

## НАНОКОМПОЗИТИ НА ОСНОВІ ОРНІДАЗОЛУ ТА ПІРОГЕННОГО КРЕМНЕЗЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ РАН

*Синтезовано нанокompозити з антимікробними властивостями на основі пірогенного кремнезему та орнідазолу з водного та зі спиртового розчинів діючої речовини; для підтвердження ідентичності препаратів таблетованого орнідазолу та розчину для ін'єкцій орнігілу було знято УФ-спектри поглинання їхніх розчинів та отримано максимуми поглинання при довжині хвилі, що є характерною для чистого орнідазолу; підтверджено наявність функціональних груп активної речовини на поверхні нанокompозитів методом ІЧ спектроскопії та встановлено, що відбувається лише фізична адсорбція та можливе утворення водневих зв'язків; досліджено кінетику десорбції активної речовини з поверхні отриманих нанокompозитів із поступовим вивільненням препарату у фізіологічний розчин протягом 12 годин; встановлено, що найефективніше у фізіологічному розчині відбувається десорбція орнідазолу зі зразка нанокompозиту 4АОВ, що зумовлено меншим зв'язуванням препарату з поверхнею пірогенного кремнезему у водному розчині, ніж у спиртовому, завдяки створенню більш активних адсорбційних центрів у присутності спирту; отримані в результаті десорбції концентрації орнідазолу у фізіологічному розчині є достатніми для пригнічення життєдіяльності бактерій при рановому процесі та підтримуються протягом тривалого періоду часу завдяки поступовому вивільненню препарату. Одержані результати свідчать, що синтезовані нанокompозити на основі пірогенного кремнезему та орнідазолу перспективні для використання як препарати пролонгованої дії для доставки орнідазолу в рану для профілактики анаеробної інфекції, лікування опіків та гнійних ран.*

**Ключові слова:** антимікробні нанокompозити, пірогенний кремнезем, орнідазол, десорбція, препарат пролонгованої дії.

### Вступ

Однією з актуальних проблем у військовій хірургії залишається проблема лікування вогнепальних ран. Вироби на основі нанокompозитних матеріалів знаходять застосування в різноманітних галузях медицини, наприклад, біологічно-активні полімери, конструкції широкого спектру застосування, функціонального призначення і терміну дії, а також різноманітні покриття. Тому одним із важливих підходів у галузі нанокompозитних матеріалів біомедичного призначення є створення біосумісних матеріалів з антимікробними властивостями та виробів на їх основі [1; 2]. Окрім того, до важливих і перспективних напрямів застосування функціонально-активних нанокompозитних матеріалів належить створення систем пролонгованого вивільнення та цілеспрямованої доставки лікарських засобів. Цей інтерес передусім зумовлений тим, що застосування нанокompозитів із лікарськими препаратами пролонгованої дії для лікування ускладнених ран дає змогу не лише зменшити дозу діючої речовини, але

й має низку суттєвих переваг: може застосовуватись для лікування аеробної та анаеробної інфекції, яке б мало підвищений профілактичний та лікувальний ефект, очищувало уражену поверхню, покращувало кровопостачання тканин, ліквідувало неприємний гнійний запах, особливо при анаеробній інфекції, та мало протинабряковий ефект [3].

Мета цієї роботи – синтезувати антимікробні нанокompозити на основі пірогенного кремнезему та орнідазолу для лікування ускладнених ран та дослідити їхні фізико-хімічні властивості, зокрема дослідити кінетику десорбції орнідазолу з поверхні нанокompозиту методом УФ спектроскопії.

### Матеріали та методи дослідження

Як носій використовували пірогенний кремнезем (аеросил А-300 «Силлард П») виробництва Калуського дослідно-експериментального заводу МНТК «Хімія поверхні» з площею поверхні 290 м<sup>2</sup>/г (за низькотемпературною адсорбцією азоту методом БЕТ).

