

ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF NANO-PARTICLES OF METALS

Ukrainetz A., Pyrog T., Konon A., Morozova A.
National University of Food Technologies, Kyiv

Many experts consider that XXI century will be a century of nanoscience and nanotechnology, which will give beginning of The third scientific and technical revolution. One of the direction of use of the nano-particles is medicine.

Due to the unique properties they have a wide spectrum of antimicrobial and antiviral action, are effective in low concentrations, do not have a negative influence on the human organism, and on some occasions show a protector action.

Nano-particles are effective at a fight against a cancer and HIV infection, they can be used like new generation vaccines for treatment of pseudorheumatism, in ophthalmology, for making nanoshells, in veterinary surgery for treatment of wounds and making of surgical filaments of guy-sutures and for protection of organism's cells.

Nano-particles are complicated microobjects that are nano-structured on the surface or in the volume. They can be examined as the special state of matter, as properties of materials formed by nano-particles are not the same to properties of usual material.

It was showed that microelements in the ionic or atomic state are much more toxic than nano-particles. Antimicrobial properties of nano-metals are expressed in relation to pathogenic microorganisms, and, unlike the ions of the same metals, do not appear in relation to mammals.

The aim of the present work was to determine the antimicrobial action of nano-particles of silver, gold and cerium dioxide on the test-cultures of different microorganisms (bacteria, fungi, yeasts).

The display of antimicrobial properties depends on different factors: the cell concentration, concentration of antimicrobial substances and the exposition time.

It was obtained that nano-particles of silver, gold and cerium dioxide in concentrations of 0.5-7.5 mg/l show an antimicrobial action towards *Escherichia coli* IEM-1, *Bacillus subtilis* BT-2 and *Saccharomyces cerevisiae* OB-3. It was determined that the most effective preparation was silver, that independently or in mixture with nano-gold annihilated 100% of bacteria and yeasts trough an hour of exposition, acted on resistant spore culture of *B. subtilis* BT-2.

ПОЛІМЕРНІ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНІ АГРЕГАТИ ЯК НАНОКОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ТРАНСПОРТУВАННЯ ЛІКІВ ТА НАНОРЕАКТОРИ ДЛЯ СИНТЕЗУ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА

Будішевська О.Г., Кудіна О.О., Хоменко О.І., Воронов С.А
Національний університет „Львівська політехніка”

Останнім часом велика увага приділяється створенню та дослідженню нанорозмірних супрамолекулярних матеріалів, які одержують в процесі самоорганізації амфифільних макромолекул у розчинах за рахунок міжмолекулярних зв'язків. Зокрема, до утворення таких супрамолекул здатні макромолекули гребінчатих полімерів, які вздовж основного ланцюга містять ліпофільні та гідрофільні прищеплені ланцюги. Присутність гідрофільних і ліпофільних ланцюгів у макромолекулі зумовлює їх розчинність у водному середовищі і у неполярних розчинниках.

У розчинах макромолекули амфифільних гребінчатих полімерів, в залежності від структури, можуть змінювати свою конформацію у відповідь на зміну властивостей зовнішнього середовища, зокрема, природи розчинника. У розведених розчинах вони утворюють мономолекулярні структури, які у водних середовищах аналогічні «прямим», а у неполярних – «зворотним» міцелам унаслідок сольватації відповідних фрагментів.

З підвищенням концентрації утворюються полімерні структури з поступовим ускладненням «ієрархії» супрамолекулярних агрегатів. Такі «зворотні» мономолекулярні міцели або складніші супрамолекулярні агрегати у водних середовищах здатні сольобілізувати водонерозчинні речовини, і можуть бути використані як наноконтейнери для іммобілізації водонерозчинних лікарських препаратів і доставки їх до клітин-мішеней. Разом з тим, у неполярних розчинниках «прямі» мономолекулярні міцели або супрамолекулярні агрегати здатні сольобілізувати водні розчини реагентів і можуть бути використані як нанореактори для синтезу, зокрема, наночастинок срібла.

Гребінчаті амфифільні кополімери (ГАК) одержували ацилуванням монометилових етерів поліетиленгліколів з однією кінцевою гідроксильною групою бінарними альтернативними кополімерами малеїнового ангідриду та α -олефінів або октилметакрилату.

За допомогою UV-Vis спектроскопії показано, що у водних розчинах кополімеру додецен – ко - малеїновий ангідрид - ко - метоксиполіоксиетиленмалеїнату (ДДЦ-МА-МПЕГ) відбувається сольобілізація олеофільного барвника Nile Red або водонерозчинних антибіотиків. Разом з тим, показано також, що водорозчинний барвник малахітовий зелений сольобілізується у бензольному розчині ДДЦ-МА-МПЕГ. Встановлено, що кількість сольобілізованого барвника визначається концентрацією кополімеру ДДЦ-МА-МПЕГ у розчині.

Супрамолекулярні агрегати ДДЦ-МА-МПЕГ були використанні як нанореактори синтезу наночастинок срібла. Одержано наночастинки срібла з розмірами 27-30 нм і вузьким розподілом окисно-відновними реакціями за участю прекурсорів $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ та поліоксиетиленових ланцюгів у концентрованих бензольних розчинах (10-50% мас) кополімеру ДДЦ-МА-МПЕГ.

Такі наночастинки срібла можуть бути використані для створення антибактеріальних препаратів, а супрамолекулярні агрегати ГАК - як наноконтейнери для доставки ліків до клітин-мішеней.

ВУГЛЕЦЕВІ НАНОТРУБКИ ЯК ЗАСІБ ЦІЛЬОВОЇ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ

Губін Ю.І.¹, Картель М.Т.² Коваленко С.М.¹ Іванов Л.В.¹

¹Національний фармацевтичний університет,

²Інститут хімії поверхні ім. О.О.Чуйка НАН України

Вуглецеві нанотрубки (ВНТ) вважаються одним із найперспективніших матеріалів для використання в багатьох галузях науки і техніки, в т.ч. у фармації. Це трубчасті структури з атомів вуглецю з порожниною всередині довжиною до 100 нм і діаметром 1–2 нм.

В даний час карбонові нанотрубки широко досліджуються в біології, медицині та фармації для створення направлених систем доставки лікарської речовини (ЛР).

Щоб знайти можливості використовувати нанотрубки у фізіологічних розчинах проводиться інтенсивний пошук шляхів отримання розчинених ВНТ.

Метою наших досліджень було отримання водорозчинних систем з карбоновими нанотрубками, вивчення можливості використання ВНТ у якості резервуарів для лікарських речовин, та вплив ВНТ на клітини.

Проведені дослідження та отримані результати:

1. Вивчено можливості використання ВНТ, як резервуарів для ЛР, за допомогою системи спінових зондів:

Показано, якщо розмір молекули зонда, виходячи з його структури складає, в діаметрі від 5 до 7,5 Å. Молекули такого розміру вільно проникають в порожнину ВНТ. Ліпофільні молекули розміром більше 10 Å не здатні заходити всередину порожнини внутрішнього циліндра карбонової нанотрубки.

2. Вивчено взаємодію ВНТ з клітинами методом спінових зондів. Показано, що запропонований метод дослідження цитотоксичності ВНТ є унікальною можливістю отримувати найважливішу інформацію відносно активності мітохондрій без руйнування клітин, а також відносно впливу нанотрубок на електрохімічні процеси усередині клітини.

3. Отримано стабільні гідрофільні дисперсні системи ВНТ:

Виготовлено колоїдні розчини ВНТ у 0,23% ТВНі. Вони виявилися стабільними системами у діапазоні концентрації ВНТ від 0,320 мг% до 4,0 мг% впродовж 2-х діб. Такі системи є біосумісними, та можуть бути використані для біологічних та хімічних досліджень. Водорозчинні дисперсні системи нанотрубок також мають перспективи для виготовлення ліпосомальних форм ВНТ.

