МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЧАН ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА

УДК: 549.731.1:620.3:669.056.9:669.228:628.763:53.082.5:615.454.1:615.832.9

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАГНІТОКЕРОВАНОГО НАНОКОМПОЗИТУ $Ag@Fe_3O_4$

Спеціальність 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі неорганічної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ЛЕВІТІН ЄВГЕН ЯКОВИЧ
Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри неорганічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
СВЄЧНІКОВА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА
Національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди, завідувач кафедри хімії

кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник
НАЗАРОВА ОЛЕНА СЕРГІЇВНА
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків, Державна служба України з лікарських засобів, завідувач лабораторії аналізу якості і стандартизації лікарських препаратів

Захист відбудеться «3» липня 2017 року о 10^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «1» червня 2017 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор В.А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Помітне збільшення числа експериментальних досліджень магнітокерованих наносистем за останні 10 – 15 років обумовлене, насамперед, потенційними можливостями їх практичного застосування. Цикл таких досліджень складається з методів одержання нанорозмірних часток, встановлення та вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих наноструктур та окремих наночастинок (НЧ), маніпулювання нанооб'єктами та управління їх переміщеннями дією зовнішнього магнітного поля (ЗМП) та формування магнітоконтрольованих композитів.

Для одержання НЧ магнетиту (НЧМ) з новими властивостями, їх поверхню модифікують органічними або неорганічними матеріалами одержуючи нанокомпозити типу «ядро-оболонка». Значну увагу привертають магнітокеровані композитні НЧ типу «ядро-оболонка» – $Ag@Fe_3O_4$, частково вкриті сріблом, що передбачає як появу бактерицидних та бактеріостатичних властивостей так і уникнення введення стабілізатора, що є перспективним для подальшого їх використання у фармації та медицині. Вибір срібла, як модифікуючого агента, пояснюється його здатністю в певних дозах сприяти регенерації пошкоджених тканин, знищенню старих та ракових клітин, нормалізації стану при запальних процесах; викликати загибель бактерій, вірусів, грибів тощо, що зумовлює його перевагу над багатьма сучасними хіміотерапевтичними засобами. Окрім того, використання наночасток срібла (НЧС) певних розмірів та форми дозволяє використовувати значно меншу дозу антибіотика та негативно впливати на життєздатність патогенів. Встановлено, що біоцидний ефект іонів Ag^+ суттєво менший, ніж дія НЧС.

Спосіб одержання магнітокерованих наносистем типу «ядро-оболонка» відіграє ключову роль у визначенні морфології, розмірів і форми функціоналізованих НЧМ, встановленні їх фізико-хімічних властивостей та збереженні магнітокерованості багатофункціональної системи. Проте, на даному етапі відомі методи модифікації магнетиту сріблом є надскладними, оскільки поряд з малими розмірами НЧ, необхідно одержати значну питому поверхню та, за рахунок нанесеної оболонки, не втратити магнітокерованість композиту. З метою одержання композиту $Ag@Fe_3O_4$ перспективною та актуальною є розробка ефективного способу синтезу НЧМ з острівковим срібним покриттям, встановлення оптимального співвідношення компонентів цієї системи, розробка способів ідентифікації компонентів цільового продукту для подальшого застосування у медицині та фармації.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських препаратів синтетичного походження», номер держреєстрації 0103U000475, термін дії 2003 – 2013 рр., «Нанотехнологічні аспекти використання магнітних рідин у фармації та медицині», номер держреєстрації 0114U000960, термін дії 2014 – 2019 рр.), та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

Тема дисертаційної роботи затверджена за засіданні Вченої ради (протокол № 9 від 29.04.2011 р.) та відкоригована тема затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол №4 від 21.12.2015 р.).

Мета і завдання досліджень. *Мета* роботи – розробка оптимального способу синтезу магнітокерованого нанокомпозиту типу «ядро-оболонка» $Ag@Fe_3O_4$ з

острівковим срібним покриттям, вивчення його фізико-хімічних та біологічних властивостей і створення на його основі м'яких лікарських форм для використання у дерматології.

Для досягнення зазначеної мети, необхідно було вирішити такі *завдання*:

– провести аналіз джерел літератури з питань модифікації поверхні НЧМ, одержання магнітокерованих наноструктур типу «ядро-оболонка» та використання їх у біофармацевтичній та медичній галузях;
– встановити оптимальне співвідношення компонентів системи «магнетит – срібло» для одержання острівкового покриття та розробити препаративну методику синтезу нанокомпозиту типу «ядро-оболонка» $Ag@Fe_3O_4$, у якому поверхня магнетиту модифікована сріблом;
– розробити методику визначення кількісного складу синтезованих зразків $Ag@Fe_3O_4$ та провести статистичну обробку даних;
– вивчити фізико-хімічні, оптичні та магнітні властивості синтезованих зразків $Ag@Fe_3O_4$;
– дослідити протимікробну активність НЧ одержаних зразків в умовах *in vitro* відносно референс-штамів мікроорганізмів *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Candida albicans, Bacillus subtilis;*
– за результатами проведених досліджень обрати найбільш перспективний зразок магнітокерованого нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$;
– на основі одержаного композиту $Ag@Fe_3O_4$ розробити магнітокеровані лікарські форми та запропонувати спосіб їх використання у лікуванні новоутворень шкіри.

Об'єкт дослідження – синтез магнітокерованого нанокомпозиту типу «ядро-оболонка» $Ag@Fe_3O_4$, з острівковим срібним покриттям, його фізико-хімічні та медико-біологічні властивості.

Предмет дослідження – методи синтезу та дослідження фізико-хімічних і біологічних властивостей модифікованого магнітокерованого нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$ типу «ядро-оболонка», розробка способу кількісного визначення та створення магнітокерованої лікарської форми.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань використовували фізичні, хімічні, фізико-хімічні, мікробіологічні та математичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено раціональний спосіб однореакторного синтезу магнітокерованих наночастинок $Ag@Fe_3O_4$ зі сферичним ядром Fe_3O_4 та срібною острівковою оболонкою, який дозволяє одержати модифіковані частки необхідного розміру (пат. України № 111106). Запропонований спосіб одержання нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$ забезпечує більш точне керування процесом синтезу та його простоту, можливість одержувати НЧ заданих розмірів з високими магнітними характеристиками за відтворюваності результатів.

Вперше одержані та теоретично обґрунтовані систематичні дані про вплив умов синтезу на структуру НЧ $Ag@Fe_3O_4$ та тип функціоналізації поверхні наносріблом. Вивчено вплив оболонки на фізико-хімічні, біофармацевтичні та магнітні властивості ядра та композиту в цілому, визначено оптимальне співвідношення компонентів та температурний режим для одержання суперпарамагнітних НЧ $Ag@Fe_3O_4$. Проведено дослідження поверхні НЧ $Ag@Fe_3O_4$ методами рентгенофазового аналізу (РФА) та

скануючої електронної мікроскопії (SEM), встановлено, що у даному композиті срібло міститься на поверхні магнітних НЧ у вигляді острівкового шару.

Вперше проведено дослідження $Ag@Fe_3O_4$ оптичними методами – для використання у поверхневому плазмонному резонансі (ППР), з метою подальшої модифікації острівків та їх ідентифікації. За результатами досліджень встановлено тип та стан покриття, форму точкових НЧС, їх організацію (наноструктуру).

Запропоновано простий та надійний спосіб кількісного визначення складу компонентів нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$, що дає можливість проводити визначення арґентуму та феруму в одному зразку без додавання індикатора та додаткового відбирання аліквот для ідентифікації кожного компонента зразка (пат. України №105619).

Запропоновано мазеву композицію та мазь на основі одержаного композиту $Ag@Fe_3O_4$. Розроблено новий спосіб видалення та лікування новоутворень шкіри з використанням створених мазевої композиції та мазі зі срібловмісним магнетитовим носієм. Спосіб дозволяє здійснювати кріовплив за одну маніпуляцію, швидко та ефективно проводити локальне заморожування на достатню глибину і повністю видаляти некротизований фрагмент та ексудат (пат. України №109744).

Формування композиційних структур $Ag@Fe_3O_4$ типу «ядро-оболонка», дозволяє поєднувати магнітні властивості ядра з бактерицидними та бактеріостатичними та теплопровідними властивостями оболонки, що є перспективним для подальшого їх використання у фармації та медицині.

Практичне значення одержаних результатів. На основі одержаних експериментальних результатів запропоновано новий оригінальний спосіб синтезу функціонального магнітокерованого нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$ типу «ядро-оболонка», показано залежність розмірів одержаних НЧ та типу покриття від мольного співвідношення компонентів системи. Оптимізовано склад композиту $Ag@Fe_3O_4$ для подальшого створення на його основі магнітокерованих лікарських засобів.

Розроблено спосіб кількісного визначення компонентів композиту $Ag@Fe_3O_4$, що дає можливість проводити визначення арґентуму та феруму в одному зразку без використання індикатора.

Досліджено протимікробну активність НЧМ, вкритих срібною острівковою оболонкою, виявлено помірний протимікробний ефект відносно референс-штамів мікроорганізмів.