Орнідазол (1-(3-хлор-2-гідроксипропіл)-2-метил-5-нітроімідазол) належить до препаратів групи 5-нітро-імідазолів, які мають високий ступінь проникнення в органи та тканини. Його висока ефективність визначається швидким бактерицидним ефектом, низькою інгібуючою концентрацією по відношенню до бактерій, низьким рівнем токсичності, фармакокінетичними властивостями, які забезпечують тривалий післяантибіотичний ефект. Проте головними перевагами орнідазолу є гальмування розвитку резистентності у мікроорганізмів завдяки наявності в його молекулі хлорметильної групи (рис. 1) та низька частота побічних ефектів, що переважно пов'язано з невеликим ступенем зв'язування з білками плазми [4].

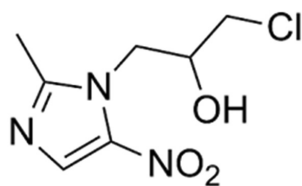


Рис. 1. Орнідазол  
(1-(3-хлор-2-гідроксипропіл)-2-метил-5-нітроімідазол)

Орнідазол використовували у двох формах – таблетований орнідазол виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод», активну речовину якого розчиняли у спирті, та розчин орнідазолу у фізіологічному розчині – Орнігіл (ТОВ «Юрія-Фарм» Україна).

Для підтвердження ідентичності препаратів таблетованого орнідазолу та розчину для ін'єкцій орнігілу було знято УФ-спектри поглинання їхніх розчинів на спектрометрі Specord 200 Analytic Jena та отримано максимуми поглинання при довжині хвилі 314 нм (рис. 2), що є характерною для чистого орнідазолу за літературними даними [4]. Використовуючи цю довжину хвилі, в подальшому було виміряно кінетику десорбції лікарського препарату з поверхні нанокompозиту, що може характеризувати антимікробну дію препарату в часі та підтверджувати пролонгованість дії препарату.

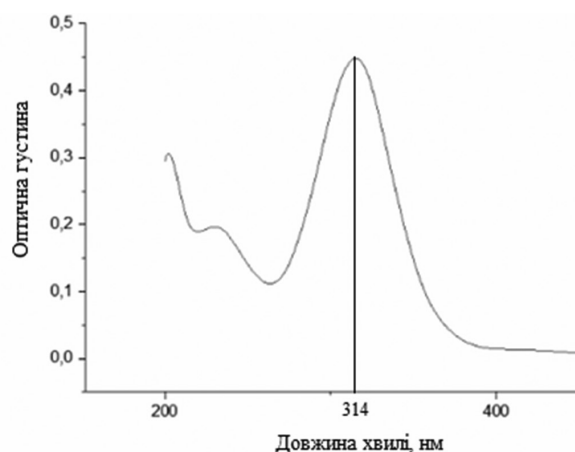


Рис. 2. УФ-спектр поглинання орнідазолу

Дослідження синтезованих нанокompозитів проводили методом ІЧ-спектроскопії з Фур'є-перетворенням на спектрометрі Bruker JFS-66 (Німеччина) з використанням програмного забезпечення Opus 4.0.

#### Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Синтез нанокompозитів на основі високодисперсного пірогенного кремнезему для порівняння було проведено зі спиртового та водного розчинів орнідазолу методом імпрегнування в динамічних умовах. Пірогенний кремнезем просочували відповідними розчинами активного компонента і після тривалої гомогенізації при перемішуванні висушували в сушильній шафі при температурі 50 °С.

Такий вибір розчинників був зумовлений різною розчинністю орнідазолу у воді та спирті. У зв'язку з цим для синтезу нанокompозитів з водного розчину (3АОВ, 4АОВ) було використано ін'єкційну форму орнідазолу (Орнігіл ТОВ «Юрія-Фарм» Україна), а для синтезу нанокompозитів зі спиртового розчину (3АОС, 4АОС) було використано форму орнідазолу в таблетках (Орнідазол ПАТ «Київський вітамінний завод»), з яких компонент вилучався розчиненням у спирті.