4. Визначення цитотоксичності ВНТ:

При дослідженні впливу ВНТ на еритроцити за методом спінових зондів показано, що ВНТ призводять до збільшення проникності клітинних мембран, причому процес розвивається у часі.

Методом електричного пробою яйцеклітин миші показано збільшення майже в 4 рази провідності яйцеклітини при скріпленні ВНТ з мембраною. Ступінь збільшення провідності клітин, при зв'язуванні з ними нанотрубок, може служити тестом для оцінки вмісту провідних (металевих) нанотрубок в сумарній фракції нанотрубок, зроблених по різних технологіям, а також для оцінки електропровідності модифікованих трубок і нових наноконструкцій. При дослідженні дії ВНТ на проліферацію дріжджових клітинних культур показано, що ВНТ за досліджених умов не надають дії, що інгібує проліферацію досліджених клітинних культур. Навпаки, присутність невеликих кількостей ВНТ (1 мкг/мл) в суспензії дріжджеподібних грибів призводить до помітного збільшення росту клітинних колоній в 2-4 рази.

ВЛИЯНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА СПЕРМАТОЗОИДЫ

Губин Ю.И.¹, Крамар М.Й.², Коваленко С.Н.¹, Картель Н.Т.³, Иванов Л.В.¹

¹Национальный фармацевтический университет,

²Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,

³Институт химии поверхности им. А.А.Чуйко НАН Украины

В настоящее время наблюдается повышенный интерес к наноуглеродным образованиям (фуллеренам, наноалмазам, нанотрубкам, графенам и др.), вследствие наличия у них комплекса особых, зачастую уникальных свойств. Углеродным нанотрубкам (УНТ) принадлежит доминирующее положение по объемам исследований и практическому использованию. В то же время остаются открытыми и дискуссионными вопросы токсичности, биосовместимости, а также экологической безопасности УНТ при их массовом производстве и применении.

Данная работа посвящена оценке влияния УНТ на активность сперматозоидов, что для мужских гамет является интегральным показателем их фертильности. В работе использовали суммарную фракцию высокочистых многостенных УНТ, полученных на пилотной установке, разработанной Институтом химии поверхности им. А.А.Чуйко НАН Украины и ООО «ТМСпецмаш» (г. Киев), путем каталитического пиролиза непредельных углеводородов. Внутренний диаметр УНТ составляет 1-2 нм, внешний 10-40 нм, зольность – менее 0,4%, содержание УНТ – более 95%. Для исследования подвижности сперматозоидов в присутствии УНТ использовали эякуляты, полученные у мужчин с нормоспермией. Концентрацию и подвижность сперматозоидов определяли в камере Makler (Израиль), согласно рекомендациям ВОЗ. В экспериментах определяли общее содержание сперматозоидов в нативных образцах, а также фракцию сперматозоидов с быстрым (группа “а”) и медленным (группа “б”) поступательным прямолинейным движением. Средняя ошибка количественных определений групп а и б не превышала 10%. Подсчет подвижных сперматозоидов групп (а+б) в присутствии УНТ проводили через определенные промежутки времени на протяжении 4 ч. Анализ полученных результатов показал, что в течение 1-2 ч активность нативных сперматозоидов существенно не меняется, а по истечении более длительного времени снижается. В то же время присутствие малых и средних (10-40 мкг/мл) концентраций обычных и окисленных УНТ в образцах спермы не приводит к снижению подвижности сперматозоидов на фоне постепенного естественного падения их подвижности в контрольных образцах. Таким образом, малые и средние концентрации УНТ не обладали цитотоксическим действием на сперматозоиды в эксперименте. Более того, прослеживается явно выраженная тенденция активационного действия УНТ при малых концентрациях (10 и 20 мкг/мл). При этом активность сперматозоидов в присутствии УНТ достоверно выше их активности в нативной сперме, начиная со второго часа наблюдения. При введении больших концентраций УНТ – 100 и 200 мкг/мл нами также не наблюдалось какого-либо падения подвижности сперматозоидов по сравнению с контролем, что указывает на отсутствие цитотоксического эффекта. При небольших концентрациях (10-20 мкг/мл) УНТ оказывают протекторное действие на клетки сперматозоидов. Исходя из физико-химических свойств углеродных сорбентов, можно предположить, что такое защитное действие заключается в ингибировании перекисного окисления липидов мембраны и поглощении токсических продуктов метаболизма сперматозоидов в среде их обитания. В результате этого после 2-го часа наблюдения количество активных (подвижных) клеток в сперме в присутствии УНТ выше, чем в контрольных образцах в ряде случаев более чем на 20%.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КНТ ТА ЕМВ ММД В ДОСЛІДАХ IN VITRO

Доброва В.Є., Коваленко С.М., Степанова К.О.

Національний фармацевтичний університет

На сучасному етапі в медичній практиці все частіше робиться акцент на використання пріоритетних напрямків нанофармакології та наномедицини.

Сучасні технології дозволяють оперувати речовинами не тільки мікрометрових, а й нанометрових розмірів, що дозволяє впливати на молекулярний рівень організації живої тканини та здійснювати контроль над будовою органів, використовуючи атом як складову частину.

Сьогодні одним з найперспективніших матеріалів в нанофармакології є карбонові нанотрубки (КНТ), завдяки яким стало можливим оптимізувати ефективність ліків, звести до мінімуму їх побічні ефекти та покращити комплаєнс. А одне з провідних місць серед напрямків наномедицини, за даними літератури, займає використання електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону (ЕМВ ММД). На сьогодні методики лікування з використанням КНТ та ЕМВ ММД знайшли своє застосування в усіх галузях медицини. Але механізми їх впливу на клітинному рівні недостатньо вивчені. Тому вивчення впливу КНТ та ЕМВ ММД на клітинному рівні в досліджах *in vitro* залишається актуальним питанням.

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу карбонових нанотрубок (КНТ) та електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону (ЕМВ ММД) на життєздатність клітин кісткового мозку в умовах *in vitro*.

Для дослідження використовували КНТ, отримані в Інститут хімії поверхні ім. О.О.Чуйка НАН України та ТОВ «ТМСпецмаш», й ЕМВ ММД, що створювалось за допомогою приладу «ІХТ-Поріг» виробництва компанії «Біополіс», який генерує шумові сигнали електромагнітного випромінювання у діапазоні частот 30-300 ГГц зі щільністю потоку 10-19-10-21 Вт/Гц см².

Досліди проводили в умовах «*in vitro*». Об'єктом дослідження слугувала культура клітин кісткового мозку, яку одержували з трубчастих кісток нелінійних щурів-самок. Отриману суспензію клітин поділяли на п'ять зразків: 1 зразок – контрольний, 2 зразок – зразок, до якого додавали розчин карбонових нанотрубок 2 мг у твіні-80 0,25%, 3 зразок – зразок, який опромінювали ЕМВ ММД, 4 зразок – зразок, до якого додавали розчин карбонових нанотрубок 2 мг у твіні-80 0,25% та опромінювали ЕМВ, 5 зразок - зразок, до якого додавали розчин порівняння твін-80 0,25% та опромінювали ЕМВ ММД, 6 зразок – зразок, до якого додавали розчин порівняння твін-80 0,25%. Данні отримували через 30 хвилин.

Підрахунок живих та мертвих клітин проводили за допомогою камери Горєва після додавання трипанового синього. Отримані данні статистично обробляли за допомогою програмного пакету «StatSoft».