На основі одержаного композиту $Ag@Fe_3O_4$ запропоновано мазеву композицію для вдосконалення способу видалення новоутворень шкіри та мазь для їх лікування.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідний процес кафедр вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю: фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»; токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету; загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, узагальнено дані джерел літератури щодо методів синтезу та нанесення покриттів різного складу на магнетит. Обґрунтовано вибір матеріалу покриття та тип його нанесення. Визначено мету та завдання досліджень. Виконано експериментальну частину роботи щодо синтезу магнітокерованого нанокомпозиту

$Ag@Fe_3O_4$ з нанесенням острівкового покриття. Обґрунтовано результати досліджень експериментальних моделей, встановлено співвідношення компонентів системи і розроблено спосіб їх кількісного визначення. Проведено статистичну обробку одержаних даних. Узагальнено результати фізико-хімічних та біологічних досліджень, сформульовано висновки дисертації.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Є.Я. Левітін, А.М. Біловол, І.О. Ведерникова, М.Г. Кокодій, О.С. Криськів, К.І. Проскуріна, І.Д. Рой, М.І. Скорик, В.М. Тіманюк,) указано за текстом дисертації, а також в авторефераті, у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень та положення, що наведені у дисертаційній роботі обговорені на: Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій (Харків, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (Одеса, 2015); Науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, Узбекистан, 2015); II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); XXIII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016); IV International scientific conference of young researchers (Баку, Азербайджан, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, у тому числі 7 статей із них 5 – у наукових фахових виданнях (4 – в іноземних виданнях), 9 тез доповідей, одержано 3 патенти України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), обґрунтування загальної методології досліджень, об'єктів та методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3 – 5), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 121 сторінка. Робота ілюстрована 22 таблицями, 24 рисунками та додатками. Бібліографія містить 249 джерел літератури, з них 136 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Синтез, фізико-хімічні та медико-біологічні властивості магнітокерованих наносистем з модифікованою поверхнею (огляд літератури). Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо сучасних методів одержання магнітокерованих нанокомпозитів типу «ядро-оболонка», їх фізико-хімічних та медико-біологічних властивостей.

Розділ 2. Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти та методи досліджень. Описані методи виконання поставлених завдань з використанням комплексу сучасних фізичних, хімічних, фізико-хімічних та мікробіологічних методів досліджень.

Розділ 3. Синтез та встановлення складу магнітного нанокомпозиту медичного призначення $Ag@Fe_3O_4$ типу «ядро-оболонка». Модифікація магнетиту сріблом з

утворенням НЧ структурного типу «ядро-оболонка», надає системі поряд з магнітокерованістю бактерицидні та бактеріостатичні властивості. Оскільки срібло не має магнітних властивостей, а суцільний шар покриття не дає можливості одержати високонамагнічений зразок, то створення композиту $Ag@Fe_3O_4$, в якому ядро (магнетит) вкритий острівковою срібною оболонкою, відкриває нові можливості композиту – виявляти антитимікробну активність за мінімального вмісту срібла, зберігати магнітні властивості та мати високу теплопровідність цільового продукту.

Нами розроблено раціональний *«one-pot»* спосіб одержання нанокомпозиту зі сферичним ядром Fe_3O_4 та срібною острівковою оболонкою – $Ag@Fe_3O_4$, який виконується однореакторно, забезпечує більш точне керування синтезом та його простоту, уникнення стадій нанесення з'єднувачів та стабілізації зразка (роль стабілізатора виконує срібне покриття), дає можливість одержувати НЧ заданих розмірів з високими магнітними характеристиками.

Для розробки ефективного методу синтезу проведено комплекс досліджень, на підставі яких визначено основні параметри одержаного нанокомпозиту. Оптимізація ключових моментів передбачає одержання цільового продукту із заздалегідь обраними якісними характеристиками: середній розмір НЧ не перевищує 30 нм, модифікація поверхні сріблом має характер острівків, товщина шару модифікатора – 0,5 – 2 нм, площа острівків – не більше 40% від загальної площі поверхні НЧ.

Синтез проводили 2 способами: за першим способом у реакційну суміш із заздалегідь підготовленими НЧМ певного розміру, вносили відновник та арґентум нітрат. За другим способом готували розчини солей Fe (II) та Fe (III) змішували та вводили розраховану кількість амоніаку, не завершуючи стадію повного формування НЧМ, вносили відновник та арґентум нітрат.

За першим способом одержання композиту $Ag@Fe_3O_4$, без додаткового внесення з'єднувачів, вкрити поверхню магнетиту сріблом практично не вдалося. Майже 70% срібла перебувало у вигляді вкраплень. Таким способом можна рекомендувати одержувати суміші НЧ Fe_3O_4 та Ag.

Синтез за способом 2 дав бажані результати: одержано 5 зразків $Ag@Fe_3O_4$ у мольному співвідношенні Fe_3O_4 : Ag 1 : 2; 1 : 1; 1 : 0,5; 1 : 0,25; 1 : 0,125 (зразки №№ 1, 2, 3, 4 та 5 відповідно).

Особливості проведення синтезу:

1. Тривалість синтезу магнетиту – 30 хв, для неповного формування НЧМ з більшою кількістю зон-дефектів на його поверхні, які в свою чергу, будуть зонами притягання срібла, що адсорбуючись зменшують поверхневий натяг на межі розподілу рідина – тверда фаза та лінійну швидкість росту кристалів Fe_3O_4.
2. Гідрат амоніаку вносили дуже повільно, для запобігання агломерації НЧМ та збереження магнітних властивостей композиту.
3. Відновник – глюкозу – обрано як екологічно безпечний та біосумісний реагент для м'якого та латерального осадження срібла на поверхні НЧМ. Показано, що внаслідок високої відновної здатності на початковому етапі синтезу утворюється велика кількість дрібних кластерів срібла з невисоким коагуляційним бар'єром.
4. Вміст відновника (0,1%), обирали з розрахунку, що зі збільшенням концентрації глюкози у розчині утворюються колоїдні частинки срібла.
5. Температурний режим 60 – 70° С витримували для проведення реакції Толленса. При

підвищенні температури до 85° С зі збільшенням критичного розміру зародка срібла, відбувається деструкція дрібних частинок та зростання більших, що супроводжується утворенням НЧ вільного срібла.

6. Тривалість проведення покриття магнетиту сріблом (30 хв), встановлювали, залежно від конфігурації нанокристалів Ag та очікуваної товщини поверхневого шару (усе срібло відновлюється у перші хвилини реакції, утворюючи зародкові кластери – острівки).
7. Підтримання pH у межах 8 – 8,5, оскільки при збільшенні pH до 11–12 збільшується швидкість формування великих частинок колоїдного срібла.

Результати подальших досліджень показали невідповідність зразків №1 та 2 заданим критеріям: кількість вкраплень срібла перевищує 4 – 6%, зі збільшенням концентрації срібла, ріст НЧ у ході синтезу набагато швидший і вони досягають середніх розмірів ~ 50 – 200 нм (для зразка № 2, враховуючи оболонку) та 200 – 400 нм (для зразка №1). Дані зразка №3 свідчать, що поряд з адсорбцією срібла на поверхні Fe_3O_4, тільки незначна його кількість сформувалась у вигляді вкраплень розміром біля 40 нм і складає ~ 1 – 1,4% (0,046 г Ag на 9,34 г Fe_3O_4) від усього внесеного в реакційну суміш срібла. Для зразків №4 та №5 вкраплень не спостерігалось, але внесена кількість срібла недостатня для ідентифікації його на поверхні ядер Fe_3O_4, оскільки зони ідентифікації обираються довільно і можуть зовсім не містити срібла.

За результатами більш детальних досліджень зразка Ag@Fe_3O_4 (№3) методом атомно-абсорбційної спектрометрії встановлено вміст Fe_3O_4 (у перерахунку Fe, % на Fe_3O_4, %) – 69,87 ± 2, Ag – 29,6 ± 1,5 (вміст композиту > 90 %); мольне співвідношення магнетит/срібло повністю підтверджує задане раніше (1 : 0,5). Відносне середнє відхилення з 10 дослідів для наведених діапазонів концентрацій заліза та срібла – 0,03, відносна похибка вимірювання – 3 – 5%. Така неузгодженість, на нашу думку, може бути пов’язана з нерівномірним розподілом фаз (срібна оболонка, яка вкриває поверхню магнетиту, має острівковий характер та різну товщину).

Для ідентифікації речовин, якісного фазового аналізу та встановлення складу поверхневого шару застосовували метод РФА. Використовували зразок, який відповідає заданим характеристикам, у мольному співвідношенні Fe_3O_4/Ag – 1 : 0,5.

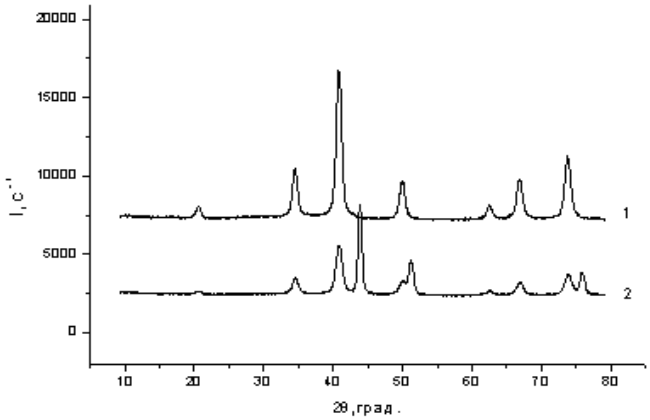


Рис. 1 Дифрактограми зразків Fe_3O_4 (1) та Ag@Fe_3O_4 (2)

Встановлено наявність у зразку двох окремих фаз, не пов’язаних між собою загальною кристалічною граткою. На дифрактограмі (рис. 1.) зразка магнетиту без оболонки (крива 1) зареєстровано піки на 2θ: 21,3°; 35,2°; 41,55°; 50,75°; 63,2°; 67,65°; 74,5°; для магнетиту, вкритого срібною оболонкою (крива 2) додаються відповіді піки 44,6°; 52° та 76,65°, при цьому піки магнетиту не зникають, що може свідчити про острівкове покриття магнетиту сріблом.

Зменшення параметру кристалічної гратки магнетиту магнетиту (4,84365 → 4,82128) свідчить про зменшення розмірів НЧМ, внаслідок нанесення оболонки, що є

наслідком зменшення об'єму елементарної комірки та зростання густини речовини.

Вміст фаз (67 та 33% Fe_3O_4 та Ag відповідно) підтверджено даними напівкількісного РФА. Співвідношення фаз вказує на мольний склад композиту, який відповідає заданому 1 : 0,5 (Fe_3O_4 : Ag, відповідно). Вміст домішок не є значимим (< 1%), тому середні числові значення фаз округлено до цілих чисел. Згідно вимог ДФУ 2.0 (п. 5.10, вміст домішок (вкраплень) задовольняє вимоги щодо фармацевтичної придатності і суттєво не впливає на однорідність та магнітні властивості одержаного композиту, а здатність магнетиту поводитись як «єдина крапля», забезпечує збереження усього внесеного срібла для бактерицидного та бактеріостатичного ефектів даного композиту.