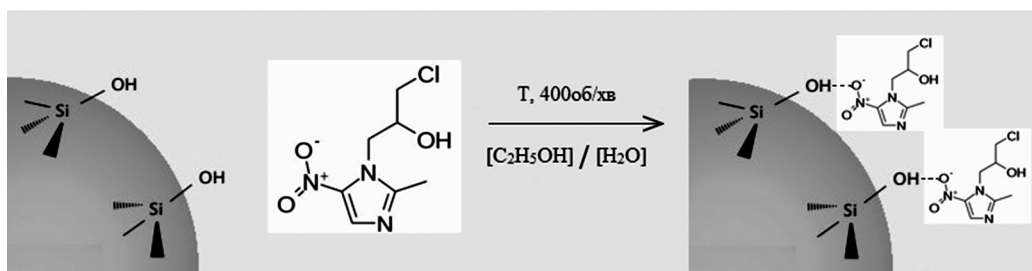


Рис. 3. Схема синтезу нанокompозиту з орнідазолом з водного та спиртового розчинів

На схемі реакції (рис. 3) представлено пропонувану взаємодію активної речовини з поверхнею кремнезему за рахунок утворення водневих зв'язків між нітрогрупою препарату та силанольними групами поверхні. Окрім того, не виключено утворення слабких зв'язків між орнідазолом та поверхнею пірогенної силіки за рахунок фізичної адсорбції за участі диполь-дипольних взаємодій та водневих зв'язків з іншими полярними групами орнідазолу.

Всі синтези було проведено при температурі 25 °С. При цьому було отримано зразки модифікованих наноккомпозитів з очікуваним вмістом орнідазолу на поверхні 3,2 та 3,6 % і 4,3 та 4,6 % відповідно для синтезів із водних та спиртових розчинів, як продемонстровано в таблиці.

Таблиця. Склад синтезованих наноккомпозитів

Назва зразка	Наважка орнідазолу (мг)	Наважка кремнезему (мг)	Розчинник	Теоретичний вміст орнідазолу (%)
3АОС	100	2700	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ОН	3,6
3АОВ	50	1500	H <sub>2</sub> O	3,2
4АОС	120	2500	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ОН	4,6
4АОВ	50	1106	H <sub>2</sub> O	4,3

Утворені наноккомпозити з пірогенного кремнезему та орнідазолу є білими твердими порошкоподібними речовинами з жовтуватим відтінком. У порівнянні з початковою речовиною (пірогенним кремнеземом) кінцевий наноккомпозит має набагато більшу насипну густину, щонайменше в 10 разів. Така усадка пояснюється утворенням конгломератів аеросилу під час його ліофілізації розчинником. У випадку зі спиртовим синтезом не виключено модифікування поверхні аеросилу

етоксигрупами. Утворення усадженого наноккомпозиту є також наслідком сушіння при температурі 50 °С після проведення модифікування. Оскільки вона була меншою, ніж температура випаровування розчинників, можна судити про частину фізично зв'язаної води на поверхні наноккомпозиту у випадку з синтезом із водного розчину.

Вибрані концентрації можна вважати оптимальними тому, що вміст активного компонента достатньо високий для антимікробної дії [5], а на поверхні нанокремнезему ще достатньо вільних від адсорбованих молекул активних центрів для адсорбції отруйних ранових деєструктів поліпептидної природи.

В ІЧ-спектрі орнідазолу (рис. 4) наявні смуги поглинання при 3314 та 3175 см<sup>-1</sup>, що відповідають

валентним коливанням ОН-групи вільної та зв'язаної водневими зв'язками; смуги поглинання при 3090 см<sup>-1</sup> відповідають валентним асиметричним коливанням СН-груп. Також наявні смуги поглинання при 1570 см<sup>-1</sup>, що відповідають асиметричним коливанням NO<sub>2</sub>-груп; та 1360 см<sup>-1</sup> і 1280 см<sup>-1</sup> – відповідають симетричним коливанням NO<sub>2</sub>-груп. Смуги поглинання при 1190 см<sup>-1</sup> можна віднести до деформаційних симетричних коливань СН-групи, а 830 см<sup>-1</sup> – до коливань CN і NO<sub>2</sub> груп. Смуги поглинання при 750 см<sup>-1</sup> відповідають валентним коливанням С-Сl групи [6; 7].

