

Костенко А. О., магістр, Протченко А. В., магістр, Патлун Д. В., д.філ.

Київський національний університет технологій та дизайну

ПОЛІМЕРНІ МАТЕРІАЛИ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НАПОВНЕНІ НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА

Анотація. В роботі пропонується спосіб одержання полімерних плівок натрієвої солі карбоксиметилцелюлози наповнених різною кількістю наночастинок срібла. Досліджено їх фізико-хімічні характеристики та антибактеріальна властивості на штамах *Staphylococcus epidermidis*. Представлений полімерний матеріал може бути використаний у якості з головних інгредієнту адгезивно-поглинаючих систем при лікуванні проблемних ран, видалення ранового вмісту, ексудатів, потовиділень та в інших сферах медичного призначення.

Ключові слова: полімери, полімерні матеріали медичного призначення, наноматеріали, срібло, наночастинок срібла.

Kostenko A. O., Protchenko A. V., Patlun D. V.

Kyiv National University of Technologies and Design

MEDICAL POLYMER MATERIALS EMBEDDED WITH SILVER NANOPARTICLES

Abstract. In this paper, we proposes a method for obtaining polymer films of sodium carboxymethylcellulose salt filled with different amounts of silver nanoparticles. We studied its physicochemical characteristics and antibacterial properties on *Staphylococcus epidermidis* strains. The presented polymer material can be used as the main ingredient of adhesive-absorbing systems in the treatment of problem wounds, removal of wound contents, exudates, sweat and in other areas of medical use.

Keywords: polymers, medical polymer materials, nanomaterial, silver, silver nanoparticles.

Вступ. Одним із перспективних напрямків в області створення нових хіміко-фармацевтичних препаратів є розробка лікарських форм біорозкладних полімерних плівок, що містять наночастинок срібла. Такі плівки володіють пролонгованими лікувальними і бактерицидними властивостями [1]. Бактерицидні властивості срібла і його похідні добре відомі з глибокої давнини і до цих пір використовуються в медичній практиці в ряді захворювань. У той час з'явилися останні повідомлення про наявність кореляційної залежності бактерицидних властивостей срібла від розміру його частинок. При цьому було показано, що зі зменшенням розміру наночастинок срібла відбувається кратне збільшення їх бактерицидної активності [2]. Однією з найважливіших проблем є синтез досить стабільних наночастинок срібла заданої форми та розміру, які протягом тривалого часу зберігають високу хімічну та біологічну активність [3]. Наночастинок срібла пригнічують діяльність ферменту, що забезпечує кисневий обмін у найпростіших мікроорганізмів хвороботворних бактерій, вірусів та грибків (близько 700 видів патогенної флори та фауни) [4].

Перехід від іонної форми Ag^+ до металевих нанокластерів дозволяє знизити його токсичність до клітин вищих організмів, не пригнічуючи антимікробну активність щодо патогенної мікрофлори. Наночастинок срібла, особливо в тих випадках, коли вони стабілізовані, мають більшу стійкість і можуть діяти тривалий час [5]. Як стабілізатор наночастинок срібла представляє великий інтерес використання водорозчинного плівкоутворювального, біорозкладного полімеру натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (Na-KMЦ), що широко використовується у виробництві оральних фармацевтичних препаратів і препаратів для зовнішнього застосування, в першу чергу для підвищення

в'язкості мазей, паст як гідрогелева основа, а також препаратів. Na-КМЦ використовується також як зв'язуюча та розпушуюча речовина у виробництві таблеток. Na-КМЦ – один з головних інгредієнтів адгезивно-поглинаючих систем при лікуванні проблемних ран, видалення ранового вмісту, ексудатів, потовиділень, а також для модифікації кінетики вивільнення діючих речовин систем, що контактують зі слизовими оболонками [6].

Постановка завдання. Отримати та дослідити антибактеріальні властивості Na-КМЦ плівок, наповнених наночастинками срібла.

Результати досліджень. У якості полімерної матриці використовували зразки Na-КМЦ чистотою 99,0% зі ступенем заміщення (СЗ) 0.85 та ступенем полімеризації (СП) 610. Для наповнення матриці наночастками використовували водні дисперсії срібла в концентрації 150 мг/л (рН – 7) з розміром наночастинок 10 – 50 нм. Наночастинки були отримані методом плазмохімічного відновлення (плазмовий розряд анодного типу) з розчину AgNO_3 чистотою 99,7%. Для формування плівок готували 2% розчин Na-КМЦ з додаванням визначеної кількості дисперсії наночастинок Ag. Суміш перемішували з використанням ультразвукового диспергатора УЗДН-А1200Т. В'язкість розчинів контролювали цифровим віскозиметром Fungilab. Отримання плівок виконували методом ракульного нанесення на тефлонову поверхню з зазором аплікатора 100 мкм використовуючи прилад Dr. Blade [7]. Отримані сушили у термостаті при температурі 40 °С протягом 24 годин.