Розроблений спосіб синтезу композиційних структур Ag@Fe_3O_4 типу «ядро-оболонка», де ядром є магнетит, а оболонка – біосумісний хімічно інертний метал Ag, є технологічно простим та економічно доступним і може бути рекомендований для одержання магнітокерованих нанокомпозитів типу «ядро-оболонка» (патенти України № 95222 і № 111106).

При дослідженні композитів згаданого типу з модифікованою сріблом поверхнею, виникає питання кількісного визначення компонентів системи. Для оптимального вирішення цієї задачі – розробки титриметричного способу кількісного визначення компонентів у магнітокерованому нанокомпозиті зазначеного складу, постало питання підбору методів, які були б доцільними, економічними та забезпечили експресність і доступність аналізу, простоту виконання, мінімальні затрати часу та дали можливість кількісно визначати компоненти у зразку, у будь-якій аналітичній лабораторії. Дані про використання методик кількісного визначення срібла і заліза, при їх одночасній присутності в одному зразку, експресним гравіметричним та титриметричним методами, майже не відомі. Усе це спонукало до розробки способу кількісного визначення компонентів нанокомпозиту Ag@Fe_3O_4, який дозволить одночасно визначати срібло та залізо в одному зразку без проведення стадії відбору аліквот для окремих визначень цих компонентів та забезпечить необхідну точність і відтворюваність результатів аналізу.

В основі розробленого способу лежать дві поєднані методики виявлення – визначення Ag методом Фольгарда та визначення Fe (III) у магнетиті методом йодометрії. Даний спосіб дозволяє проводити визначення срібла без додавання індикатора, оскільки другий компонент – магнетит, містить дво- та тривалентний ферум. Виконання досліду проводять дією на зразок порошку Ag@Fe_3O_4 нітратною кислотою, яка, у свою чергу, переводить срібло в розчин, а іони Fe^{2+} окиснює до Fe^{3+}, які й виконують роль індикатора в даному визначенні.

За сумісної присутності срібла та заліза в одному зразку, першим кількісно визначали срібло, повноту його осадження визначило блідо-рожеве забарвлення розчину над осадом (утворення розчинних сполук феруму (III)). Дослід завершували визначенням Fe (III) методом йодометрії. Для оцінки достовірності визначень результати підтверджували інструментальними методами, які узгоджуються з результатами розробленого титриметричного способу кількісного визначення компонентів у магнітокерованому нанокомпозиті.

Для встановлення кількісного вмісту срібла та заліза у композиті Ag@Fe_3O_4 здійснено по 5 випробувань, для яких проведена перевірка однорідності вибірки

результатів, показано, що результати експерименту не обтяжені грубою похибкою.

Масову частку феруму ω(Fe)% перераховували на масову частку магнетиту $\omega(Fe_3O_4)$ % за формулою: $\omega(Fe_3O_4)\% = 1{,}37\times\omega(Fe)\%$, де 1,37 – коефіцієнт перерахунку.

Результати визначення кількісного складу нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$ даним способом підтверджують задане та встановлене нами раніше мольне співвідношення ядро/оболонка 1 : 0,5, на підставі чого він може бути рекомендований для використання при розробці методик контролю якості названої речовини (табл. 1).

Таблиця 1

Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення арґентуму та феруму (III) в $Ag@Fe_3O_4$

Параметр	Арґентум	Ферум (III)
Середнє значення, Xi (%)	33,0	48,9
Стандартне відхилення, S	0,0858	0,1464
Дисперсія, S^2	0,0074	0,0214
Числове значення критерія Фішера F (99%, 5)	15,98	
Критерій Фішера, F	1,7191	2,4919
Відносне стандартне відхилення (відносно середнього результату), RSD	0,0026	0,0030
Відносне стандартне відхилення, RSD_0 (%)	0,26	0,30
Стандартне відхилення середнього результату	0,0384	0,0655
Відносне стандартне відхилення середнього результату	0,0012	0,0013
Відносне стандартне відхилення середнього результату у %, $RSD_{\bar{x}}$ (%)	0,11642	0,13387
Довірча ймовірність, P	95%	
Числове значення коефіцієнта Стьюдента t (95%, 4)	2,7764	
Напівширина довірчого інтервалу середнього результату $\Delta_{\bar{x}}$	0,1	0,2
Напівширина відносного довірчого інтервалу середнього результату $\Delta_{\bar{x}}$, r	0,0032	0,0037
Відносна невизначеність середнього результату, %	0,32	0,37

Суттєва відмінність та переваги даного способу над загальновизнаними: визначення срібла та заліза виконують на одному зразку без індикатора; підготовка титрантів не займає багато часу; титрування проходить у кислому середовищі, що усуває гідроліз феруму (III) з утворенням забарвлених продуктів; при визначенні феруму (III) забарвлення стає помітним вже при концентрації $6{,}4\times10^{-6}$ моль/л, що вказує на достатню чутливість методу (відкриваний мінімум речовини 10^{-6} г). Спосіб передбачає: використання наважки досліджуваного зразка значно меншої маси; усунення необхідності готувати та встановлювати титр розчину індикатора для визначення арґентуму; знижує трудомісткість процесу за рахунок економії часу та дорогих реактивів; виключає стадію розділення компонентів суміші та ін. На підставі цього, його можна рекомендувати для подальшого застосування у фармацевтичному аналізі (патент України № 105619).

Розділ 4. Визначення параметрів нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$. Модифікація поверхні магнетиту сріблом спонукає до комплексного підходу щодо проведення ґрунтовних досліджень і встановлення важливих структурних, магнітних та розмірних характеристик композиту $Ag@Fe_3O_4$ типу «ядро-оболонка». Особливості будови

композитних НЧ та модифікація їх поверхні АФІ, мають особливе значення для створення та дослідження нових унікальних лікарських засобів.

Враховуючи, що одержаний магнітокерований композит має медичне призначення, основними параметрами такої структури є середній розмір НЧ, питома поверхня, стан модифікуючого агента на поверхні магнетиту та магнітні характеристики цільового продукту.

Середній розмір часток синтезованого композиту визначали спектрофотометричним методом (професори кафедри фізики НФаУ Кокодій М.Г., Тіманюк В.О.) – досліджували інтенсивність пропускання світла суспензією $Ag@Fe_3O_4$ у діапазоні довжин хвиль 400 – 840 нм та розраховували спектральний коефіцієнт ослаблення випромінювання, який залежить від розмірів частинок, довжини хвилі випромінювання та їх комплексного показника заломлення. Експериментально встановлені значення основних оптичних параметрів: фактор ефективності ослаблення випромінювання, показники заломлення та поглинання НЧ синтезованого композиту $Ag@Fe_3O_4$. Розраховано середній радіус НЧ (13,5 нм) та їх концентрацію ($1{,}2\times10^{18}$ м$^{-3}$).

Для визначення функції розподілу НЧ композиту за розмірами *f(r)* необхідно було розв’язати інтегральне рівняння Фредгольма 1-го роду. Одержано наступні параметри функції *f(r)*: r = 17 нм, Δr = 8 нм. На основі експериментальних значень, будували графік функції розподілу часток за розмірами (рис. 2). На осі абсцис відкладали значення діаметрів НЧ (нм), по осі ординат – значення функції *f(r)*, нормовані відносно максимального значення.

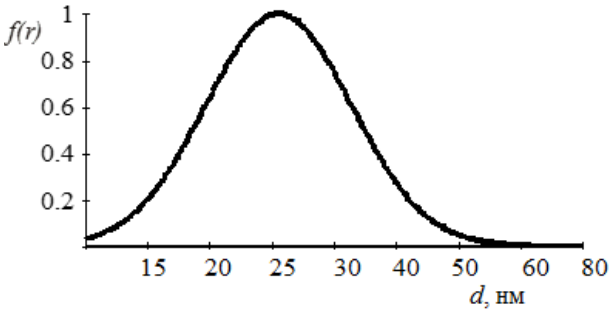


Рис. 2 Крива розподілу НЧ $Ag@Fe_3O_4$ за розмірами

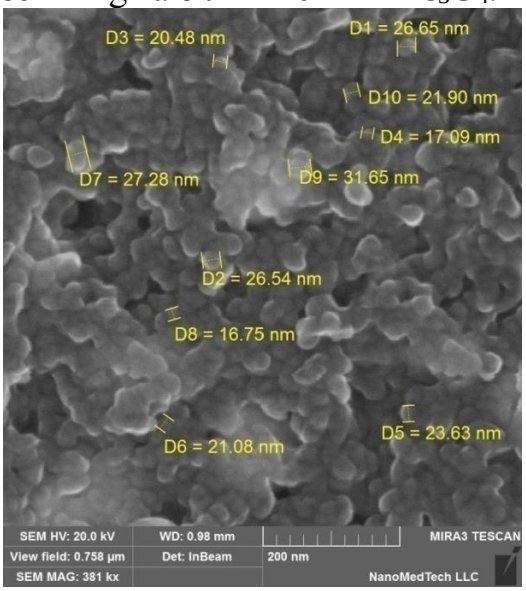
Згідно рис. 2, спостерігається вузький інтервал розподілу НЧ за розмірами, середній діаметр НЧ відповідає ділянці кривої 23 – 27 нм (з урахуванням розкиду Δr = 8 нм), що співпадає з попередніми розрахунками та добре узгоджується з результатами аналогічних досліджень методом SEM.

Великий розкид за розмірами усереднює властивості наноматеріалу та може змінювати задані особливості наностану. У зв'язку з цим, на практиці особливою умовою є одержання порошків з якомога більш вузьким інтервалом розподілу НЧ за розмірами. Як показують дослідження, функція розподілу НЧ за розмірами визначається, в основному, умовами формування частинок, і різна – при різних методах їх одержання. Даний факт дає принципову можливість як прогнозування, так і управління процесом синтезу з метою одержання заданого розподілу НЧ.