Отримані експериментальні дані свідчать про те, ще кількість мертвих клітин в зразках при опроміненні ЕМВ ММД достовірно зменшується в порівнянні з контролем на 63%. В зразку, до якого додавали КНТ, кількість метрвих клітин в порінянні з контролем достовірно зменшувалась на 32%. У зразку, до якого додавали розчин карбонових нанотрубок 2 мг у твіні-80 0,25% та опромінювали ЕМВ ММД зменшення кількості мертвих клітин склало майже 70%.

Отримані експериментальні дані свідчать про підвищення життєздатності клітин кісткового мозку щурів під впливом обох досліджуваних об'єктів - КНТ та ЕМВ ММД.

НАНОТЕХНОЛОГІЇ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТЕНТНОГО ПОШУКУ

Касімова М.В.

Національний фармацевтичний університет МОЗ України

Випадкове відкриття американських вчених, які виявили, що атоми карбону під дією лазерного розряду можуть з'єднуватися між собою утворюючи нанотрубки і нанокільця з унікальними властивостями, стало поштовхом до розвитку одного з пріоритетних напрямків сучасної науки – нанотехнології. Також це відкриття мало значний вплив на розвиток сучасної фармації та медицини, основними напрямками розвитку яких є розробка терапевтичних методів з використанням нових лікарських засобів і систем їх направленої транспортування до пошкоджених органів і тканин людського тіла, використання датчиків і дистанційних пристроїв, електроннопроменевої і лазерної вплив на кліткові структури молекули тканин організму; методів вулканізації наночастинок і хворих клітин; біологічних та хімічних методів виявлення і діагностики захворювання на ранніх стадіях, які ґрунтуються на нанотехнології, наприклад, використання біологічних сенсорів; нанотехнології в хірургії, наприклад, створення молекулярних роботів з можливістю механічної дії на кліткові структури; нових штучних більш стійких до відторгнення тканини і органи; методи генної інженерії тощо.

Бурхливий розвиток нанотехнології супроводжується стрімким збільшенням патентної інформації та документації (понад 300 тис. публікацій і 100 тис. патентів). Як розібратися в такій кількості інформації? Як оцінити стан та перспективи розвитку ринку, одержати вихідні дані для забезпечення високого технічного рівня та конкурентоспроможності об'єктів техніки, виключити дублювання розробок? Відповідь на ці питання можна одержати лише провівши якісні патентні дослідження. Розглянемо основні моменти патентного пошуку у галузі нанотехнології.

Нанотехнологія – міждисциплінарна область фундаментальної і прикладної науки та техніки. Вже на рівні досліджень елементарних наночасток і наноструктур спостерігається взаємозв'язок фізики, хімії, біології. На етапі створення наноматеріалів, їх промислового виробництва і застосування, відбувається наступна тематична диверсифікація нанотехнологій за способами та засобами, які традиційно застосовуються в інших галузях техніки, наприклад, хімічний синтез, каталіз, виготовлення композитів і т.п. Що призводить до розсіювання винаходів у різних традиційних областях техніки, тематично пов'язаних з нанотехнологіями, наприклад, лікарські та діагностичні препарати з нановластивостями можуть бути класифіковані за допомогою підкласу А61К, органічні високомолекулярні сполуки – С08 та ін. А це в свою чергу ускладнює проведення якісного патентного пошуку тощо.

Пошук патентної інформації за допомогою ключових слів, особливо з застосуванням терміна «нано», дозволяє знайти лише незначну частину патентів. Так, пошук в спеціалізованій базі даних «Винаходи (корисні моделі) в Україні» Українського інституту промислової власності за допомогою цього терміну, який дає результат у 345 патентів, з яких лише 275 – мають відношення до нанотехнологій (різниця у 70 патентів, без досконалого аналізу формули винаходу). Подальший аналіз формули винаходів відібраних патентів свідчить, що до нанотехнологій часто відносять технології, які є об'єктами мікрометрового діапазону і навпаки. Вважається, що мікрооб'єкти за своїми геометричними розмірами знаходяться у діапазоні від 10^{-4} до 10^{-7} м, а нанооб'єкти – починаючи з 10^{-9} . До медичних нанотехнологій відносять і ті, розміри яких менші за 500 нм. Очевидно, що відсутність чітких єдиних критеріїв характеристики нанооб'єкту призводить до того, що патенти, як правило, коректно відображають правильність визначення технології тощо. Дані пошуку за «ключовим словом в назві» свід-

чать про те, що якісний патентний пошук в галузі нанотехнологій можливий лише на основі інтелектуального індексування або класифікування.

Для забезпечення та покращення класифікаційного пошуку винаходів в області нанотехнології у 2000 році до МПК було введено спеціальний клас В82 «Нанотехнології», який складається з двох основних груп: В82В 1/00 «Наноструктури», В82В 3/00 «Одержання або оброблення наноструктур». Цей підклас не охоплює хімічні або біологічні структури як такі. Термін «наноструктура» означає атомарно точно впорядковану сукупність частин речовини, яка має визначену особливу конфігурацію і містить принаймні один суттєвий елемент сукупності, який: а). утворений з одного атома, однієї молекули або дуже обмеженого набору атомів або молекул, повне виявлення якого за допомогою оптичного мікроскопа неможливе; б). утворений за допомогою операцій з окремими атомами або молекулами, як дискретними частинками речовини, у процесі одержування наноструктури.

Наноструктури класифікуються у цьому підкласі незалежно від способу одержання, а також класифікуються в інших відповідних класах або підкласах, залежно від конструктивних або функціональних характеристик наноструктури.

Пошук в спеціалізованій базі даних «Винаходи (корисні моделі) в Україні» Українського інституту промислової власності за допомогою індексу МПК «В82» дає результат у 91 патент, а пошуку за допомогою індексу МПК та «ключового слова в назві» – 61 патент (214 патентів з 275 не класифіковані за допомогою індексу «В82»). Нажаль офіційних статистичних даних стосовно нанотехнологічних винаходів зареєстрованих в Україні автору виявити не вдалося. Такий різний результат пошуку з використанням різних інструментів пошуку свідчить про те, що введення нового класу МПК для нанотехнологій вирішило проблему лише частково. Чому так відбувається?

Як правило, нові дисципліни народжуються і розвиваються на базі вже існуючих. Більшість відкриттів стосовно наноструктур та наночасток зроблено в рамках досліджень в галузі фізики твердого тіла, наноорганічних матеріалів – в галузі мікробіології або біотехнології. Отже, розвиток патентної класифікації, не зважаючи на революційність відкриття, відбувається поетапно, в залежності від накопичення знань, що призводить до введення нових тематичних рубрик, які стосуються нанотехнологій, у відповідні тематичні розділи МПК, наприклад системи направленої доставки лікарських засобів у розділі А. Це дозволяє зберегти структуру МПК, але не дозволяє чітко класифікувати винаходи нанотехнологічної тематики, адже не завжди відповідні рубрики мають помітку «нано».

Експерти ЄПВ провівши аналіз розсіювання патентної документації по тематичним розділам патентного фонду, розробили новий розділ класифікації ECLA – Y, який поділено на шість підкласів. Його рубрики не мають самостійного значення, а є лише міткою для відкласифікованих нововинаходів. Що значно поліпшує якість патентного пошуку.

Патентне відомство США розробило в рамках своєї національної класифікації окремий деталізований клас присвячений об'єктам нанотехнології (Клас 977, 250 рубрик), який також не має самостійного значення і використовується для перехресного класифікування.