У спектрі пірогенного кремнезему А300 наявні смуги поглинання при 1100 см<sup>-1</sup>, що відповідають наявності валентних коливань силоксанової групи (ν<sub>Si-O</sub>), ОН-групам відповідає широка смуга при 3700–3200 см<sup>-1</sup> (ν<sub>OH</sub>) [7], смуги вільних силанолів при 3750 см<sup>-1</sup> не спостерігаються, оскільки за рахунок водневих зв'язків з адсорбованою водою вони перекриваються широкою смугою, згаданою раніше.

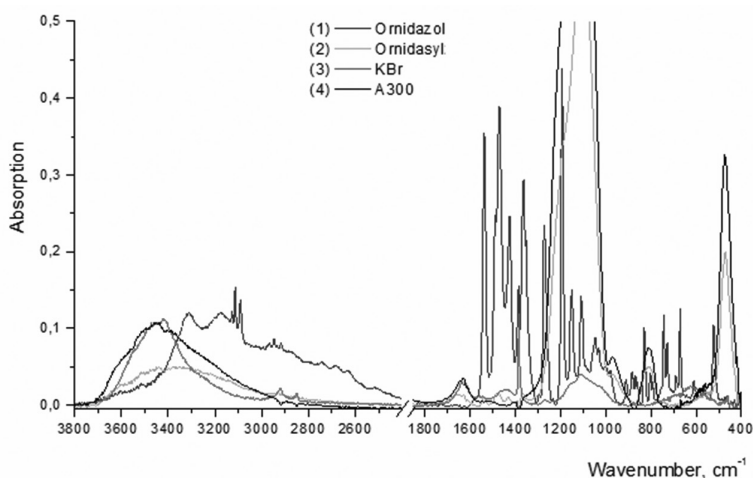


Рис. 4. ІЧ-спектр поглинання: (1) орнідазолу; (2) наноккомпозит на основі пірогенного кремнезему та орнідазолу 4,6 %; (3) KBr; (4) А300 – аеросилу

У модифікованому орнідазолі аеросилі (рис. 4) спостерігається лише часткове зміщення смуги валентних коливань ОН-групи з  $3500\text{ см}^{-1}$  до  $3400\text{ см}^{-1}$  та поява лише малоінтенсивних смуг поглинання при  $1570\text{ см}^{-1}$ , які відповідають асиметричним коливанням  $\text{NO}_2$ -групи, тому можна стверджувати, що пройшла тільки фізична адсорбція, а зсув смуги коливань, яка відповідає гідроксильним групам, свідчить про участь в утворенні водневих зв'язків адсорбованих молекул орнідазолу. Це підтверджує присутність орнідазолу в нанокompозиті без суттєвої хімічної взаємодії компонентів нанокompозиту між собою [6].

Процес десорбції синтезованих нанокompозитів (3АОС, 3АОВ, 4АОС, 4АОВ) досліджували, використовуючи фізіологічний розчин. Наважка синтезованого нанокompозиту становила  $0,18\text{ г}$ , фізіологічний розчин –  $90\text{ мл}$ . Дослідження процесу десорбції орнідазолу

з поверхні нанокompозиту проводили на спектрометрі Labinstech VV-1200 (на довжині хвилі  $314\text{ нм}$ ).

Для того щоб проідентифікувати результати процесу десорбції орнідазолу з поверхні нанокompозиту, побудували калібрувальну криву залежності оптичної густини від концентрації орнідазолу (використовуючи розчин для інфузій орнігіл) (рис. 5). Коефіцієнт кореляції дорівнює  $0,9989$ .

Спираючись на калібрувальну криву орнідазолу (рис. 5), розрахували концентрацію препарату в отриманих зразках та побудували графіки впливу методу синтезу та концентрації орнідазолу в синтезованому нанокompозиті на його десорбцію у фізіологічному розчині через певні проміжки часу (рис. 6).