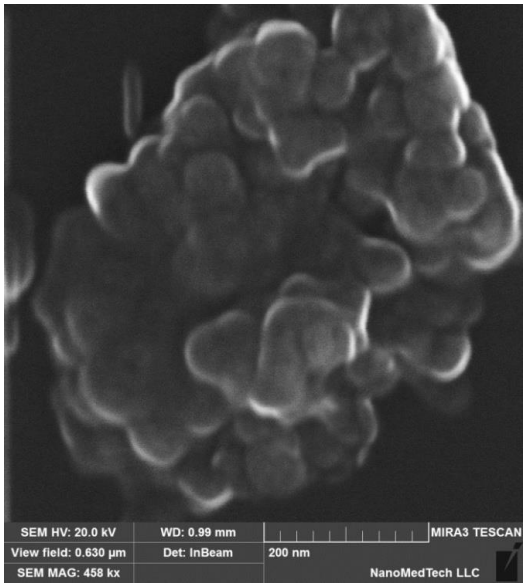
Запропонований підхід обробки одержаних оптичних показників світлорозсіювання у складних багатокомпонентних наносистемах, розширює можливості застосування математичних методів обробки сигналу для визначення розмірних величин НЧ та встановлення функції розподілу їх за розмірами.

Методом SEM встановлено середній розмір НЧ одержаного зразка $Ag@Fe_3O_4$ – 23 нм (рис. 3), що свідчить про відсутність агломерації, оскільки срібне покриття виконує роль стабілізатора. НЧМ не мають суцільних покритих сріблом зон, а саме покриття є неоднорідним як за товщиною, так і за площею (рис. 3, а), про що свідчать

яскраві зони Ag та більш темні – Fe_3O_4.



а) Ag@Fe_3O_4



б) Fe_3O_4

Рис. 3 Мікрофотографії синтезованих зразків

Результати РФА вказують, що НЧ срібла знаходяться у вигляді острівків на поверхні магнетиту і, ймовірно, складаються з кластерів атомарного срібла розміром 20 – 100 атомів. Одержано спектри, де Ag виявлено на рівні порогу чутливості детектора (кластери ~20 атомів), що підтверджено методом ППР.

SEM-дослідженнями Fe_3O_4 встановлено, що середній розмір часток у висушеному зразку 3,2 мкм. Такий великий розмір є наслідком агрегації частинок, а угрупування НЧ – великого числа дефектів поверхні, які замикають магнітні потоки, що знижує їх магнітостатичну поверхневу енергію (притягання магнітних полюсів поверхонь). Кожна така агломерована частинка Fe_3O_4 складається з дрібних часток середнього розміру ~ 60 нм (рис. 3, б).

Для уникнення можливої агломерації Fe_3O_4 на стадії висушування, одержано водну суспензію Fe_3O_4 та Ag@Fe_3O_4 і встановлені розміри часток Fe_3O_4 (31 нм) і Ag@Fe_3O_4 (23 нм), що підтверджує стабілізуючий вплив срібного покриття при утворенні колоїдних частинок магнетиту.

Якісний (визначали тип елементів та їх розподіл на поверхні зразка), кількісний (вміст елементів у зразку) та напівкількісний (скануванням поверхневої зони одержували інформацію про її хімічний склад) аналіз композиту проводили методом поєднання SEM з енергодисперсійною спектроскопією (EDX), що дає можливість візуалізувати топографію поверхні наноматеріалу та встановити елементний склад зразка Ag@Fe_3O_4.

При дослідженні магнітних зразків у скануючому (растровому) електронному мікроскопі для доменів з різним намагніченням спостерігається контраст, обумовлений тим, що магнітні поля доменів у значній мірі впливають на траєкторії руху вторинних електронів. Результати досліджень вказують на світлі зони (Ag) та темні (Fe_3O_4) (рис. 3), які чергуються залежно від площі острівків Ag на поверхні магнетиту; яскравість світлих зон залежить від товщини покриття.

Опромінення зразка зондом із електронів, призводить не тільки до утворення вторинних та обернено розсіяних електронів, а також зумовлює випускання характеристичного рентгенівського випромінювання, яке реєструється за допомогою EDX і

дозволяє ідентифікувати склад зразка та встановити кількість компонентів у зразку. Однією з переваг EDX є можливість одночасної реєстрації рентгенівського випромінювання від усіх встановлюваних елементів зразка.

Для кількісного визначення компонентів у композиті, зони для аналізу обирали довільно. Проведено точковий аналіз мікроділянок, обраних на попередньо одержаному зображенні у вторинних електронах. З використанням відповідного програмного забезпечення для обробки одержаних результатів SEM з EDX, розрахували кількісний вміст Ag та Fe у зразку Ag@Fe_3O_4 в атомних та масових відсотках.

Вибір методу визначення срібла на поверхні магнетиту зумовлений властивостями, притаманними тільки цьому матеріалу: найбільшою інтенсивністю смуги ППР, найвищим коефіцієнтом екстинції у максимумі (найменшим пропусканням світла НЧС у даній ділянці спектру), явищем гігантського комбінаційного розсіювання світла, особливостями люмінесценції та оптичних характеристик приповерхневого шару НЧ срібла. Спектри поглинання та відбивання НЧ зразка Ag@Fe_3O_4 зареєстровані у процесі вимірювання спектрів ППР (рис. 4 та 5).

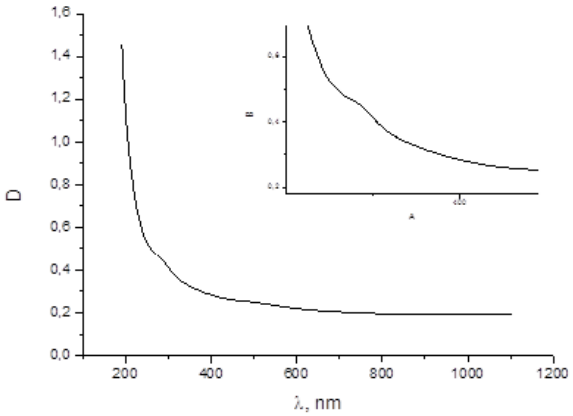


Рис. 4 Спектр поглинання НЧ магнетиту, модифікованих сріблом

На рис. 4 короткохвильова смуга поглинання з $\lambda_{max} \cong 290$ нм, відповідає поглинанню олігомерних кластерів срібла на поверхні Fe_3O_4. Для частинок розміром у кілька нм, перегин кривої поглинання при $\lambda \sim 290 – 300$ нм, значно більший, ніж перетин розсіювання, тому екстинція, практично повністю визначається оптичним поглинанням НЧС.

Спектральна характеристика дифузного відбиття зразків показує, що зміщення максимуму (плече у межах 500 – 700 нм), свідчить про вплив магнетиту (показник заломлення – 2,4) та збільшення розміру НЧ композиту. Пік при 700 – 720 нм може виникати при досягненні товщі срібної оболонки у ~ 2 – 4 нм та зменшенні магнітного ядра. У випадку зменшення товщини спостерігається гіпсохромний зсув у діапазон менших довжин хвиль.

Смуга ППР для магнетиту займає практично всю видиму ділянку спектра з максимумом посилення при довжині хвилі ~ 720 нм. Нанесення срібла на магнетит призводить до батохромного зсуву максимуму ППР до ~ 750 нм. Максимум відображення плазмонного резонансу в острівковій срібній оболонці, за рахунок зміни її товщини, зміщений (на ~ 30 нм) у довгохвильову ділянку, порівняно з непокритими НЧМ.

Мінімальне відбивання обох зразків спостерігається у вигляді «провалу» в діапазоні 250 – 710 нм з мінімумом при ~ 440 нм, максимальне – для зразка Fe_3O_4 (~ 720 нм) (рис. 5, крива 1,), для покритого сріблом Ag@Fe_3O_4 – при ~770 нм (рис. 5, крива 2).

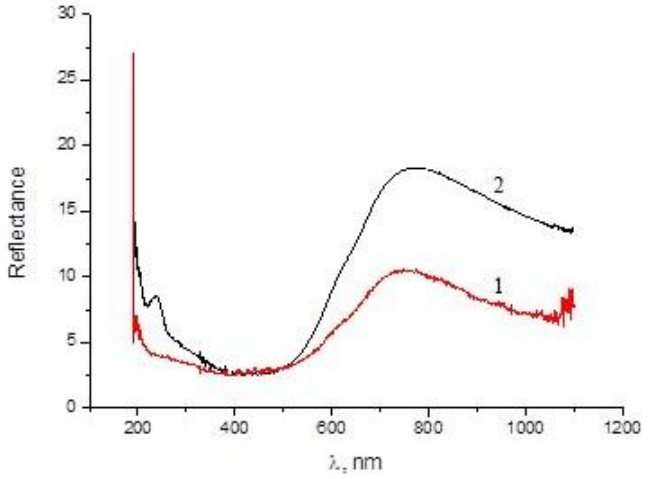


Рис. 5 Спектри дифузного відбивання зразків Fe_3O_4 (1) та $Ag@Fe_3O_4$ (2)

Гіперхромія, порівняно з Fe_3O_4, зростає практично в два рази, що значно менше, ніж аналогічний зсув у разі суцільної оболонки. Частота плазмонного резонансу для чистої металевої плівки срібла становить ~ 400 нм. Максимум при ~ 265 нм (рис. 5, крива 2) відповідає малоатомним срібним кластерам розмірами менше 1 нм, при ~ 770 нм – збільшенню товщини та/або площі срібних острівків, а відповідно і збільшенню розміру часток, що узгоджується з даними літератури для плоских срібних нанооб'єктів (700 – 800 нм).

На нашу думку, чутливість резонансів плазмонного відображення срібла до магнітного ядра може бути обумовлена взаємодією електронів провідності срібла з поверхнею магнітного ядра. Максимум відображення зразків зміщується від 720 (Fe_3O_4) до 770 нм ($Ag@Fe_3O_4$), що може бути пов'язано з тим, що велика кількість атомів срібла контактує з поверхнею магнітних ядер.

На острівковий характер покриття може вказувати більша площа питомої поверхні магнетиту зі срібним поверхневим шаром (145 $м^2/г$), порівняно з непокритими НЧ (110 $м^2/г$), що збільшує ймовірність контакту посріблених часток з бактеріями або вірусами, значно покращуючи його бактерицидну дію. Є відомості, що частинки з великою питомою площею поверхні мають підвищену хімічну та біохімічну активність.