Оскільки нанотехнологія – комплексна багатогалузева дисципліна, то патентний пошук має свої особливості. Для проведення якісного патентного пошуку необхідно: чітко розрізняти мікро- та наноб'єкти; пам'ятати про зв'язок нанотехнологій з мікро- або макротехнологіями, а отже переглядати винаходи з інших класів і підкласів, які можуть містити об'єкти і процеси, які належать до нанотехнології; використовувати усі доступні патентні класифікації; проводити перехресні пошуки з використанням різних пошукових інструментів; переглядати додаткову інформацію за відібраними патентами.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ И НАНОМАТЕРИАЛОВ

Россихин В.В.

Союз биотехнологов Харьковщины

Нас окружает огромное множество наночастиц, которые являются продуктом обычной человеческой деятельности и большинство из них, по-видимому, относительно безвредны. Вместе с тем, в настоящее время надежно установлено, что в наноразмерном состоянии многие вполне безобидные вещества становятся в биологическом отношении весьма активными и, во многих случаях, сильно токсичными. Хорошо известны примеры асбеста, оксидов урана, фуллеренов и многих других наночастиц.

Однако до сих пор нет систематических исследований о природе токсичности (и канцерогенности) наночастиц, нет сертифицированных технологий определения данного типа токсичности, нет (за редким исключением) соответствующих санитарных и гигиенических норм использования наноматериалов.

Основные факторы, обуславливающие потенциальные риски от использования наночастиц и наноматериалов: - небольшой размер и способность проникать через барьеры (в т.ч. гематоэнцефалический); - большая удельная поверхность; - аномальная реакционная способность (генерация свободных радикалов); - облегчение проникновения молекул других веществ; - особенности метаболизма (макрофаги «не видят» размеры < 70 нм); - постоянство к накоплению ряда наночастиц.

Вопросы биологических (а также экологических) рисков при использовании наноматериалов являются важными при прогнозировании эффективности внедрения нанотехнологий. Необходимо также учитывать и возможное влияние наночастиц и наноматериалов на общее состояние дел с обеспечением биологической и химической безопасности как одного из важнейших направлений укрепления национальной безопасности Украины. Особое значение имеет химическая и биологическая безопасность в современных условиях ввиду усиления террористических проявлений, которые могут быть направлены на селективное воздействие на биологические системы и организмы. Анализ современного состояния показывает, что, с одной стороны, на основе научных разработок в области нанотехнологии создаются новые «прорывные» эффективные технологии и материалы.

С другой стороны, развитие нанотехнологий может привести к созданию нового класса химического и биологического оружия, использующего свойства наночастиц. В настоящее время не существует систематических методов детектирования наночастиц в окружающей среде и биологических объектах.

Поэтому развитие технологий для определения рисков от использования наночастиц и наноматериалов, их сертификации по этому признаку имеет важнейшее значение не только для развития новых отраслей промышленности, но и точки зрения обеспечения национальной безопасности. Следует иметь также ввиду, что вопросам нанорисков в последние несколько лет во всем мире стало уделяться пристальное внимание, создаются национальные программы, неправительственные и международные организации по данной проблеме, издается специальный журнал Nanorisk.

Отметим, что вопросы возникающих рисков от использования конкретных наночастиц должны серьезно и методично исследоваться в специальных лабораториях, а непрофессиональные обобщения в этом вопросе не имеют под собой оснований.

ТЕХНОЛОГІЇ ТА ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ НАДВИСОКОТЕМПЕРАТУРНОГО СПАЛЮВАННЯ ТОКСИЧНИХ ВІДХОДІВ РОСЛИННОГО ТА СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Сагалович В.В., Сагалович О.В., Чернов А.М., Мострянська Н.М.
Національний фармацевтичний університет,
НТЦ «Нанотехнологія»

Технології синтетичних лікарських речовин відрізняється високим співвідношенням матеріальних витрат до кількості готового продукту (матеріальний індекс), тому проблема знешкодження технологічних відходів таких виробництв, є найбільш актуальним і складним екологічним завданням, яке потребує невідкладного вирішення. В своєму складі небезпечні для біосфери резистентні забруднювачі мають: похідні гетероциклів, карбоциклів, стероїдів; азотвміщуючі з'єднання – потенційні попередники канцерогенних нітроз'єднань; інші різноманітні напівпродукти синтезу лікарських речовин невстановленої структури у вигляді висококонтентованих органічних та неорганічних маточних розчинів, стічних вод та промислових викидів.

Термічне знешкодження (спалювання при 400ч600 °С) виробничих викидів широко застосовується в практиці фармацевтичних і біотехнологічних виробництв. Але існуючі технологічні підходи і конструктивні рішення виробничих апаратів не гарантують повної їхньої утилізації. За кордоном, у деяких країнах Європи, застосовують надвисокотемпературне спалювання. При температурах $T > 1200^{\circ}\text{C}$ і тиску 0,1 МПа за час 0,1 с відбувається повна деструкція органічних з'єднань. Однак технології такої обробки, матеріали, що застосовуються, і конструктивні особливості обладнання відносяться до «ноу-хау» і тому не розголошуються. Необхідними умовами реалізації технологій спалювання при високих температурах є наявність матеріалів для виготовлення ТЕНів і металокерамічних фільтрів ультратонкої фільтрації, що здатні працювати при температурі 1700 °С в повітряному просторі.

В технологіях надвисокотемпературного спалювання застосування існуючих тканинних або полімерних фільтрів неприпустимо, що зумовлено їхніми фізико-хімічними властивостями.

Металокерамічні фільтрувальні елементи у порівнянні з фільтрами, які виготовлені зі плівкових волокнистих тканинних матеріалів і з'єднань органічного походження мають високі механічні властивості і термостійкість, що гарантує їхню працездатність при температурах 1000ч1700 °С.

Проникність металокерамічних фільтрів залежить від розмірів часток конструктивних матеріалів і умов їхнього спікання, тобто може змінюватись в широких межах. Нами модифіковані технології спікання порошкових матеріалів із наповнювачами, які у комбінації з газофазними методами насичення пористих структур дозволили створити металокерамічні фільтри для ультратонкої фільтрації, що мають високі експлуатаційні характеристики і здатні працювати при високих температурах практично в будь яких агресивних середовищах.

Розроблені типи композиційних неорганічних фільтрувальних елементів крім розподільчих властивостей мають каталітичну активність, що дає можливість принципово нового вирішення технологічних питань за допомогою баромембранних процесів.

Напрацьовані результати дозволили розробити доволі просту але дуже ефективну конструкцію пристрою для знешкодження токсичних сполук, що складають газові викиди при виробництві синтетичних лікарських речовин. Проведені дослідні випробування підтвердили його працездатність.

СОЗДАНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СИСТЕМ ПРИЦЕЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Стадниченко А.В., Евсеева Л.В., Коваленко С.Н., Краснопольский Ю.М.
Национальный фармацевтический университет

Создание систем прицельной доставки лекарств на основе липосом является одним из актуальных вопросов современной фармацевтической научно-исследовательской и промышленной индустрии. Преимущества, предоставляемые подобными высокотехнологичными лекарствами неоспоримы. Доставка активных ингредиентов непосредственно к целевому органу, снижение токсического воздействия на организм, минимальное взаимодействие со здоровыми органами, а так же меньшая терапевтическая доза по сравнению с классическими лекарственными препаратами лишь одни из них.

На каждом этапе исследования и разработки адресных систем доставки лекарств требуется проведение высокоточных экспериментов по характеристике наноструктур. Многостадийный контроль процесса является неременным условием качества готовых лекарственных средств.