Розчинність і ступінь чистоти є найважливішими фізико-хімічними характеристиками Na-КМЦ, які визначають можливість їх застосування в деяких продуктах. Таким чином після серії попередніх досліджень було враховано, що для використання у медичних засобах необхідно обирати зразки полімеру з найбільшими ступенями заміщення (СЗ) та ступенями полімеризації (СП). Також важливою характеристикою, що суттєво впливає на якість отриманих плівок, є в'язкість полімерного розчину. Результати дослідження в'язкості композицій з різним вмістом наночастинок срібла представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Відносна в'язкість композицій Na-КМЦ – наночастинки срібла

Вміст Ag, %	Відносна в'язкість, Па·с	Розчинність у воді, %
-	1,894	99,0
1	1,912	92,0
2	2,732	64,7
3	гідрогель	19,0

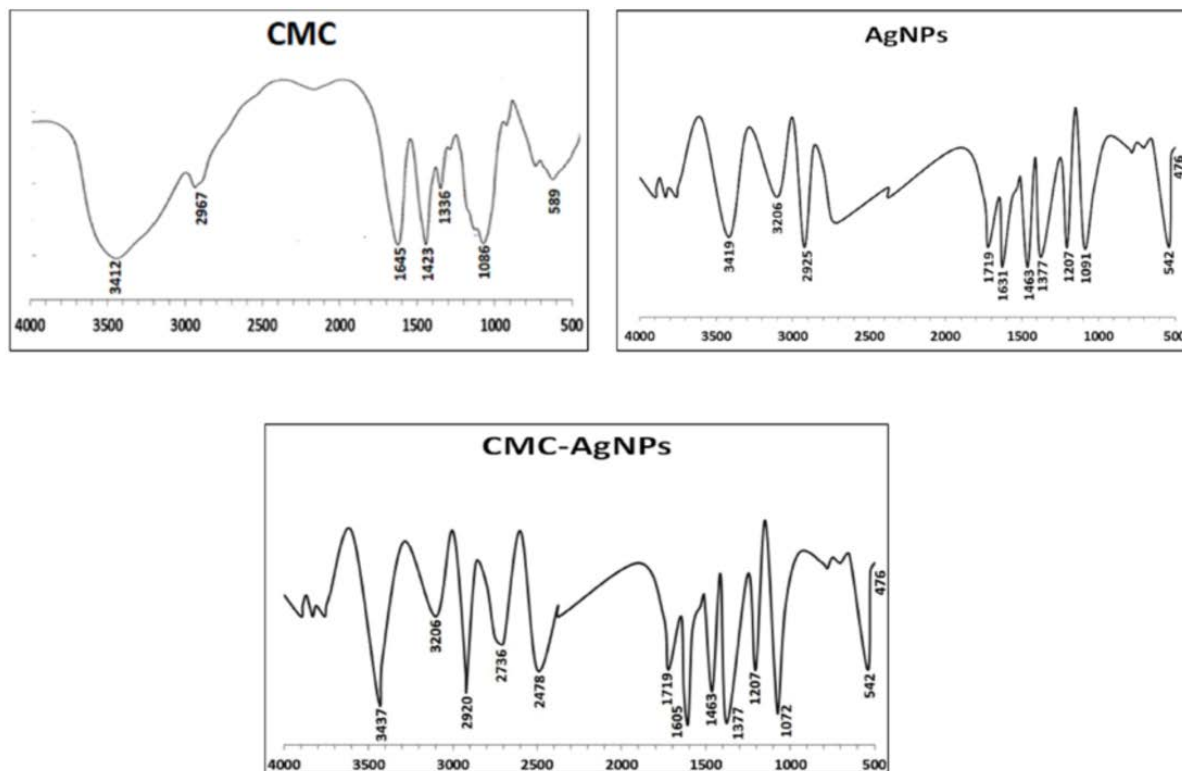
Джерело: побудовано авторами.