З рис. 6 видно, що відбувається поступове вивільнення орнідазолу з поверхні нанокompозиту у фізіологічний розчин, тому можна зробити висновок про пролонговану дію препарату протягом 12 годин. Аналіз кривих десорбції показує, що на початку десорбції орнідазолу краще відбувається зі зразків нанокompозитів, синтезованих із водних розчинів орнідазолу 3АОВ та 4АОВ, ніж зі спиртових. Найефективніше та з досягненням найбільших концентрацій препарату у фізіологічному розчині десорбція орнідазолу відбувається зі зразка нанокompозиту 4АОВ (синтез з водного розчину, початковий вміст орнідазолу  $4,3\%$  від маси пірогенного кремнезему). Це зумовлено меншим зв'язуванням препарату з поверхнею пірогенного кремнезему у водному розчині, ніж у спиртовому, завдяки створенню більш активних адсорбційних центрів у присутності спирту.

Отримані в результаті десорбції концентрації орнідазолу у фізіологічному розчині є достатніми для пригнічення життєдіяльності бактерій при рановому процесі [5], поступове вивільнення препарату з поверхні нанокompозиту в рану забезпечуватиме підтримання

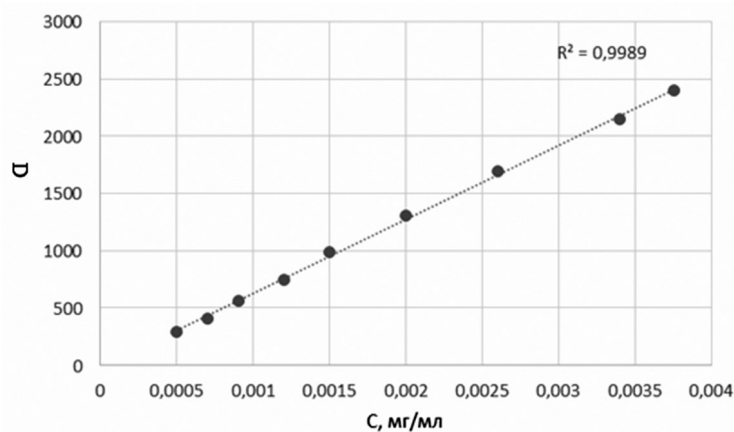


Рис. 5. Калібрувальна крива залежності оптичної густини від концентрації орнідазолу

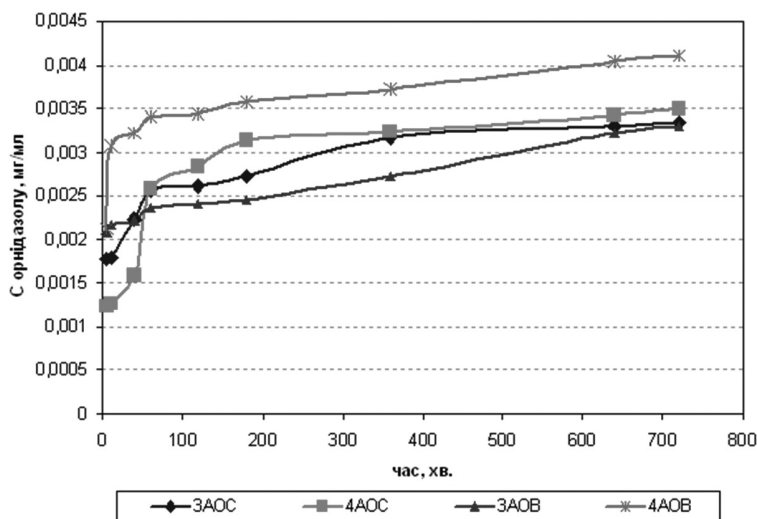


Рис. 6. Вплив методу синтезу та концентрації орнідазолу в нанокompозиті на тривалість його десорбції у фізіологічному розчині

необхідних концентрацій препарату протягом 12 годин для зумовлення тривалого бактерицидного ефекту, а наявність вільних адсорбційних активних центрів на поверхні кремнезему дасть змогу очищувати та підсушувати рану в процесі лікування шляхом адсорбування ранових де-структів [8].

Таким чином, одержані результати свідчать про можливість успішного використання синтезованих нанокompозитів на основі пірогенного кремнезему як препаратів пролонгованої дії для доставки орнідазолу чи інших компонентів для створення нових систем спрямованого і контро-льованого вивільнення активної речовини.