Одним из важнейших параметров липосомальных средств доставки лекарств является геометрический размер липосомы. Этот параметр ответственен за динамику проникновения липосомы в ткани с нарушенной васкуляризацией. Оптимум размеров дисперсии липосом должен находиться в диапазоне 60 – 120 нм. При таких размерах липосомы легко проникают и накапливаются в органах с онкологической патологией и, в то же время, не проникают в неповреждённые ткани.

Авторами проведен эксперимент по получению и характеристике липосом из натуральных и полусинтетических фосфолипидов. Липосомы были получены экструзионным методом. Контроль размера частиц производили спектрофотометрическим методом параллельно с контролем методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) на приборе Zetasizer Nano S (Malvern Instruments, Великобритания).

Получены зависимости между размером липосом и оптической плотностью суспензии в растворе.

Получены зависимости между размером липосом и оптической плотностью суспензии в растворе. Исследованы изменения оптической плотности 0,25 % дисперсии фосфатидилхолина по длинам волн в течение разного количества циклов экструзии через мембрану с размером пор 0,22 мкм. Полученные зависимости позволяют стандартизировать размеры липосом в растворе.

Полученные зависимости позволяют стандартизировать размеры липосом в растворе, что ведёт к улучшению показателей инкапсуляции активного вещества, стабильности при хранении и более точному прогнозированию характеристик биологической доступности.

Полученные липосомальные образцы являются базой для создания лекарственных транспортных систем для антибиотиков фторхинолонового ряда, в том числе для офлоксацина и левофлоксацина.

ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТ-СИСТЕМИ НА ОСНОВІ НАНОЧАСТИНОК ПОЛІМЕРНИХ ДИСПЕРСІЙ

Федорова О.В., Заярнюк Н.Л., Петріна Р.О., Новіков В.П.
Національний університет „Львівська політехніка”

Несприятливі екологічні фактори, епідеміологічний стан, стресові ситуації тощо потребують швидких, простих та надійних методів діагностики для визначення інфекційних, вірусних, імунних захворювань. Широкого застосування знайшли методи, засновані на процедурі імуноаналізу. Це пов'язано з простотою та надійністю одержання імунохімічних реагентів для специфічної взаємодії з біомолекулами.

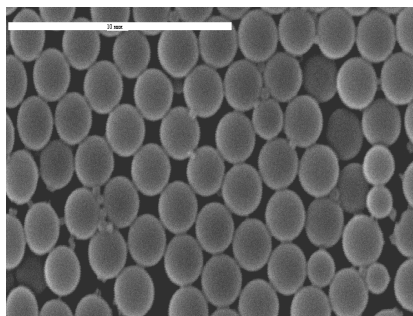


Рис. 1. Мікрофотографія частинок полімерної дисперсії

Наночастинки полімерних дисперсій мають значні переваги над іншими носіями при створенні імунотестів, принцип роботи яких базується на специфічній імунохімічній реакції між антитілом та антигеном. До наночастинок висувається ряд вимог: монодисперсність, визначений діаметр, наявність функціональних груп на поверхні для ковалентної взаємодії з функціональними групами біоліганду, стабільність при збереженні тощо. Все це стимулює проведення нових досліджень для визначення будови міжфазного шару частинок з певною морфологією в процесі конструювання діагностичних тест-систем.

Були синтезовані монодисперсні полістирольні латекси з діаметром частинок 0,5-1,2 мкм. Були вивчені колоїдно-хімічні властивості полімерних дисперсій, визначено ξ – потенціал та гідрофобно-гідрофільні властивості полімерних мікросфер, досліджена адсорбційна здатність поверхні, визначена агрегатна стійкість полімерних дисперсій в розчині електроліту. Методом рентгеноелектронної спектроскопії проведено комплексний аналіз елементного складу та характеру хімічного зв'язку синтезованих взірців, що дало можливість визначити будову міжфазного адсорбційного шару, констатувати наявність функціональних груп, які забезпечують електростатичний та структурно-механічний фактори стабільності та дають можливість ковалентної взаємодії з функціональними групами біоліганду.

Досліджена залежність специфічності полімерних імунотестів та стійкості полімерних дисперсій від способу іммобілізації імуноглобуліну G на поверхню наночастинок для конкретного інфекційного захворювання. Визначені оптимальні умови адсорбції желатину та сироваткового альбуміну на поверхню полістирольних мікросфер для одержання високочутливих на фібронектин діагностикумів.

Розроблено ряд діагностичних полімерних тест-систем на основі синтезованих полімерних дисперсій для виявлення антигенів: *Y.enterocolitica* серотипу O3, *L. canicola*, *S.pulorum*, вірусу Інфекційного бронхіту кур, штам Н120. Запропоновано за результатами клінічних випробувань використовувати сконструйовані діагностичні препарати для виявлення вірусних та інфекційних захворювань – RF-фактора, правцевого анатоксину (ПА), для виявлення аутоантитіл до тіреоглобуліну у сироватці крові. Для оцінки імунного стану людини запропоновано використовувати синтезовані полімерні композиції для вивчення фагоцитозу в біорідинах людини у медичній практиці.

Своєчасно та правильно поставлений діагноз дозволяє вибрати систему адекватних оздоровчих заходів.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ НАНОНАУКИ

Чекман І.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Друга половина ХХ століття відзначилась значними досягненнями у різних галузях народного господарства, фізиці, хімії, лікознавстві, біології, науці про космос, військовій техніці.

Одним із видатних досягнень людства кінця минулого сторіччя слід вважати вивчення властивостей біологічних і синтетичних матеріалів нанорозмірів. Слова нанонаука, нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія та інші з префіксом „нано” стали вживати спеціалісти різних напрямків діяльності. Своєрідний бум в царині нанонауки, що розпочався біля 30 років тому, викликав необхідність в дослідженнях нанооб’єктів, які мають своєрідні, часто несподівані, техногенні, фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні, фармацевтичні, токсикологічні властивості, відмінні від частинок макророзмірів і, навіть, мікророзмірів (перша особливість нанонауки).

Теоретичні узагальнення, що торкаються нанонауки дещо випереджували можливість їх практичної реалізації. Слід відзначити, що застосування методів прямої візуалізації наноматеріалів і наночастинок, таких як тунельна електронна мікроскопія, рентгеноструктурний аналіз, а також відомих спектроскопічних методів дозволило більш детально вивчити їх властивості.

Світова наука вважає розробку принципово нових лікарських засобів для профілактики та лікування різних захворювань одним з актуальних питань медичної практики. Завдяки інтенсивному розвитку нанонауки на сьогодні відомі такі наноматеріалами і наночастинок: ліпосоми, фулерени, дендримери, наносфери, наностержні, наноплівки, нанотрубки, нанокмпозити, нанокристали, нанодротинки, нанопорошки, нанороботи, нанокапсули, нанобіосенсори, нанопристрої, нанобіоматеріали, наноструктурні рідини (колоїди, міцели, гелі, полімери), нанопрепарати, які можуть потенціально бути не тільки медикаментами, але й сприяти оптимізації їх фармакокінетики і фармакодинаміки сучасних лікарських засобів.

Нанофармакологія вивчає фізико-хімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості розроблених на основі нанотехнологій нанопрепаратів, показання, протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти.

Нанофармація досліджує технології розробки лікарських форм нанопрепаратів для ефективного застосування у медичній практиці. Основні вимоги до нанопрепаратів полягають у наступному: нанопрепарат має проявляти значно більш виражену лікувальну дію у порівнянні з подібним лікарським засобом, що застосовується у медичній практиці; нанопрепарат повинен викликати менше побічних ефектів, ніж аналогічний лікарський засіб; має бути стабільним і зберігати хімічну структуру на протязі певного часу; нанопрепарати не повинні негативно впливати на клінікофармакологічні властивості медикаментів, які застосовуються у медичній практиці; фармакоеконімічні показники нанопрепаратів мають бути позитивними; лікарська форма нанопрепаратів зручна для застосування; технологія виробництва нанопрепарату доступна, екологічно чиста.

