BC-%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BF%D1%84%D0%B5%D0%BD-%D1%81/2349/#productCardInstructions>

20. Еуфорбіум композитум назентропфен С спрей наз. по 20 мл у розпил.: веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%83%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%B1%D0%B8%D1%83%D0%BC-%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%BF%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D1%82%D1%83%D0%BC-%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BF%D1%84%D0%B5%D0%BD-%D1%81/2349/#productCardInstructions>

22. Дермазин крем 1 % по 50 г у тубах: веб-сайт. URL: [https://tabletki.ua/uk/%D0%94%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD/15008/.](https://tabletki.ua/uk/%D0%94%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD/15008/)

23. Сульфаргин мазь 10 мг/г по 50 г у тубах: веб-сайт. URL: [https://tabletki.ua/uk/%D0%A1%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B3%D0%B8%D0%BD/4672/#productCardFeatures.](https://tabletki.ua/uk/%D0%A1%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B3%D0%B8%D0%BD/4672/#productCardFeatures)

24. Аргедин Босналек крем 1 % по 40 г у тубах: веб-сайт. URL:
<https://tabletki.ua/uk/%D0%90%D1%80%D0%B3%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%BD->

[%D0%B1%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D0%BA/5369/#productCardFeatures.](https://tabletki.ua/uk/%D0%B1%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D0%BA/5369/#productCardFeatures)

25. Біокомплекс "Цитрат срібла": веб-сайт. URL:
[https://jerelia.com/product/08401.](https://jerelia.com/product/08401)

26. Aquacel (Аквасель) Extra AG+ 10x10см - Повязка с серебром: веб-сайт. URL:
[https://medteh-ua.com/p816559939-aquacel-akvasel-extra.html?source=merchant_center&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=Perf_Max-](https://medteh-ua.com/p816559939-aquacel-akvasel-extra.html?source=merchant_center&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=Perf_Max-Turboweb&gclid=CjwKCAjws9ipBhB1EiwAccEi1PtVyTGl3vSeCYoj2LvghM83ilJHwBKuhzjfs87IVk9uTOC3Kmuw_RoCPB8QAvD_BwE)

[Turboweb&gclid=CjwKCAjws9ipBhB1EiwAccEi1PtVyTGl3vSeCYoj2LvghM83ilJHwBKuhzjfs87IVk9uTOC3Kmuw_RoCPB8QAvD_BwE.](https://medteh-ua.com/p816559939-aquacel-akvasel-extra.html?source=merchant_center&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=Perf_Max-Turboweb&gclid=CjwKCAjws9ipBhB1EiwAccEi1PtVyTGl3vSeCYoj2LvghM83ilJHwBKuhzjfs87IVk9uTOC3Kmuw_RoCPB8QAvD_BwE)

27. Пластир Алпе антибактеріальний прозорий з іонами срібла класичний розмір 76 х 19 мм 20 шт: веб-сайт. URL:
[https://apteka911.ua/ua/shop/plastir-alpe-antibakterialniy-prozoriy-z-ionami-sribla-klasichniy-rozmir-76-h-19-mm-20-sht-](https://apteka911.ua/ua/shop/plastir-alpe-antibakterialniy-prozoriy-z-ionami-sribla-klasichniy-rozmir-76-h-19-mm-20-sht-p9779?gclid=CjwKCAjws9ipBhB1EiwAccEi1ABf6peefdZJBcLa-1R1_yo9di5Qa6g0R7CNsANrsnCeN4tl5FVFTRoCtOsQAvD_BwE)

[p9779?gclid=CjwKCAjws9ipBhB1EiwAccEi1ABf6peefdZJBcLa-1R1_yo9di5Qa6g0R7CNsANrsnCeN4tl5FVFTRoCtOsQAvD_BwE.](https://apteka911.ua/ua/shop/plastir-alpe-antibakterialniy-prozoriy-z-ionami-sribla-klasichniy-rozmir-76-h-19-mm-20-sht-p9779?gclid=CjwKCAjws9ipBhB1EiwAccEi1ABf6peefdZJBcLa-1R1_yo9di5Qa6g0R7CNsANrsnCeN4tl5FVFTRoCtOsQAvD_BwE)

28. Сінумікс Аква плюс спреї назальний по 10 мл у флак.: веб-сайт. URL:

[https://tabletki.ua/uk/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D1%83%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D1%81-%D0%90%D0%BA%D0%B2%D0%B0-%D0%BF%D0%BB%D1%8E%D1%81/1035680/#productCardFeatures.](https://tabletki.ua/uk/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D1%83%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D1%81-%D0%90%D0%BA%D0%B2%D0%B0-%D0%BF%D0%BB%D1%8E%D1%81/1035680/#productCardFeatures)

29. ефлю Сільвер Ніс спреї наз. по 15 мл у флак. з помп.-розпил.: веб-сайт. URL:

[https://tabletki.ua/uk/%D0%94%D0%B5%D1%84%D0%BB%D1%8E-%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B2%D0%B5%D1%80-%D0%BD%D0%BE%D1%81/1015433/.](https://tabletki.ua/uk/%D0%94%D0%B5%D1%84%D0%BB%D1%8E-%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B2%D0%B5%D1%80-%D0%BD%D0%BE%D1%81/1015433/)

30. Нокспрей Сільвер спрей назальний по 10 мл у флак.: веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%9D%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B9-%D0%A1%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B2%D0%B5%D1%80/1035218/>.

31. Аргенвіт засіб для дезінфекції на основі колоїдного розчину наночастинок срібла: веб-сайт. URL: <https://www.kin.kiev.ua/ua/prep/dezinfektanty/argenvit-sredstvo-dla-dezinfekcii/>.

32. Вагі Фреш гель вагінальний з наночастинками срібла по 40 г у тубах: веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%92%D0%B0%D0%B3%D0%B8-%D0%A4%D1%80%D0%B5%D1%88/1025245/>.

33. Нітрат срібла(I): веб-сайт. URL: <https://chemiday.com/uk/encyclopedia/agno3>.

34. Цитрат срібла(I): веб-сайт. URL: <https://chemiday.com/uk/encyclopedia/ag3cbh5o7>.

35. Синтез та оцінка композитного матеріалу з наночастинками: звіт по НДР. 2021. 36 с.

36. МУКОЗА КОМПОЗИТУМ: веб-сайт. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=26405>.

37. Полова Ж.М, Долайчук О.П., Саханда І.В. Вивчення токсикологічних властивостей цитрату срібла як активного фармацевтичного інгредієнта. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. №24. С. 290-295.

38. Ванько Р.С., Конечна Р.Т. Наносрібло у доставці лікарських речовин. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині : матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (17 квітня 2020 р., м. Харків)*. 2020 С. 17-18.

39. Galandakova A., Frankova J., Ambrožova N., Habartova K., Pivodova V., Zalešak B., Šafařova K., Smekalova M., Ulrichova J. Effects of silver nanoparticles on human dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Hum. Exp. Toxicol.* 2016. № 35. P. 946–957.

40. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.

41. Лабораторна робота: Оксигеновмісні органічні сполуки: веб-сайт. URL:<https://de.khnu.km.ua/labrun.aspx?a=194&b=4&c=102#:~:text=%D0%AF%D0%BA%D1%96%D1%81%D0%BD%D0%BE%D1%8E%20%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%94%D1%8E%20%D0%BD%D0%B0%20%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%B4%D0%B5%D0%B3%D1%96%D0%B4%D0%B8%20%D1%94,%D1%81%D1%82%D1%96%D0%BD%D0%BA%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%B8%20%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%BA%D0%B8%D0%BC%20%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D1%81%D0%BA%D1%83%D1%87%D0%B8%D0%BC%20%D1%88%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%BC>

42. Бельтюкова С.В., Малинка О.В., Лівенцова О.О. Визначення цитрат-іонів у лікарських засобах із використанням молекулярної люмінесценції рутину в комплексі з ітрієм (III). *Фармацевтичний журнал*, 2019, № 5. С. 86–91.

43. Біуретова реакція білків: веб-сайт. URL: <https://sites.google.com/view/allhemi/%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D1%96%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BA%D0%B0/%D0%B2%D1%96%D0%B4%D0%B5%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8-%D0%B7-%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%97-%D1%85%D1%96%D0%BC%D1%96%D1%97/094-%D0%B1%D1%96%D1%83%D1%80%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F-%D0%B1%D1%96%D0%BB%D0%BA%D1%96%D0%B2>

44. Badhusha M.S.M., Mohideen M. Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using *Saccharomyces Cerevisiae* with Different pH and Study of Antimicrobial

Activity against Bacterial Pathogens. *Chemical Science Transactions*. 2016. №5. P. 906-911.

45. Soliman H., Elsayed A., Dyaa A. Antimicrobial activity of silver nanoparticles biosynthesised by *Rhodotorula* sp. strain ATL72. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2018. №5. P. 228-233.