#### Список літератури

1. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка / [В. И. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев и др.]. – Москва : Высшая школа, 1990. – 352 с.
2. Curtis J. Silicone biomaterials: history and chemistry. & Medical Applications of Silicones / J. Curtis, A. Colas // Biomaterials Science. – 2004. – № 2. – P. 80–90.
3. Геращенко І. І. Нанотехнології в медицині та фармації / І. І. Геращенко, О. А. Васильченко // Пробл. екол. біотех-нол. – 2012. – № 1. – С. 1–13.
4. Бобрицька Л. О. Розробка та валідація методики кількісного визначення таблеток з орнідазолом / Л. О. Бобрицька, О. С. Назарова, Ю. М. Вербова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 3. – С. 9–14.
5. Герич І. Д. Орнідазол у лікуванні хірургічної неклостри-дальної анаеробної інфекції / І. Д. Герич, В. В. Вашук, Т. В. Хомченко, О. М. Морозович // Здоров'я України (Хірургія. Ортопедія. Травматологія). – 2013. – № 2. – С. 32–33.
6. Vaghani S. S. Synthesis and characterization of pH-sensitive hydrogen composed of carboxymethyl chitosan for colon targeted delivery of ornidazole / S. S. Vaghani, M. M. Patel, C. S. Satish // Carbohydr Res. – 2011. – Vol. 347. – P. 76–82.
7. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органичес-ких соединений : справочные материалы / Б. Н. Тарасе-вич ; МГУ им. М. В. Ломоносова, хим. ф-т, кафедра органи-ческой химии. – Москва : [МГУ им. М. В. Ломоносова], 2012. – С. 4–49.
8. Пат. 6356 Україна, 7 А61К35/00. Комплексний антимікроб-ний сорбційний препарат метросил для профілактики хірур-гічної інфекції та лікування перитоніту, гнійних ран, трофіч-них виразок, опіків / Біляєва Ольга Олександрівна, Голуб Олександр Андрійович, Радзіховський Анатолій Павлович, Невзгляд Василь Андрійович, Прошок Раду Радувич, Нешта Вячеслав Васильович ; власник Біляєва Ольга Олександрів-на, Голуб Олександр Андрійович. – № 20040604960 ; заявл. 22.06.2004 ; опубл. 16.05.2005, Бюл. № 5. – 2 с.

T. Murlanova, S. Kotsiuda, P. Vakuliuk, A. Golub

### NANOCOMPOSITES ON THE BASIS OF ORNIDAZOLE AND PYROGENIC SILICA FOR TREATMENT OF COMPLICATED WOUNDS

*The paper describes the nanocomposites with antimicrobial properties, synthesized on the basis of pyrogenic silica and ornidazole from the aqueous and alcoholic solutions of the active substance. UV absorption spectral data were collected for the solution of ornidazole tablets and ornigil injection solution to confirm the identity of the drugs, and absorption peaks were obtained with absorbed wavelengths, which is characteristic for the pure ornidazole. The presence of functional groups of the active substance on the surface of nanocomposites was confirmed with the method of IR spectroscopy, and it was found out that the binding of ornidazole to the silica surface is a result of physical adsorption and the possible formation of hydrogen bonds. The study focuses on the kinetics of desorption of the active substance from the surface of the produced nanocomposites with the gradual release of the drug in the physiological solution for 12 hours. It was found out that the most effective is desorption of ornidazole from the sample of nanocomposite 4A0B into the physiological solution due to the lower binding of the preparation with the surface of pyrogenic silica in an aqueous solution than in alcohol due to the creation of more active adsorption centers in the presence of alcohol. The concentration of ornidazole obtained by desorbing into the physiological solution was sufficient to suppress the bacterial activity of the wound, and it was maintained at the desired level for a long period of time due to the gradual release of the drug. The obtained results show that the synthesized nanocomposites on the basis of pyrogenic silica and ornidazole are promising for use as prolonged-release preparations for delivery of ornidazole into the wound to prevent anaerobic infection, treating burns, and purulent wounds.*

**Keywords:** antimicrobial nanocomposites, pyrogenic silica, ornidazole, desorption, slow-release drug.

Матеріал надійшов 14.09.2017