З отриманих даних видно, що підвищення вмісту срібла в композиції суттєво підвищує її в'язкість, а також зменшує розчинність у воді. А при концентрації срібла в 3 мас. % спостерігаємо утворення гідрогелю – гетерогенної системи нерозчинного полімеру та водної суспензії полімеру. Таким чином, в залежності від потреб виробництва можна корегувати реологічні властивості полімерного матеріалу вмістом наночастинок. Утворення гідрогелю при збільшенні вмісту срібла пояснюється частковим заміщенням сріблом йонів натрію в молекулах Na-КМЦ. З літературних даних відомо, що Ag-КМЦ погано розчиняється у воді [8].

Для визначення наявності певних функціональних груп у матеріалі використовували метод інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії. ІЧ спектри отримували за допомогою ІЧ-Фур'є спектрофотометру Shimadzu IRAffinity-1S, робочий діапазон якого знаходиться в межах (400 см^{-1} – 4000 см^{-1}). У роботі був використаний найпоширеніший

спосіб підготовки зразків для інфрачервоної спектроскопії, а саме, пресування зразка полімеру в таблетку з КВг.

На рис. 1 зображені спектри для вихідних зразків полімеру, дисперсії наночастинок та їх суміші з вмістом наночастинок 2%. На спектрі вихідних зразків карбоксиметилцелюзи та дисперсії наночастинок спостерігаються чіткі піки, що характеризують наявність функціональних груп присутніх в цих речовинах. Спектри суміші представляються собою більш складну картину, що частково суміщає як характерні піки полімеру, так і піки, що присутні на зразках дисперсії наночастинок срібла.



Джерело: побудовано авторами.

Рис. 1. Інфрачервоні спектри зразка полімеру (CMC), дисперсії наночастинок срібла (AgNPs) та їх суміші

Для дослідження бактеріальної активності гідрогелів використовували патогенні мікроорганізми *Staphylococcus epidermidis*. До пробірок із поживним середовищем вихідний зразок плівки Na-КМЦ та плівки з концентрацією дисперсії наночастинок Ag 1%, 2% та 3%. У якості контрольного зразку використовували 10% розчин AgNO_3 у цьому ж середовищі. Протягом шести годин у кожену пробірку додавали тестову культуру з кінцевою концентрацією 150 клітин/мл. Зразки інкубували при 35°C протягом 48 годин [9]. Біологічну активність наночастинок срібла, утворених у плівках Na-КМЦ, досліджували на штамах *Staphylococcus epidermidis*. Мікробіологічні дослідження вищевказаних зразків проводили за методикою [10]. Результати дослідження представлені в таблиці 2. У якості характеристики, за якою визначали антибактеріальну властивості матеріалів, використовували колоній формувальну одиницю (КФО) до мл розчину.

Отримані дані показують, що вихідний зразок 2% Na-КМЦ та контрольний зразок 10% AgNO_3 не мають антимікробної її. В той же час при введенні вже 1 мас. % срібла спостерігаємо збільшення мікробної активності в 5 разів, а при підвищенні до 2 та 3 мас. % – в 10 та 20 разів відповідно.

Таблиця 2

**Мікробіологічні дослідження плівок Na-КМЦ
з різним вмістом наночастинок срібла**

Зразок	Мікробна активність, КФО/мл
2% Na-КМЦ	1417
2% Na-КМЦ + 1% Ag	221
2% Na-КМЦ + 2% Ag	113
2% Na-КМЦ + 3% Ag	27
10% AgNO ₃	627

Джерело: побудовано авторами

Відносно висока антимікробна активність наночастинок срібла в порівнянні з іонами срібла може бути викликана:

- Нездатністю наночастинок срібла створювати хімічні зв'язки з функціональними групами на поверхні клітин *Staphylococcus epidermidis*, і, ймовірно, їх здатністю проникати в ядро клітин і пригнічують їх ріст і активність [11].

- Зменшення розмірів наночастинок срібла призводить до збільшення загальної площі поверхні та прискорення здатності їх контакту та проникнення в ядра клітин використаного штаму.

Бактерицидні металополімерні гідрогелі для лікування опіків і ран повинні відповідати наступним вимогам:

- повинні бути виготовлені з нетоксичних полімерів, які мають пролонговану дію, гарну ізолюючу та антимікробну дію, достатню повітро- і паропроникність, здатність запобігати ураження. рани і опіки від випаровування рідини; гідрогелі повинні бути прозорими, щоб контролювати процес загоєння ран без видалення покривного засобу.

- гідрогелі повинні герметично покривати ранову або опікову поверхню для захисту від скупчення ексудату; гідрогелі повинні легко зніматися з поверхні рани, безболісно промиватися водою і містити тиксотропну речовину, що запобігає висиханню; гідрогелі повинні бути біорозкладними, час повного розсмоктування має бути одночасним з часом загоєння рани; вони повинні мати обмежену абсорбційну здатність, не змінюючи структуру, і сприяти утворенню нового епітелію [11].