46. Kthiri A., Hamimed S., Othmani A., Landoulsi A., O'Sullivan S., Sheehan D. Novel static magnetic field effects on green chemistry biosynthesis of silver nanoparticles in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci Rep*. 2021. №11. doi: 10.1038/s41598-021-99487-3.

47. Leo B.F., Chen S., Kyo Y., Herpoldt K., Terrill N.J., Dunlop I.E., McPhail D.S., Shaffer M.S., Schwander S., Gow A., Zhang J., Chung K.F., Tetley T.D., Porter A.E., Ryan M.P. The stability of silver nanoparticles in a model of pulmonary surfactant. *Environ Sci Technol*. 2013, №47. P. 11232-11240, doi: 10.1021/es403377p.

48. Win T.T., Khan S., Fu P. Fungus- (*Alternaria* sp.) mediated silver nanoparticles synthesis, characterization, and screening of antifungal activity against some phytopathogens. *J. Nanotechnol*. 2020, 8828878. doi: 10.1155/2020/8828878.



KyivLvivPharma-2023

CERTIFICATE

THIS IS TO CERTIFY THAT

Konstantin Yaroshynskyi


PARTICIPATED IN THE VI INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL
CONFERENCE

**"KYIVLVIVPHARMA-2023. PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY AND PHARMACOLOGY IN
ENSURING ACTIVE LONGEVITY"**


DURATION - 30 HOURS (1 ECTS CREDIT)

Held in Kyiv-Lviv, Ukraine, November 16-18, 2023

Kyiv-Lviv
November 16-18, 2023
UA №0130


Vladyslav STRASHNYI

*Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Co-chair
of the Organizing Committee of
conference*


Volodymyr BESSARABOV

*Dr. Sci. (Engin.), Professor,
Responsible secretary of
conference*

ХАРАКТЕРИСТИКА БІОДОСТУПНОСТІ СРІБЛОВМІСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Ярошинський К.В., Костирко О.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, м Київ, Україна, e-mail: o.kostyrko@nmu.ua

Срібло здавна використовується в медицині, а у наш час цей метал знову набуває популярності завдяки своїм антибактеріальним, антифунгальним та антивірусним властивостям і можливості використання в лікуванні широкого спектру захворювань.

З виникненням антибіотиків і сульфаніламідів інтерес до срібла як лікарського засобу трохи зменшився. Проте зростаюча кількість випадків алергічних ускладнень, фармакотоксичних ефектів, розвиток імунодепресивних станів, дисбактеріозу та грибкових інфекцій після тривалого застосування хіміотерапії, а також появи антибіотикостійких мікроорганізмів, сприяли відновленню інтересу до дослідження і розробки нових антимікробних засобів, включаючи наноматеріали, зокрема ті, що містять срібло [4].

SUMMARY

Yaroshynskyi Kostiantyn

Topic: «Characterization of the physical and chemical properties of silver in silver-containing medicines and their bioavailability»

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Kostyrko Olena

Keywords: silver, nanoparticles, bioavailability, physical and chemical characteristics

Introduction. Silver has long been used in medicine, and recently this metal is gaining popularity again due to its antimicrobial properties and the possibility of using it for medicinal purposes.

Silver is included in many medical preparations in the form of salts, nanoparticles, ammonia-containing complexes and other forms.

Materials and methods. A review of literary sources was carried out in order to analyze the physicochemical characteristics of silver-containing active pharmaceutical ingredients and study their bioavailability.

Results. Literature data on the use of different forms of silver in medicine were analyzed, as well as an analysis of the Ukrainian market regarding the availability of drugs with different forms of silver. Most of the drugs belong to the category of homeopathic drugs or dietary supplements.

The relationship between the physicochemical properties of different forms of silver-bearing drugs and their bioavailability in the human body was analyzed. It has been established that organic forms of silver have greater bioavailability than inorganic forms of silver. The bioavailability of silver nanoparticles is largely dependent on size and shape. Thus, as the particle size decreases, their bioavailability increases. This is because smaller particles can more easily penetrate the body's tissues and cells.

Theoretically generalized pharmacopoeial and non-pharmacopoeial methods of qualitative and quantitative determination of drugs with different forms of silver.

Conclusions. So, our research has shown that the physicochemical properties of silver are important for the bioavailability of silver-containing drugs. Considering these factors when developing new drugs and choosing the method of their production, we can achieve greater efficiency and safety of treatment using silver-containing products. Thus, further research in this direction is very important for the development of modern medicine.