Одна із важливих властивостей наночастинок – виступати у якості переносника фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів. Частіше застосовують такі наночастинок: альбумін, ліпосоми, поліетиленглікольвмісні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та інші. Використання біокон’югованих наночастинок дає змогу селективно діяти на пухлинні клітини, вивільняти та накопичувати лікарські засоби у необхід-

них місцях. Ліпосоми – перші сполуки, що використовувалися з цією метою. Ліпосомальна форма доксорубіцину дозволена для лікування саркоми Капоши, раку молочної залози та рефрактерних форм раку яєчника. Перевагою ліпосом є доставка лікарських засобів у водному середовищі, що робить непотрібним використання сольобілізуючих агентів, які можуть викликати гіпертензивні реакції.

Модифікація ліпосом поліетиленгліколем забезпечує захист цих частинок від імунної системи. У спільній науковій лабораторії «Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини» Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона і Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця розроблено технологію отримання наночастинок міді, заліза та срібла з метою вивчення їх фармакологічної активності.

Ці наукові розробки проводяться спільно з Інститутом біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Інститутом епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, кафедрами Національного університету ім. Т.Г. Шевченка, Харківського Національного медичного університету, Львівського медичного університету ім. Данила Галицького, Харківського Національного фармацевтичного університету. Продовження досліджень з метою розробки нових високоефективних медикаментів на основі нанотехнології молекулярних пучків для лікування різних захворювань матиме важливе теоретичне та практичне значення для розвитку медичної науки і практики.

Інститутом хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України розроблено препарат „Силікс” на основі синтетичного аморфного нанодисперсного кремнезему. Даний препарат впроваджено в медичну практику як новий медикамент сорбційно–детоксикаційної дії. Велика активна поверхня та гідрофільні властивості нанодисперсного кремнезему зумовили високу адсорбційну активність стосовно білків, екзо– та ендотоксинів, мікроорганізмів, а також води.

Проведені на кафедрі фармакології та клінічної фармакології дослідження показують, що при застосуванні суспензії нанодисперсного кремнезему зменшується гостра токсичність протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду, етамбутолу, піразинаміду, а також етилового спирту. Ефективність застосування суспензії нанодисперсного кремнезему для зниження токсичності лікарських засобів можна пояснити загальною детоксикуючою дією сорбційного препарату.

Аналіз даних літератури свідчить, що розвиток нанонауки й нанотехнологій та провадження їх результатів у практичну діяльність людини буде зосереджено в майбутньому переважно за такими напрямками:

I. Розробка нових і більш економічно вигідних методів синтезу наноматеріалів та реєстрації величини наночастинок.

II. Створення нових наноматеріалів для промисловості, авіації, досліджень у космосі та інших галузей народного господарства.

III. Впровадження наноматеріалів в інформаційні технології, електроніку, комп’ютерні технології

IV. Розробка нанобіотехнологій та впровадження отриманих наноматеріалів для нанобіосенсорів, нанореактивів з метою застосування у біологічних лабораторних дослідженнях.

V. Створення принципово нових нанопрепаратів для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань та їх лікарських форм.

VI. Конструювання біонічних наносистем.

VII. Підготовка науково-педагогічних кадрів.

РОЗРОБКА І ВПРОВАДЖЕННЯ В ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО СУЧАСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ, ОБЛАДНАННЯ І ОСНАСТКИ

Чернов А.М., Сагалович В.В., Чуєшов В.І., Сагалович О.В.

Національний фармацевтичний університет,
Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна,
НТЦ «Нанотехнології»

Розвиток медичної промисловості потребує модернізації виробництв субстанцій та готових лікарських засобів (ГЛЗ), що досягається шляхом запровадження інноваційних технологій, організаційно-технічних рішень та сучасного обладнання.

Фармацевтичні підприємства України, які спеціалізуються на виготовленні ГЛЗ прямо залежать від поставки змінної технологічної оснастки, вузлів та деталей технологічного обладнання закордонного виробництва (копіри, ручаї, маркувальна оснастка та ін. вузли та деталі) взамін зношених.

Їх придбання пов'язане із значними матеріальними витратами. Ці витрати зростають в кілька разів, якщо устаткування працює з абразивними та хімічно активними середовищами. Вітчизняне машинобудування таку продукцію не випускає.

Така ж ситуація із виробництвом лікарських речовин синтетичного і біологічного походження. Цей напрямок виробничої діяльності знаходиться у стані стагнації. Переваги, які мають виробники лікарських препаратів використовуючи імпортні субстанції (низькі ціни) – тимчасові. Потенційні можливості вітчизняної хімічної промисловості, яка здатна виробляти продукти високої якості – необмежені. Проблема полягає у відновленні виробничих потужностей, які будуть побудовані на нових організаційних принципах та використанні сучасного обладнання.

Виробництво лікарських препаратів відбувається шляхом відтворення низки технологічних стадій виготовлення, фасування і упаковки. В залежності від виду готової форми, робочі поверхні технологічного обладнання контактують з речовинами та матеріалами, які мають високі абразивні та агресивні хімічні властивості. У сполученні із високою швидкістю руху механізмів, знакозмінним навантаженням на них, розігрівом контактних поверхонь внаслідок тертя, це призводить до передчасного виходу з ладу технологічної оснастки, вузлів та деталей від механічного зносу та хімічної корозії.

Одним з можливих шляхів підвищення стійкості поверхонь технологічного обладнання є їхнє поверхневе модифікування та зміцнення методами імплантації, хіміко-термічної обробки та нанесенням покриттів. Використання карбідних та нітридних покриттів, отриманих із застосуванням новітніх нанотехнологій, підвищує корозійну стійкість матеріалів «сталь – покриття» у 15-20 разів, а зносостійкість у 2-4 рази.

Комплексне використання цих методів, на наш погляд, найбільш ефективно підвищує зносостійкість прес-штампового інструмента при експлуатації в абразивно-корозійних середовищах в процесі таблетування. Ресурсні випробування в промислових умовах показали, що строк служби прес-штампового інструменту з такими зміцнюючими-захисними покриттями збільшується у 4-5 разів.

Розроблені склади захисних покриттів і технології їхнього нанесення забезпечили якісно нові можливості застосування для виробництва синтетичних лікарських речовин гнучких хіміко-технологічних систем (ГХТС) із багатофункціональними апаратами, працездатність робочих поверхонь яких на протязі 7 років забезпечують покриття нанесені газофазним методом.

Комплекс досліджень із підвищення корозійної витривалості, зносостійкості, термостійкості та міцності виробів машинобудування для медичної промисловості, обов'язково призведе до промислової реалізації технологій нанесення і обладнання для його реалізації. На цей час, подібними технологіями володіють лише кілька виробників медичного обладнання світового рівня (США, Велика Британія, Німеччина, Японія). Інші виробники (Польща, Індія, Південна Корея) користуються ліцензійними технологіями і не досягають рівня перших. Існує можливість просування на світовий ринок сучасних виробів і технологій, а також, обладнання для їхнього виготовлення.

Проблема стерилізації рослинної сировини, допоміжних матеріалів і готових виробів є актуальною для підприємств фармацевтичної, мікробіологічної та харчової промисловості. На цей час використовуються хімічні, термічні та спеціальні технології (УФ – променева, газова, плазмова, іонізуюче випромінювання та електронні пучки) стерилізації. Застосування того чи іншого способу зумовлено рівнем опору мікроорганізмів зовнішньому фізико-хімічними властивостями виробів, які стерилізуються, рівнем екологічної безпеки та економічною доцільністю.