За даними розрахунків, середній вміст вкраплень срібла не перевищує ~1 – 1,4% (0,046 г Ag на 9,34 г Fe_3O_4), від усього внесеного в реакційну суміш срібла, площа покритої сріблом поверхні Fe_3O_4 – у межах ~ 30 – 40%.

Фундаментальним інформативним методом визначення впливу модифікатора (оболонки) НЧМ на магнітні характеристики композиту $Ag@Fe_3O_4$ є намагніченість системи, що визначається: розмірами ядра (Fe_3O_4); вмістом немагнітного компоненту-модифікатора (Ag) у зразку; площею не покритих сріблом поверхонь НЧ магнетиту, яка дає основний внесок у магнітні властивості композиту в цілому.

Враховуючи сказане, можна зробити висновок, що основною магнітною характеристикою композиту $Ag@Fe_3O_4$, яка дозволяє оцінити магнітні властивості синтезованої речовини, є намагніченість насичення σ_s.

Одержані дані досліджень магніточутливого нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$ вказують на СПМ (суперпарамагнітний) стан системи НЧ. Вимірювання проводили за кімнатної температури, у полях H = 16000 Ое (рис. 6). Встановлено, що криві намагнічування та розмагнічування практично співпадають, тобто система має безгістерезисний характер процесу намагнічування, отже σ_r та H_c дорівнюють нулю.

Встановлення значень питомої намагніченості насичення (σ_s) проводили на основі даних залежності значень намагніченості (σ) від величини прикладеного зовнішнього магнітного поля (H) та інтерпретували в графік залежності значень σ_s від вмісту срібла у композитах, як зразок порівняння використовували Fe_3O_4 (рис. 6, 7).

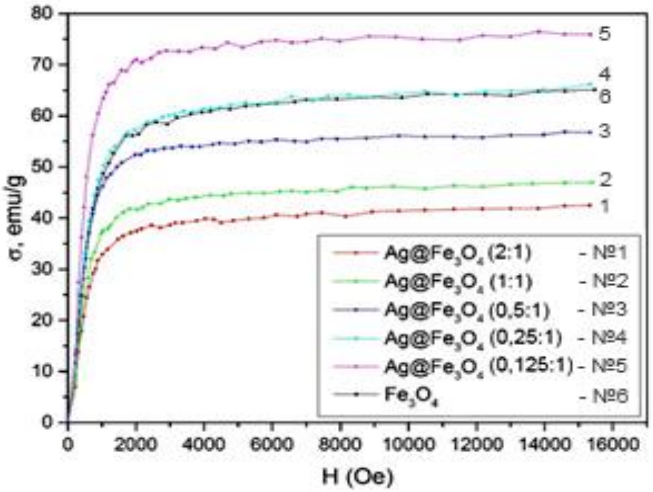


Рис. 6 Залежність намагніченості зразків від напруження ЗМП

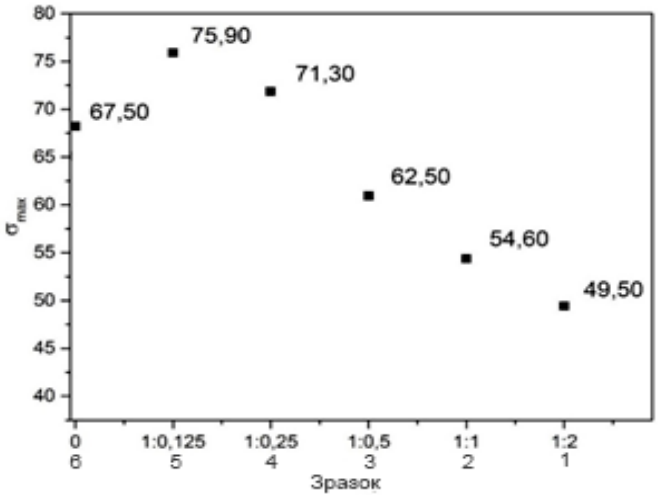


Рис. 7 Залежність питомої намагніченості (σ_s) від вмісту срібла у зразках

σ_s зразка № 6 (Fe_3O_4; 67,5 emu/g) (зразок порівняння) та його відмінність від σ_s зразків, модифікованих сріблом (містять немагнітний компонент) № 3 (Ag : Fe_3O_4 – 1 : 0,5; 62,5 emu/g), 4 (Ag : Fe_3O_4 – 1 : 0,125; 71,3 emu/g) та 5 (Ag : Fe_3O_4 – 1: 0,25, 75,9 emu/g) пов'язують з такими гіпотезами:

1) зі збільшенням частки внеску приповерхневого шару (δ) НЧМ, частина обмінних зв'язків «обірвана» (порушена магнітна структура), це призводить до нахилу магнітних моментів приповерхневих іонів відносно магнітних моментів ядра частинки (кут ~ 25°) та зменшення результуючого магнітного моменту чистого Fe_3O_4 відносно модифікованих сріблом зразків № 4 та 5;
2) специфіка способу синтезу еталонного зразка № 6, передбачала скорочення тривалості стадії дозрівання золю та росту частинок до 30 хв, що є недостатнім для повного формування стехіометричного складу НЧ Fe_3O_4, яке супроводжується утворенням більшого числа дефектів поверхні і вона стає атомно-шорсткою.

Різниця також може бути обумовлена незначною площею покритої поверхні, на якій відбувається зміна магнітних параметрів.

Розділ 5. Біологічні дослідження нанокомпозиту Ag@Fe_3O_4, як магнітного наповнювача фармацевтичних засобів. Для розробки магнітокерованого фармацевтичного засобу з використанням синтезованого композиту Ag@Fe_3O_4 за основу брали дані мікробіологічних випробувань синтезованих композитів Ag@Fe_3O_4 з різним співвідношенням ядро : оболонка. Основними критеріями для обґрунтування вибору зразка композиту Ag@Fe_3O_4 для подальшого введення до лікарської форми (ЛФ) стали: протимікробна активність, розмір НЧ та магнітокерованість.

Для визначення зразка з необхідними властивостями оцінювали антибактеріальну дію синтезованих речовин (ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова" АМНУ, м. Харків, с.н.с. Казмірчук В.В.). Мікробіологічні дослідження в умовах *in vitro* виконували методом «колодязів» (дифузії в агар). Бактеріостатичну чутливість оцінювали за шкалою величин зон затримки росту (ДФУ 2.0, п. 2.6.1). Результати мікробіологічних, розмірних та магнітних досліджень зведено у табл. 2.

Таблиця 2

Склад, фізичні та мікробіологічні характеристики синтезованих зразків

Критерії відбору		Зразок / мольне відношення Fe_3O_4 : Ag				
		1	2	3	4	5
		1 : 2	1 : 1	1 : 0,5	1 : 0,25	1 : 0,125
Мікробіологічні дослідження		Діаметр зон затримки росту, мм (n = 5; P = 95 %)				
S. aureus		ріст	ріст	11,6±0,7*	10,8±1,0*	10,3±0,9*
Str. pneumoniae		ріст	ріст	15,0±1,1*	14,8±1,0*	11,6±0,8*
B. subtilis		10,8±1,0*	ріст	14,9±0,9*	9,8±1,2*	14,8±0,9*
P. aeruginosa		ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
C. albicans		11,8±0,8*	11,7±0,9*	15,0±0,7*	14,9±1,0*	15,6±1,1*
Вміст компонентів у досліджуваній дозі		Концентрація мікроорганізмів у чашці Петрі 1×10^{-7}, КУО. Маса зразків для проведення досліду 1×10^{-4}, г				
К-сть моль	Ag	$4,1\times10^{-7}$	$2,63\times10^{-7}$	$1,53\times10^{-7}$	$8,36\times10^{-8}$	$4,38\times10^{-8}$
Маса, г		$4,43\times10^{-5}$	$2,84\times10^{-5}$	$1,66\times10^{-5}$	$9,03\times10^{-6}$	$4,73\times10^{-6}$
Масова частка, %		44,26	28,42	16,56	9,03	4,73
К-сть моль	Fe_3O_4	$2,05\times10^{-7}$	$2,63\times10^{-7}$	$3,07\times10^{-7}$	$3,34\times10^{-7}$	$3,50\times10^{-7}$
Маса, г		$5,57\times10^{-5}$	$7,61\times10^{-5}$	$8,34\times10^{-5}$	$9,10\times10^{-5}$	$9,53\times10^{-5}$
Масова частка, %		55,74	71,58	83,44	90,97	95,27
Середній розмір частинок, нм		~140 (вкраплення Ag)		~23	>400 (агломерати Fe_3O_4)	
Намагніченість насичення, σ_{max}, emu/g		42,49	46,97	62,5	66,19	75,90

Примітка. *Бактерицидна дія.

При порівнянні результатів мікробіологічних досліджень встановлено, що за максимального вмісту срібла у зразках № 1 та 2 відносно грампозитивних (*S. aureus, Str. pneumoniae)* та грамнегативних *(P. aeruginosa)* виявляється резистентність, а за мінімального (зразки № 4 та 5) – помірна чутливість; при збільшенні вмісту срібла протимікробна активність зразків зменшується.

Усі зразки показали резистентність до *P. aeruginosa.* Щодо *C. albicans* зразки № 1 і 2 виявили помірну антифунгальну дію, а зразки № 3 – 5 – високу. Незважаючи на те, що у невеликих концентраціях НЧС можуть стимулювати ріст бактерійної мікрофлори, бактеріостатична активність зразків № 4 і 5 зі зменшенням масової частки срібла (у перерахунку на металічне срібло) незначно відрізняється та характеризується помірною чутливістю. Зразки № 3 – 5 виявили бактерицидну дію щодо всіх мікроорганізмів (крім *P. aeruginosa)*, що суттєво впливає на характеристики матеріалу в цілому.

Дані табл. 2 щодо розмірів НЧ композитів різного складу, одержані SEM, показують, що при масовій частці срібла 28,42 – 44,46 % більша частина срібла знаходиться у вільному стані та НЧМ частково агломеровані, при 4,73 – 9,03 % усе внесене срібло знаходиться на поверхні магнітних ядер, при цьому ~80 % їх поверхні не мають срібного покриття і без внесення стабілізаторів спостерігається надмірна агломерація НЧ. У зразку № 3 (містить 16,56 % срібла) майже усе срібло знаходиться у вигляді острівків, при цьому зберігається магнітокерованість композиту.