Висновки. Таким чином, в результаті дослідження було методом ракульного нанесення було отримані полімерні композиції Na-КМЦ та дисперсії наночастинок срібла з різним складом. Досліджено їх в'язкість та відсоток розчинної у воді фази. Показано, що збільшення вмісту наночастинок до 3 мас. % призводить до утворення гетерофазної системи – гідрогелю. Досліджені антибактеріальні властивості одержаних зразків на штаммах *Staphylococcus epidermidis*. Показано, що введення навіть 1 мас. % наночастинок срібла призводить до появи антибактеріального ефекту, а збільшення вмісту до 3% – суттєво його підвищує. Отже, отриманий полімерний матеріал може активно використовуватися як інгредієнт адгезивно-поглинаючих систем при лікуванні проблемних ран, видалення ранового вмісту, ексудатів, потовиділень, а також для модифікації кінетики вивільнення діючих речовин систем, що контактують зі слизовими оболонками.

Список використаної літератури

1. Ergashovich, Y. K., Abdukhalilovich, A. A., Sharaphovna, R. S. (2018). Bactericidal Hydrogel Based on Sodium-Carboxymethylcellulose Contained Silver Nanoparticles: Obtaining and Properties. *Open Journal of Polymer Chemistry*, 08 (04): 57–69. DOI: <https://doi.org/10.4236/ojpcchem.2018.84006>.
2. Arif, M., Rauf, A., Akhter, T. (2024). A review on Ag nanoparticles fabricated in microgels. *RSC Advances*, 14 (27): 19381–19399. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4ra02467b>.
3. Chen, D., Xi, T., Bai, J. (2007). Biological effects induced by nanosilver particles: in vivo study. *Biomedical Materials*, 2 (3): S126–S128. DOI: <https://doi.org/10.1088/1748-6041/2/3/s08>.

4. Shahverdi, A. R., Fakhimi, A., Shahverdi, H. R., Minaian, S. (2007). Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine Nanotechnology Biology and Medicine*, 3 (2): 168–171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2007.02.001>.
5. Courrol, L. C., De Oliveira Silva, F. R., Gomes, L. (2007). A simple method to synthesize silver nanoparticles by photo-reduction. *Colloids and Surfaces a Physicochemical and Engineering Aspects*, 305 (1–3): 54–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2007.04.052>.
6. Chang, C., Duan, B., Cai, J., Zhang, L. (2009). Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery. *European Polymer Journal*, 46 (1): 92–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2009.04.033>.
7. Erjaee, H., Rajaian, H., Nazifi, S. (2017). Synthesis and characterization of novel silver nanoparticles using *Chamaemelum nobile* extract for antibacterial application. *Advances in Natural Sciences Nanoscience and Nanotechnology*, 8 (2), 025004. DOI: <https://doi.org/10.1088/2043-6254/aa690b>.
8. Tomšič, B., Simončič, B., Orel, B., Žerjav, M., Schroers, H., Simončič, A., Samardžija, Z. (2008). Antimicrobial activity of AgCl embedded in a silica matrix on cotton fabric. *Carbohydrate Polymers*, 75 (4): 618–626. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.09.013>.
9. He, Y., Li, H., Fei, X., Peng, L. (2020). Carboxymethyl cellulose/cellulose nanocrystals immobilized silver nanoparticles as an effective coating to improve barrier and antibacterial properties of paper for food packaging applications. *Carbohydrate Polymers*, 252, 117156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117156>.
10. Ly, M.-T., Dang-Bao, T., Nguyen, M.-T. K., Lam, H.-H., Tran, T.-K.-A., Phan, H.-P. (2024). Exploring a surface-capping role of carboxymethyl cellulose for the synthesis of silver nanoparticles via the induction period in a catalytic hydrogenation. *Journal of Molecular Structure*, 1309, 138274. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138274>.
11. Meenakshi, S., Devi, S., Pandian, K., Chitra, K., Tharmaraj, P. (2019). Aniline-mediated synthesis of carboxymethyl cellulose protected silver nanoparticles modified electrode for the differential pulse anodic stripping voltammetry detection of mercury at trace level. *Ionics*, 25 (7): 3431–3441. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11581-019-02858-0>.
12. Basuny, M., Ali, I. O., El-Gawad, A. A., Bakr, M. F., Salama, T. M. (2015). A fast green synthesis of Ag nanoparticles in carboxymethyl cellulose (CMC) through UV irradiation technique for antibacterial applications. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 75 (3): 530–540. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10971-015-3723-3>.