Спосіб стерилізації низькотемпературною плазмою має значні переваги над іншими, якщо існують обмеження на застосування жорсткого проникаючого випромінювання і електронів високих енергій або не має змоги використовувати термічні та парові методи, бо матеріали, що стерилізуються (стекло, кераміка, пластмаси, тощо), не витримують швидкого нагріву та охолодження.

Стерилізуючий ефект низькотемпературної плазми обумовлений: тепловим впливом плазми, дією електронів помірних енергій ($\sim 1 \cdot 10$ eV), іонів, нейтральних активних радикалів, ультрафіолетового випромінювання, тощо. Значна інактивуюча дія електронів плазми (перетин інактивації $i \sim 10^{-9}$ см²) на бактерії дозволяє застосовувати для стерилізації розряди з дуже малим енергетичним навантаженням ($< 10^{-5}$ Дж/см²). При цьому за час повної стерилізації ($\sim 0,1$ с) поверхня виробу практично не змінює своєї температури.

Характерною відзнакою інноваційних технологій, які розглянуті у повідомленні, є використання сучасних фундаментальних та прикладних досліджень способів модифікації поверхонь (плазмохімічних CVD, вакуум-плазмових PVD, іонного насичення та ін.) у комплексі, що на практиці дозволяє одержувати захисні нанопокриття для виробничого обладнання та оснастки з різними технологічними властивостями (зносостійкі, антикорозійні, здатні витримувати високі температури, тощо), а також знешкоджувати біологічні забруднення лікарської сировини та готових лікарських засобів.

Результати попередніх досліджень та розробок викладені у відповідних звітах та публікаціях. Деякі розробки авторського колективу в цій галузі, а саме: робочі зразки пресштампового інструменту та дослідні зразки ємкісного обладнання, – були доведені до практичного використання.

Впровадження результатів роботи наших досліджень у виробничу практику створює умови для переходу на новий, сучасний рівень виробництва лікарських речовин та готових ліків. Застосування високих технологій у фармацевтичній практиці, та при створенні виробничого обладнання забезпечить вихід медичної промисловості на світовий ринок сучасних медичних виробів і технологій, нанотехнологій, тощо.

Гарантією цього є наявність колективу, який має значний досвід у проведенні фундаментальних і пошукових досліджень і розробки технологій осадження тонких плівок, створенню матеріалів з високою адгезією, розробці вакуумних процесів, адаптованих до потреб хіміко-фармацевтичної промисловості.

ИННОВАЦИОННЫЕ АППАРАТУРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ –ОДИН ИЗ ПУТЕЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИЙ

Чернов А.Н., Чистовалов С.М.

Национальный фармацевтический университет,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН

Парадоксально, но, создание крупнотоннажного производства, мощностью свыше 100 т/год одного продукта, в техническом плане сложностей не представляет и все определяется только финансовой стороной вопроса. В тоже время, создать современное малотоннажное, многономенклатурное производство наиболее сложных в технологии изготовления и дорогостоящих гормональных, противоопухолевых и лекарственных веществ в настоящее время практически невозможно.

Одной из основных причин является отсутствие современного малотоннажного оборудования, отвечающего специфике таких производств, а именно: большой номенклатуре производимых продуктов и низким скоростям протекания гидромеханических и тепло-массообменных процессов.

Гибкие химико-технологические системы (ГХТС) – это современный способ организации малотоннажных многоассортиментных химических производств, выпускающих продукцию разнообразного, быстро меняющегося ассортимента в небольших объемах. Теория и методы создания ГХТС разрабатываются более 30 лет, однако, до настоящего времени не существуют производства, отвечающего этому названию по сути. Причина неудачи заключается в выбранном методе создания ГХТС – путем приспособления старой аппаратурной базы к решению проблем качественно более высокого уровня. Разработанные таким методом технологические схемы блочно-модульного типа, в которых гибкость обеспечивается простой аппаратурной избыточностью, даже условно, нельзя считать гибкой системой. Только принципиально новые аппаратурные решения, а именно, применение мультифункционального оборудования дают возможность создания гибких систем высокотехнологичного, малотоннажного и рентабельного производства субстанций.

Именно разработка таких ГХТС является предметом работы, которая выполняется в рамках договора о сотрудничестве между Национальным фармацевтическим университетом (Украина) и Институтом элементоорганических соединений РАН (Россия). Областью практического применения результатов исследований могут являться практически все группы продуктов производств малотоннажной химии, а именно:

- химические реактивы и особо чистые вещества;
- органические красители и полупродукты, стабилизаторы, антипирены;
- токсичные, особо опасные и отравляющие вещества;
- субстанции синтетических лекарственных средств.

Общее количество продуктов этих групп превышает 50 000 наименований, большинство из них в России Украине не производятся и импортируются из-за рубежа, в том числе и субстанции синтетических лекарственных средств (гормональные, эндокринные, противоопухолевые и др.).

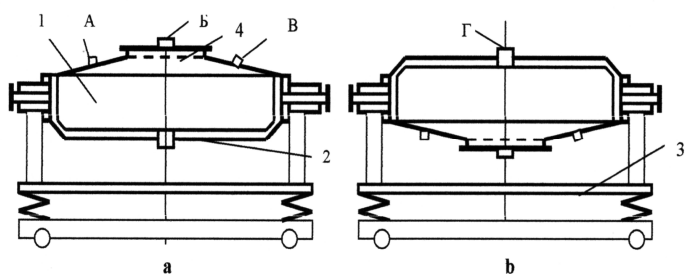
Конкретные фундаментальные задачи, решаемые в рамках договора:

- выход на качественно более высокий уровень получения и очистки продуктов химического синтеза, в частности, субстанций лекарственных средств, извлечения биологически активных соединений из природного сырья, отходов пищевой промышленности;

- реализация, сверхкритических и вибрационных технологий получения микро- и наночастиц;
- обеспечение гидродинамического подобия протекания технологических процессов в лабораторных и промышленных условиях;
- возможность использования агрессивных сред, обеспечение экологической безопасности технологических процессов;
- осуществление твердофазного синтеза гетероциклических соединений при вибрационном воздействии и др.

Ключевым звеном решения проблемы создания принципиально нового аппаратного оформления химико-технологических процессов является выбор способа подведения внешней энергии для перемешивания перерабатываемых сред, поскольку именно этот параметр определяет конструктивные особенности, а также, технологические и функциональные возможности создаваемого оборудования. Применение вибрационного способа подведения энергии, на наш взгляд, в данном случае является оптимальным. Преимущества, которые дает применение вибрации, заключаются в значительном ускорении протекания технологических процессов и химических реакций, в повышении их качественных показателей, более полном использовании взаимодействующих веществ, в возможности подведения механической энергии к перерабатываемым средам извне, уменьшении размеров, металло- и энергоемкости оборудования.

Итогом многолетнего сотрудничества НФаУ и ИНЭОС РАН стал разработанный нами вибрационный комбинированный аппарат для проведения реакторных, экстракционных, фильтровальных, сушильных и других процессов (рис. 1).



Вибрационный комбинированный аппарат (ВКА):
 1 – рабочая камера; 2 – греющая камера; 3 – виброоснование; 4 – блок фильтрования.
 А – Г – технологические патрубки.