Аналізуючи одержані результати мікробіологічних, розмірних та магнітних досліджень НЧ композитів (табл. 2), для подальшого використання для створення магнітокерованої ЛФ обрано зразок № 3.

З метою обґрунтування раціонального складу та створення м’якої ЛФ багатофункціональної дії для проведення кріодеструкції новоутворень шкіри з магнітним

наповнювачем $Ag@Fe_3O_4$, обрано прототип – «Магнетитову мазь», одержану на кафедрі неорганічної хімії НФаУ (проф. Є.Я. Левітін). При цьому враховували такі структурно-механічні (реологічні) характеристики, які є критерієм визначення якості «Магнетитової мазі».

Основа мазі – гідрофільна (сплав ПЕО-1500 та ПЕО-400 (8:2), ХФЗ "Червона зірка"), яка у нашому випадку виступає основою-стабілізатором. Згідно даних літератури, така основа фізіологічно індиферентна, характеризується задовільними значеннями кінетики вивільнення АФІ, осмотичної активності, тиксотропних властивостей і є нетоксичною. Оскільки ПЕО мають високу в'язкість та механічну стабільність, то не має потреби проводити стабілізацію НЧ композиту $Ag@Fe_3O_4$.

Синтезований магнітокерований композит $Ag@Fe_3O_4$ використовували як магнітний наповнювач для забезпечення керованості м'якої ЛФ дією ЗМП, за рахунок Fe_3O_4. Срібло у складі оболонки посилює теплопровідність композиції, що є необхідним при подальшому використанні її у кріодеструкції, а також може забезпечувати біоцидну дію та виконувати функцію консерванта.

Встановлення оптимальної концентрації магнітного наповнювача ($Ag@Fe_3O_4$) проводили за критеріями, які забезпечували максимальне виявлення фармакологічної дії, зберігаючи при цьому магнітокерованість та високу теплопровідність. Беручи до уваги те, що при збільшенні об'ємної частки НЧ магнітного компоненту у системі, її в'язкість збільшується, об'ємну частку $Ag@Fe_3O_4$ обирали із найменших величин, достатніх для реалізації магнітокерованості.

Враховуючи склад «Магнетитової мазі» та галузь використання (кріохірургія), алгоритм дослідження складався з вивчення магнітних властивостей мазевої композиції з $Ag@Fe_3O_4$ (намагніченості насичення і магнітокерованості) для створення на її основі мазі для кріохірургічного втручання.

Теоретично та експериментально доведено, що максимальний вміст магнітного наповнювача (Fe_3O_4) у мазі може становити 19 %. Для уточнення вмісту $Ag@Fe_3O_4$ проведено дослідження магнітних властивостей підготовленого набору зразків мазей.

Для визначення намагніченості насичення (σ_s), досліджували зразки мазевих композицій № 1 – 6, з вмістом 17, 18, 19, 20, 21 і 22 % $Ag@Fe_3O_4$ відповідно, зразок порівняння – порошок $Ag@Fe_3O_4$. Встановлено, що оптимальна кількість композиту $Ag@Fe_3O_4$ співпадає з раніше визначеним вмістом Fe_3O_4 (19 %). При збільшенні вмісту магнітного компоненту намагніченість зразків № 3 – 6 суттєво не збільшується. Таким чином, обрано зразок мазевої композиції № 3, у якому мінімальний вміст композиту (19 %) відповідає достатньому значенню σ_s (17,6 emu/g).

Оскільки поведінка магнітної основи за низьких температур має істотні відмінності, експериментально одержані значення σ_s мазевої композиції порівнювали з теоретичними розрахунками величини σ_s', яка описується функцією об'ємної концентрації та величини σ_s порошку $Ag@Fe_3O_4$. Встановлено, що при низькій температурі насиченість досягається у малих полях (до 3 А/м) і величина коерцитивної сили становить майже 100 А/м.

Теоретичні розрахунки σ_s' зразка №3 включали розрахунки величини об'ємної концентрації $Ag@Fe_3O_4$ за густиною основи (1,378 г/мл). Одержане значення σ_s' = 17,13 emu/g. Оскільки відмінності значень σ_s' та σ_s' несуттєві, можна зробити

висновок, що у даній композиції збережено повний магнітний об'єм НЧ та хімічна взаємодія $Ag@Fe_3O_4$ з основою (ПЕО) не відбувається.

Однак, зменшення вмісту $Ag@Fe_3O_4$ (зразки № 1 – 3) може призвести до зменшення здатності композиції фіксуватись на осередку запалення та утримуватись ЗМП, а збільшення може призвести до підвищення в'язкості композиції. Для запобігання цього та визначення поведінки $Ag@Fe_3O_4$ у складі основи, проводили перевірку магнітокерованості зразків.

Проводили порівняльну оцінку здатності мазевих композицій в горизонтальному та вертикальному положеннях на: рухливість (глибина проникнення); фіксування (стікання «єдиної краплі» мазевої композиції); ступінь стікання (накладанням та усуненням джерела ЗМП); намащування (зручність у використанні). Виявлено, що зразок композиції № 3 виявив достатню рухливість та зручність у використанні поряд зі здатністю утримуватись «єдиною краплею» у вертикальному положенні.

Таким чином встановлено, що у мазевій композиції на основі сплаву ПЕО-1500 і ПЕО-400 (8 : 2) оптимальний вміст $Ag@Fe_3O_4$ – 19,0 – 22,0 мас. %. Тому, для подальших досліджень обрали зразок з мінімальним вмістом композиту $Ag@Fe_3O_4$ при достатній намагніченості насичення мазевої композиції – № 3. Запропоновано склад мазевої композиції – магнітний носій зі срібним покриттям $Ag@Fe_3O_4$ (19 %), решта – основа ПЕО-400 та ПЕО-1500 (8 : 2).

Наступним етапом роботи була модифікація «Магнетитвої мазі», яку проведено за участю проф. кафедри ЗТЛ НФаУ Дмитрієвського Д.І. з використанням розробленої магнітної композиції та АФІ, що виявляють антибактеріальні, знеболювальні, протизапальні та ранозагоювальні властивості, для використання у відомому способі кріодеструкції новоутворень шкіри. Запропоновано модифікувати «Магнетитову мазь» шляхом уведення до її складу $Ag@Fe_3O_4$ (19,0%), замість Fe_3O_4.

Доза срібла, яке відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини), що вноситься за один сеанс намащування на ділянку шкіри 2×3 см є максимально допустимою, відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України.

При створенні мазевої композиції і мазі з $Ag@Fe_3O_4$ контролювали структурно-механічні властивості, зокрема, намащування, що дозволяє оцінювати придатність до застосування та зміни у системі при її зберіганні. Залежність швидкості зсуву від напруги (плину) зразків вимірювали для температур 20 (кімнатна) та 34 °С (температура шкіри людини). Криві реограм дослідних зразків знаходяться у межах реологічних показників препарату порівняння (мазь «Левомеколь»), що підтверджує їх пластично-в'язкі та тиксотропні властивості, які задовольняють споживчі якості.

Метою медико-біологічних досліджень (кафедра дерматології, венерології та медичної косметології Харківського національного медичного університету, проф. Біловол А.М.) було вдосконалення способу здійснення кріовпливу на новоутворення шкіри за рахунок використання магнітокерованої композиції (накладається перед виконанням маніпуляції видалення новоутворень шкіри шляхом кріодеструкції) та мазі з $Ag@Fe_3O_4$ (накладається для поліпшення та пришвидшення загоєння без рецидивів та ускладнень). Срібло у складі магнітного наповнювача сприяло підвищенню теплопровідності систем. Біологічна дія зовнішнього магнітного поля та його здатність потенціювати дію лікарських речовин, дала можливість створити магнітну ЛФ, яка

поряд з магнітокерованістю, високою теплопровідністю виявила і фармакологічну активність. Результати фармакологічної дії оцінювали за динамікою основних клінічних симптомів, які відмічались у пацієнтів до та після лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Результати медико-біологічних досліджень мазевої композиції та мазі з $Ag@Fe_3O_4$, порівняно з «Магнетитовою маззю»

Показник	Використання		
	без магнітних компонентів	«магнетитова мазь»	мазева композиція, мазь з $Ag@Fe_3O_4$
Час проведення кріоскопії	3 підходи по 2 хв	1 – 2 хв	30 – 60 с
Глибина заморожування	80% за 3 підходи	65 – 70%	95 – 98%
Чутливість під час операції заморожування	100%	30%	10%
Післяопераційний інфільтрат	100%	10 – 20%	3 – 5%
Нагноєння післяопераційної рани	90%	45 – 55%	відсутнє
Приєднання вторинної інфекції	80%	30%	відсутнє
Припинення запального процесу (термін)	14 днів	7 днів	48 – 72 год
Регенерація тканин через 24 год на ураженій ділянці	1%	5%	20 – 30%
Алергічні реакції	15%	5%	відсутні
Повне загоєння з утворенням/зникненням рубця	12 тижнів, утворення рубців	4 – 5 тижні, утворення рубців	2 тижні, рубець не утворюється

Одержані результати свідчать, що використання мазевої композиції та вдосконаленої мазі з $Ag@Fe_3O_4$ поліпшує результати кріохірургічного втручання за рахунок:

- створення тісного теплового контакту інструменту з усією поверхнею ураженої ділянки за рахунок використання мазевої композиції та здатність проникати на визначену глибину осередку захворювання;
- зменшення часу заморожування на 50 %, збільшення глибини проникнення та руйнівного ефекту холоду, скорочення часу проведення операції до 30 – 60 с;
- забезпечення повного видалення деструктованої тканини з ексудатом дією ЗМП;
- уникнення інфікування та запалення оперованої ділянки завдяки аналгетичному, протизапальному та регенеруючому ефектам мазі, що наноситься після видалення кріодеструктованої ділянки;
- скорочення часу післяопераційної реабілітації на 55 %.