Данная разработка обладает большим конструктивно-технологическим потенциалом:

- объединение двух очень перспективных для химической технологии направлений – уже упомянутого вибрационного воздействия и сверхкритических технологий (применение диоксида углерода в сверхкритическом состоянии, т.е. в четвертой форме агрегатного состояния вещества – в виде флюида), позволяет выйти на качественно более высокий уровень получения и очистки субстанций лекарственных средств, извлечения биологически активных соединений из природного сырья, отходов пищевой промышленности;
- осуществление каталитических процессов в многофункциональных вибрационных реакторах позволит создать эффективные регенерируемые системы защиты от химических токсикантов. Кроме того, совмещение в одном аппарате стадий химических (каталитических) превращений и стадий выделения (концентрирования) дает возможность существенно упрощения технологий производства химических веществ.

На наш взгляд, предлагаемые нами принципы построения технологических систем современного производства химически чистых и лекарственных веществ могут рассматриваться как одно из перспективных направлений в восстановлении и обновлении производственной базы фармацевтической промышленности.

РЕАЛИЗАЦИЯ МИКРОРЕАКТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Чернов А. Н., Чистовалов С. М.

Национальный фармацевтический университет,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

В настоящее время в США, Германии, Франции, Швейцарии ведутся широкома- штабные работы по созданию микрореакторов. Исследователи из Федерального Института Технологии Швейцарии считают, что микрореакторы смогут стать огромным подспорьем в синтезе продуктов для фармацевтической промышленности. Дэвидом Вейцем (David A. Weitz) совместно с коллегами из Гарвардского университета разработан жидкостной микро- реактор, который позволяет получать в одну стадию двойные эмульсии с контролируемыми свойствами. В отечественных научных исследованиях работы по каталитическим микрореак- торам в настоящее время полностью отсутствуют и уже сейчас закладывается отставание в этой области, имеющей большое значение для фармации и других областей промышленно- сти. Микрореактор представляет собой маленькую трубку, через которую прокачивается рас- твор субстрата. Для добавления реагентов используются дополнительные входные отвер- стия. Микрореакторы позволяют осуществить быстрое перемешивание, быстрый и ровный нагрев, а также создать высокое давление, обеспечивая тем самым существенное уменьше- ние времени реакции. Микрореакторы позволяют проводить процесс смешения двух жидко- стей в практически идеальных условиях и реализуют новый и весьма многообещающий под- ход для приготовления микроэмульсий с узкой функцией распределения капель по размеру. Однако, при организации промышленных производств их использование проблематично. Ключевым звеном решения проблемы создания микрореакторного аппаратного оформле- ния производственных химико-технологических процессов является выбор способа подведе- ния внешней энергии для перемешивания перерабатываемых сред, поскольку именно этот параметр определяют функциональные возможности микрореакторных технологий. Приме- нение вибрационного способа подведения энергии в данном случае является оптимальным.

Нами разработан многофункциональный вибрационный аппарат способный обеспе- чить:

- интенсивное перемешивание и отказаться от использования в рабочем объеме пере- мешивающих устройств и уплотнений;
- экологически чистый, высокоэффективный и энергосберегающий кондуктивный способ сушки продукта в виброкипящем слое;
- гидродинамическое подобие технологических процессов и их масштабирование;
- многофункциональность и тем самым минимизировать количество аппаратов, тех- нологических связей и передаточных операций в технологической схеме.

Конструкция разработанного многофункционального аппарата обладает всеми пре- имуществами микрореакторов – позволяют осуществить быстрое перемешивание, быстрый и ровный нагрев, создать высокое давление. Объединение в кассету с использованием одного вибропривода большого количества микрореакторов позволяет использовать данное конст- руктивное решение в промышленном масштабе. Кроме того, совмещение в одном аппарате стадий химических (каталитических) превращений и стадий выделения (концентрирования) дает возможность существенного упрощения технологий производства химических веществ.

АППАРАТУРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ВИБРАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРО – И НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Чистовалов С.М., Чернов А.Н., Федорова В.Д.

Национальный фармацевтический университет,

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН

Применение диоксида углерода в сверхкритическом состоянии (Ск) расценивается сейчас как одно из наиболее перспективных направлений в научной и прикладных областях. С его использованием в России, Украине и за рубежом ведутся исследования в синтезе и модификации полимеров, гомогенном и гетерогенном катализе, неорганическом и органическом синтезе, в процессах получения и модифицирования наночастиц, в процессах нанесения покрытий и тонких пленок, экстракции.

Это объясняется тем, что применяемый, главным образом в качестве растворителя, диоксид углерода в Ск состоянии обладает целым рядом неоспоримых преимуществ, в частности: обладает универсальной растворяющей способностью по отношению к органическим соединениям, не токсичен, не горюч, не взрывоопасен, дешев, доступен, является составной частью атмосферного воздуха и, следовательно, не загрязняет окружающую среду. Сверхкритический CO_2 можно считать экологически абсолютно чистым растворителем.

Лидером в разработке технологий и оборудования, в котором используется диоксид углерода в Ск состоянии, являются западные компании (THAR Technologies Inc., Norac, Chematur, SITEK, ISCO, Natex, Kobelco, UHDE и др.) Стоимость самой простой зарубежной установки с рабочим объемом 5 литров составляет \$50.000, а промышленный вариант превышает \$400.000 без учета стоимости технологии производства самого продукта. Осаждения микрочастиц с использованием сверхкритических растворителей, чаще всего CO_2 , является одними из современных методов получения микро- и наночастиц.

При всем многообразии существующих технологических решений Ск технологий можно отметить общие черты – процесс периодический, циркуляционный, диоксид углерода циркулирует в участках замкнутого контура через статический слой периодически заменяемых перерабатываемых продуктов.

Основным недостатком циркуляционного принципа построения технологических схем является сложность промышленной реализации, необходимость использования дорогостоящих насосов, обеспечивающих давление CO_2 в реакторе до 50 МПа. Круг решаемых задач ограничен процессами экстракции или растворения, т. к. движущийся под высоким давлением и с высокой скоростью в реакторе флюид уплотняет загруженные исходные твердофазные компоненты, что исключает возможность перемешивания.

Невозможно также обеспечить поддержание в реакционном объеме заданной концентрации нескольких реагирующих веществ, что необходимо для проведения химических реакций.

Нами разработано принципиально новое, воспроизводимое в промышленных условиях конструктивное решение, позволяющее осуществлять химико-технологические процессы в среде диоксида углерода при сверхкритических условиях, реализовывать современные технологии получения микро- и наночастиц.

Разработанная конструкция обеспечивает интенсивное перемешивание реагирующих сред, возможность соблюдения регламентированного соотношения исходного продукта и трех определенных модификаторов. Для создания в рабочей камере давления, необходимого

для перехода CO_2 в сверхкритическое состояние, найдено конструктивное решение, позволяющее создавать, поддерживать и регулировать давление в рабочей камере без использования нагнетательного насоса.

Разработка может быть использована для получения микро - и наночастиц с соблюдением правил надлежащей фармацевтической практики (GMP) и позволит значительно упростить технологические процессы за счет исключения ряда стадий, таких как кристаллизация, осаждение, размол и измельчение на коллоидных мельницах и др. Кроме того, становится возможным исключить стадию отгонки экстрагирующего растворителя и последующей его очистки для повторных циклов.

Принципиальная новизна предлагаемого технического решения заключается:

1) в способе создания критического давления в рабочей камере – без использования нагнетательных насосов высокого давления и

2) в обеспечении интенсивного перемешивания перерабатываемого продукта в среде флюида путем подвода механической энергии в виде низкочастотных гармонических колебаний извне.

Возможность реализации в аппарате сверхкритических технологий позволяет значительно упростить технологические процессы и исключить ряд стадий, таких как кристаллизация, осаждение, измельчение, исключить перекрестную контаминацию, удалить следы органических растворителей.