Включення композитних НЧ $Ag@Fe_3O_4$ до складу мазевої композиції та мазі, поліпшило показники кріовпливу (порівняно з «Магнетитовою маззю»). Використання мазевої композиції сприяло збільшенню аналгетичного ефекту на 20 %, глибини заморожування на 28%, зменшення тривалості кріовпливу на 50 %. Мазь для подальшого лікування і загоєння рани після хірургічних маніпуляцій, покращила післяопераційні показники в середньому на 50 % (патент України №109744).

Вивчено можливість використання методу високоефективної рідинної хроматографії для встановлення складу запропонованої мазі. Одержані результати хроматографічних досліджень вказують на те, що час утримування піків розчинів мазі з $Ag@Fe_3O_4$ та сумарного стандартного зразку левоміцетину, ципрофлоксацину, метилурацилу,

тримекаїну співпадає, що свідчить про тотожність цих компонентів та відсутність взаємодії між ними. Згідно одержаних даних, систематична похибка не перевищує допустимих меж (≤ 2 % для допуску вмісту ± 20 %), тому можна зробити висновок, що компоненти мазі не взаємодіють між собою.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, що виявляється в розробці препаративного методу синтезу нанокомпозиту типу «ядро-оболонка» $Ag@Fe_3O_4$, дослідження структури його поверхні, складу та біологічних властивостей.

1. Вперше одержані систематичні дані щодо впливу умов синтезу на структуру модифікованих частинок, визначено оптимальне співвідношення компонентів нанокомпозиту та температурний режим і розроблено метод однореактерного синтезу МНЧ $Ag@Fe_3O_4$ зі сферичним ядром та срібною острівковою оболонкою.
2. Розроблено спосіб кількісного визначення складу магнітного нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$, за допомогою якого в одному зразку можна визначати арґентум і ферум (III) та який може бути рекомендований для використання при розробці методик контролю якості $Ag@Fe_3O_4$. Одержано інформацію про хімічний склад поверхні та встановлено повний елементний склад зразка $Ag@Fe_3O_4$.
3. Запропоновано експресний оптичний метод встановлення розмірів одержаних СПМ НЧ синтезованого композиту $Ag@Fe_3O_4$. Встановлено ряд переваг над поширеними методами: простота, невисока складність та порівняно малі затрати часу на проведення вимірювань та розрахунків. Теоретично обґрунтовано та практично доведено, що методи сучасної математичної обробки сигналу одержаних оптичних характеристик добре узгоджуються з одержаними раніше даними з використанням інструментальних методів та дають можливість визначити необхідні параметри НЧ композиту. Встановлено середній розмір НЧ синтезованого композиту, підтверджено острівковий тип покриття. Показано, що срібло на поверхні знаходиться у вигляді плоских кластерів (≥ 200 атомів). Підтверджено стабілізуючий вплив покриття при утворенні НЧ композиту.
4. Методами SEM з EDX, ППР досліджено стан поверхні синтезованого зразка $Ag@Fe_3O_4$ і підтверджено, що НЧС знаходяться у вигляді острівків на поверхні Fe_3O_4 і складаються з кластерів атомарного срібла розміром 20 – 100 атомів. Встановлено збільшення площі питомої поверхні зразка на 25% (порівняно з чистим магнетитом), що збільшує ймовірність контакту посріблених часток з бактеріями або вірусами, значно покращуючи його бактерицидну дію.
5. Мікробіологічні дослідження зразків $Ag@Fe_3O_4$ з різним співвідношенням компонентів показали, що оптимальні антимікробні характеристики виявляє зразок зі співвідношенням $Ag : Fe_3O_4$ – 0,5 : 1, що дало можливість рекомендувати його для подальших досліджень.
6. Визначено оптимальні магнітні характеристики обраного для подальших досліджень зразка $Ag@Fe_3O_4$. Визначено, що срібло у вигляді острівків суттєво не впливає на зниження магнітних властивостей синтезованого продукту.
7. Створено магнітокеровані м’які лікарські форми на основі композиту $Ag@Fe_3O_4$ – мазеву композицію з магнітокерованою та теплопровідною функціями для

вдосконалення способу видалення новоутворень шкіри та мазь для їх лікування. Встановлено, що мазева композиція забезпечує глибоке та повне заморожування тканин не пошкоджуючи здорової шкіри, мазь з $Ag@Fe_3O_4$ виявляє бактерицидну, бактеріостатичну та ранозагоювальну здатність, а її використання значно скорочує час проведення кріодеструкції і подальшої реабілітації.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синтез наночасток магнетиту з використанням електрохімічного окиснення / Є. Я. Левітін, І. Д. Рой, О. С. Криськів, Т. М. Чан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 42–44. *Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті*.
2. Measurements of the Size and Refractive Index of Fe_3O_4 Nanoparticles / E. Ya. Levitin, N. G. Kokodiy, V. A. Timanjuk, I. O. Vedernikova, T. M. Chan // Inorganic Materials. – 2014. – Vol. 50, № 8. – P. 817–820. *Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті.*
3. Obtaining of magnetic $Ag@Fe_3O_4$ nanocomposite with the “core–shell” structure for medical purpose / Ye. Levitin, T. Chan, O. Kryskiv, M. Skoryk // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2015. – Vol. 1. – P. 39–45. *Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті*.
4. Characterization of $Ag@Fe_3O_4$ core–shell nanocomposites for biomedical applications / T. M. Chan, Ye. Ya. Levitin, O. S. Kryskiv, I. A. Vedernikova // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 816–819. *Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті*.
5. Chan, T. M. Development of the method for quantitative determination of the composition of $Ag@Fe_3O_4$ magnetic nanocomposite / T. M. Chan, Ye. Ya. Levitin, O. S. Kryskiv // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2016. – Т. 14, вип. 1 (53). – С. 30–36. *Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті*.
6. The optical method of measurement of sizes and the refractive index of nanoparticles $Ag@Fe_3O_4$ / Ye. Levitin, M. Kokodiy, V. Timanuyk, T. Chan, O. Kryskiv // Czech and Slovak Pharmacy. – 2016. – Vol. 5, № 65. – P. 171–175. *Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті*.
7. The ointment containing $Ag@Fe_3O_4$ for removal and treatment of skin neoplasms / Ye. Levitin, T. Chan, O. Kryskiv, A. Bilovol // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 29–34. *Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення результатів, написання статті*.
8. Пат. 111106 Україна МПК C01G5/00, C01G49/00. Спосіб одержання магнітного нанокомпозиту $Ag@Fe_3O_4$ з острівковим покриттям / Чан Т. М., Левітін Є. Я.,

Криськів О. С. ; Національний фармацевтичний університет – № а 2014 07877, заявл. 14.07.14, опубл. 25.03.16, Бюл. № 6. – 7 с. *Особистий внесок: патентний пошук, розробка способу синтезу композиту, підготовка формули винаходу, оформлення заявки на патент.*

9. Пат. 105619 Україна МПК G01N 31/16, C01G 5/00, C01G 49/08 B82Y 30/00. Спосіб кількісного визначення складу магнітокерованого нанокомпозиту Ag@Fe_3O_4 / Чан Т. М., Левітін Є. Я., Криськів О. С., Проскуріна К. І. ; Національний фармацевтичний університет – № u 2015 09848, заявл. 12.10.15, опубл. 25.03.16, Бюл. № 6. – 7 с. *Особистий внесок: патентний пошук, розробка способу кількісного визначення складу композиту, підготовка формули винаходу, оформлення заявки на патент.*
10. Пат. 109744 Україна МПК 2016.01 A61N 2/06 2006.01 A61K 9/06 2006.01 A61P 43/00. Спосіб видалення та лікування новоутворень шкіри / Чан Т. М., Левітін Є. Я., Криськів О. С., Біловол А. М. ; Національний фармацевтичний університет – № u201511793, заявл. 30.11.15, опубл. 12.09.16, Бюл. № 17. – 6 с. *Особистий внесок: патентний пошук, розробка складу мезевої композиції та мазі, підготовка формули винаходу, оформлення заявки на патент.*
11. Using electrochemical oxidation study for synthesis of magnetite nanoparticles / Ye. Ya. Levitin, I. D. Roy, O. S. Kryskiv, T. M. Chan // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Укр. наук.–практ. конф., 24–25 квіт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 84.
12. Chan, T. M. Synthesis of Ag@Fe_3O_4 nancomposite by single–phase surface e modification method / T. M. Chan, Ye. Ya. Levitin, O. S. Kryskiv // Actual questions of development of new drugs : abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and student, April 22–23, 2014, Kharkiv. – Kharkiv : NUPh, 2014. – P.19.
13. Чан, Т. М. Магнитоуправляемые наноситемы типа «ядро–оболочка» с поверхностным модифицированным слоем / Т. М. Чан, Е. Я. Левитин, О. С. Крыськив // Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті : матеріали міжнар. наук.–практ. конф., Одеса, 20 – 21 берез. 2015 р. – Одеса, 2015. – С. 16–18.
14. Способ количественного определения компонентов магнитоуправляемого нанокомпозита Ag@Fe_3O_4 / Т. М. Чан, Е. Я. Левитин, О. С. Крыськив, К. И. Проскурина, В. П. Мороз // Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации : материалы науч.–практ. конф., Ташкент, 19–20 нояб. 2015 г. – Ташкент, 2015. – С. 6–7.
15. Створення магнітокерованих наноситем для застосування у фармації та медицині / Є. Я. Левітін, І. О.Ведерникова, А. О. Коваль, О. С. Криськів, Т. М. Чан, А. В. Фаталієва // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали ІІ Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., Харків, 12–13 листоп. 2015 р. – Х. : Вид–во НФаУ, 2015. – С. 165–166.
16. Чан, Т. М. Исследование поверхности нанокомпозита Ag@Fe_3O_4 типа «ядро–оболочка» / Т. М. Чан, Е. Я. Левитин, О. С. Крыськив // IV International Scientific Conference of Young Researchers Devoted to the 93–th Anniversary of Azerbaijani National Leader Heydar Aliyev, April, 29–30, 2016. – Baku, 2016. – P. 10.

17. Khanina, N. V. Syntesis, characterization and surface structiure of Ag@Fe_3O_4 core–shell nanocomposite / N. V. Khanina, T. M. Chan // Topical issues of new drugs development : abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 21, 2016. – Kh. : Publishing Office NUPh, 2016. – Vol. 1. – P. 32–33.
18. Zhytkova, O. A. Development of magnetic soft medicinal forms with Ag@Fe_3O_4 for the cryotherapy / O. A. Zhytkova, T. M. Chan // Topical issues of new drugs development : abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 21, 2016. – Kh. : Publishing Office NUPh, 2016. – Vol. 1. – P. 334–335.
19. Левітін, Є. Я. Синтез та дослідження магнітокерованого нанокомпозиту фармацевтичного призначення Ag@Fe_3O_4 типу «ядро–оболонка» / Є. Я. Левітін, Т. М. Чан, О. С. Криськів // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р. – Х., 2016. – Т. 1. – С. 33.

АНОТАЦІЯ

Чан Т.М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості магнітокерованого нанокомпозиту Ag@Fe_3O_4. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Міністерство охорони здоров’я України, Харків, 2017.

Дисертація присвячена синтезу магнітокерованого нанокомпозиту типу «ядро-оболонка» Ag@Fe_3O_4, в якому срібло знаходиться у вигляді острівкового покриття на поверхні наночасток магнетиту, вивченню його фізико-хімічних та медико-біологічних властивостей.

Запропоновано новий оригінальний спосіб синтезу функціонального магнітокерованого нанокомпозиту Ag@Fe_3O_4 типу «ядро-оболонка», показано залежність розмірів одержаних наночасток та типу покриття від мольного співвідношення компонентів системи. Оптимізовано склад композиту Ag@Fe_3O_4 для подальшого створення на його основі магнітокерованих лікарських засобів.

Розроблено простий та надійний спосіб кількісного визначення складу нанокомпозиту Ag@Fe_3O_4, що дає можливість проводити визначення срібла та феруму в одному зразку без додавання індикатора.

Вперше проведено дослідження Ag@Fe_3O_4 з використанням поверхневого плазмонного резонансу, встановлено тип та стан покриття, форму точкових наночасток срібла, їх організацію (наноструктуру).

Досліджено протимікробну активність нанокомпозиту Ag@Fe_3O_4, поряд з низькою токсичністю виявлено виражений протимікробний ефект відносно референс-штамів мікроорганізмів.

Запропоновано магнітокеровані лікарські форми на основі одержаного композиту Ag@Fe_3O_4 та вдосконалено спосіб видалення і лікування новоутворень шкіри з використанням створених мазевої композиції та мазі зі срібловмісним магнітним носієм.

Ключові слова: синтетичний модифікований магнетит, наночастки, ядро-оболонка, срібна оболонка, магнітокерований композит, поверхневий плазмонний резонанс, розміри, магнітна мазь, кріоскопія.

АННОТАЦИЯ

Чан Т.М. Синтез, физико-химические и биологические свойства магнитоуправляемого нанокомпозита $Ag@Fe_3O_4$. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Министерство охраны здоровья Украины, Харьков, 2017.

Диссертация посвящена синтезу магнитоуправляемых нанокомпозитов типа «ядро-оболочка» $Ag@Fe_3O_4$, в котором серебро находится в виде островкового покрытия на поверхности наночастиц магнетита, изучению его физико-химических и медико-биологических свойств.

Предложен новый оригинальный способ синтеза функционального магнитоуправляемого нанокомпозита $Ag@Fe_3O_4$ типа «ядро-оболочка», показано зависимость размеров полученных наночастиц и типа покрытия от мольного соотношения компонентов системы. Оптимизирован состав композита $Ag@Fe_3O_4$ для последующего создания на его основе магнитоуправляемых лекарственных средств. Разработанный способ синтеза композиционных структур $Ag@Fe_3O_4$ является технологически простым и экономически доступным и может быть рекомендован как синтетический способ получения магнитоуправляемых нанокомпозитов типа «ядро-оболочка».

Разработан простой и надежный способ количественного определения состава нанокомпозита $Ag@Fe_3O_4$, что дает возможность проводить определение серебра и железа в одном образце. В основе разработанного способа лежат две сопряженные методики – определения Ag методом Фольгарда и Fe (III) в магнетите – методом йодометрии. Данный способ позволяет проводить определение серебра без добавления индикатора, поскольку второй компонент – магнетит, содержит двух и трехвалентное железо.

Качественный (определяли тип элементов и их распределение на поверхности образца), количественный (содержание элементов в образце) и полуколичественный (сканированием поверхностной зоны получали информацию о ее химическом составе) анализ композита провели методом сочетания сканирующей электронной микроскопии с энергодисперсионной спектроскопией, что дало возможность визуализировать топографию поверхности наноматериала и установить его элементный состав.

Установлены магнитные характеристики образца, показано, что наночастицы композита находятся в суперпарамагнитном состоянии. Удельная намагниченность насыщения выбранного образца является достаточной для управления системы внешним магнитным полем.

Определена удельная площадь поверхности наночастиц $Ag@Fe_3O_4$ методом тепловой десорбции азота. На островковый характер покрытия указывает большая площадь удельной поверхности композита с серебряным поверхностным слоем, что увеличивает вероятность контакта посеребренных частиц с бактериями или вирусами, значительно улучшая их бактерицидное действие. Частицы с большой удельной

площадью поверхности имеют повышенную химическую и биохимическую активность.

Впервые проведено исследование $Ag@Fe_3O_4$ с использованием ППР, установлено тип и состояние покрытия, форму точечных наночастиц серебра, их организацию (наноструктуру). Выбор метода ППР для определения серебра на поверхности магнетита обусловлен свойствами, присущими только этому материалу: наибольшей интенсивностью полосы ППР, высоким коэффициентом экстинкции в максимуме (наименьшим пропусканием света наночастицами серебра в данной области спектра), явлением гигантского комбинационного рассеяния света, особенностями люминесценции и оптических характеристик приповерхностного слоя наночастиц серебра.

Исследована противомикробная активность нанокомпозита $Ag@Fe_3O_4$, наряду с низкой токсичностью обнаружен выраженный противомикробный эффект относительно референс-штаммов микроорганизмов. Микробиологические исследования в условиях *in vitro* (согласно Государственной фармакопеи Украины) выполняли методом «колодцев» (диффузии в агар). Бактериостатическую чувствительность оценивали по шкале величин зон задержки роста.

Предложены магнитоуправляемые лекарственные формы многофункционального действия с магнитным наполнителем $Ag@Fe_3O_4$ для проведения криодеструкции новообразований кожи – магнитоуправляемые мазевая композиция и мазь. Серебро усиливало теплопроводность магнитной композиции, обеспечило репаративное действие мази, при этом дополнительно могло выполнять роль консерванта ЛФ, что необходимо при дальнейшем их использовании и хранении.

Усовершенствован способ удаления и лечения новообразований кожи с использованием созданных мазевой композиции и мази с серебросодержащим магнитным носителем. Использование мазевой композиции способствовало увеличению анальгетического эффекта на 20%, глубины замораживания на 28%, уменьшение продолжительности криовоздействия на 50%. Мазь для дальнейшего лечения и заживления раны после хирургических манипуляций, улучшила послеоперационные показатели в среднем на 50%.

Изучена возможность использования метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для установления состава предложенной мази. Полученные результаты показали, что время удерживания пиков растворов мази с $Ag@Fe_3O_4$ и суммарного стандартного образца совпадают, что свидетельствует об идентичности этих компонентов.

Ключевые слова: синтетический модифицированный магнетит, наночастицы, ядро-оболочка, серебряная оболочка, магнитоуправляемый композит, поверхностный плазмонный резонанс, размеры, магнитная мазь, криоскопия.

SUMMARY

Chan T.M. Synthesis, physical, chemical and and biological properties of magneto-controllable nanocomposite $Ag@Fe_3O_4$. – Manuscript.

Thesis for the Degree of candidate of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2017.

The dissertation is devoted to the synthesis of nanocomposites magnetically operated

such as «core-shell» $Ag@Fe_3O_4$, where the silver is in the form of an islet coating on the surface of nanoparticles of magnetite, the study of its physical, chemical and biomedical properties.

A new original method for the synthesis of functional magnetically operated nanocomposite $Ag@Fe_3O_4$ such as «core-shell» was offered, the dependence of the size received nanoparticles and coating type from the molar ratio of the system components was shown.

Composition of the composite $Ag@Fe_3O_4$ for the subsequent creation on its base of magnetically operated drugs is optimized.

For the first time was studied the $Ag@Fe_3O_4$ using surface Plasmon resonance, the type and condition of the coating, the shape of points of silver nanoparticles, their organization (nanostructure) were set.

A simple and reliable method for the quantitative determination of the nanocomposite composition $Ag@Fe_3O_4$ was designed, which allows a determination of silver, and iron in the same sample without the addition of the indicator.

Antimicrobial activity nanocomposite $Ag@Fe_3O_4$ was studied, along with the low toxicity antimicrobial effect relative to reference strains of microorganisms was found.

Magnetically operated dosage forms based on the obtained composite $Ag@Fe_3O_4$ were proposed and process for the removal and treatment of skin neoplasm were improved using an ointment composition and ointments with silver-magnetic carrier.

Keywords: synthetic modified magnetite, nanoparticles, core-shell, silver shell, magneto controllable composite system, surface Plasmon resonance, sizes, magnetite ointment, cryoscopy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
ДФУ – Державна фармакопея України
ЗМП – зовнішнє магнітне поле
ЛФ – лікарська форма
НЧ – наночастки
НЧМ – НЧ магнетиту
НЧС – НЧ срібла
ПЕО – поліетиленоксид
ППР – поверхневий плазмонний резонанс
РФА – рентгенофазовий аналіз
СПМ – суперпарамагнітний стан НЧ
EDX – енергодисперсійна спектроскопія
SEM – скануюча електронна мікроскопія

Підписано до друку 26. 05. 2017 р. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В.В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Свідоцтво про Державну реєстрацію:
Серія: В00 № 941249 від 28.01.2003 р.