



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 602 534**⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.
C01G 5/00 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015109567/05, 18.03.2015
(24) Effective date for property rights:
18.03.2015
Priority:
(22) Date of filing: 18.03.2015
(43) Application published: 10.10.2016 Bull. № 28
(45) Date of publication: 20.11.2016 Bull. № 32
Mail address:
630098, g. Novosibirsk, a/ja 55, Burmistrovu V.A.

(72) Inventor(s):
Burmistrov Vasilij Aleksandrovich (RU),
Burmistrov Anton Vasilevich (RU),
Burmistrov Ilja Vasilevich (RU),
Burmistrov Aleksandr Vasilevich (RU),
Pest'jakov Aleksej Nikolaevich (RU),
Odegova Galina Viktorovna (RU),
Bogdanchikova Nina Evgenevna (MX)
(73) Proprietor(s):
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostju
Nauchno-proizvodstvennyj tsentr "Vektor-Vita"
(RU)

(54) **METHOD OF PRODUCING COLLOIDAL SILVER NANOPARTICLES**

(57) Abstract:

FIELD: nanotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to methods of producing highly dispersed colloidal particles or nanoparticles of metallic silver, which can be used in biotechnology, medicine and veterinary science as part of preparations with antimicrobial action. Described is a method of producing colloidal silver nanoparticles, involving dissolution in water of a medical polymer

and a silver salt, reduction of silver ions, wherein for reduction of silver ions obtained solution is subjected to electron-beam treatment by passing through it a beam of accelerated electrons at absorbed dose of 5-30 kGy.

EFFECT: technical result is high antimicrobial activity, low toxicity and high stability of aqueous solution of silver nanoparticles.

6 cl, 3 tbl, 9 ex

C 2
4
2
6
0
2
5
3
4
R U

R U
2
6
0
2
5
3
4
C 2



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015109567/05, 18.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.03.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.03.2015

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2016 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 20.11.2016 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2009128973 A2, 22.10.2009. US
20120328713 A1, 27.12.2012. US 8828352 B2,
09.09.2014.

Адрес для переписки:

630098, г. Новосибирск, а/я 55, Бурмистрову В.А.

(72) Автор(ы):

Бурмистров Василий Александрович (RU),
Бурмистров Антон Васильевич (RU),
Бурмистров Илья Васильевич (RU),
Бурмистров Александр Васильевич (RU),
Пестряков Алексей Николаевич (RU),
Одегова Галина Викторовна (RU),
Богданчикова Нина Евгеньевна (MX)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственный центр "Вектор-
Вита" (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОЛЛОИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способам получения высокодисперсных коллоидных частиц или наночастиц металлического серебра, которые могут быть использованы в биотехнологии, медицине и ветеринарии в составе препаратов с антимикробным действием. Описан способ получения коллоидных наночастиц серебра, включающий растворение в воде полимера медицинского назначения и соли серебра, восстановление ионов серебра, в котором для

восстановления ионов серебра полученный раствор подвергают электронно-лучевой обработке путем пропускания через него пучка ускоренных электронов в поглощенной дозе 5-30 килогрей. Технический результат: повышение антимикробной активности, снижение токсичности и повышение стабильности водного раствора наночастиц серебра. 5 з.п. ф-лы, 3 табл., 9 пр.

Изобретение относится к способам получения высокодисперсных коллоидных частиц или наночастиц металлического серебра, которые могут быть использованы в биотехнологии, медицине и ветеринарии в составе препаратов с антимикробным действием.

5 Известен способ получения наночастиц серебра в обратных мицеллах (патент RU №2147487, МПК В22F 9/24, опубл. 20.04.2000). Способ заключается в формировании обратного-мицелярного раствора (дисперсии) и контролируемом восстановлении ионов серебра в мицеллах. В качестве ионного серебра используют растворимые в воде соли серебра (нитрат, ацетат), в качестве восстанавливающих агентов используют различные
10 восстановители - формальдегид, гидразин, борогидрид, водород, гипофосфит, гидрохинон, тартрат, цитрат и другие.

Недостатками данного способа являются низкая технологичность, использование органических растворителей, восстановителей и поверхностно-активных веществ, от которых в последующем сложно избавиться, и примеси которых повышают токсичность
15 получаемых наночастиц серебра.

Известен способ получения наночастиц серебра восстановлением из раствора его солей в гелевой катионообменной матрице (патент RU №2385293, МПК С01G 5/00, В82В 3/00, опубл. 27.03.2010). Получаемые по данному способу наночастицы серебра иммобилизованы в объеме матрицы.

20 Недостатком способа является низкая биодоступность наночастиц серебра.

Известен способ получения наноразмерных частиц серебра из массива металлического серебра (RU №2403317, МПК С23С 16/44, В82В 3/00, опубл. 10.11.2010).

В вакуумной камере реактора для испарения и пиролиза, содержащего один или более полимеров, размещают реактор для контролируемого испарения металла,
25 содержащего один или более металлов, и подложку. Осуществляют одновременный нагрев реактора для испарения и пиролиза для разложения полимера до газа-прекурсора и реактора для контролируемого испарения металла. Формируют сверхзвуковую либо дозвуковую струю при прохождении газа-прекурсора через сопло реактора для испарения и пиролиза. Затем осуществляется натекание образовавшейся струи на
30 нагретую проволочную сетку, установленную на сопле реактора для испарения и пиролиза, и подача образовавшейся струи на подложку. На подложке осуществляется полимеризация с образованием полимерного материала. Одновременно в нагретый реактор для контролируемого испарения металла подают несущий газ. Затем струю несущего газа вместе с парами одного или более металлов и/или их оксидов подают на
35 подложку и осуществляют перемешивание паров одного или более металлов и/или их оксидов с образующимся полимером на вращающейся подложке с образованием металлополимерного материала.

Недостатками данного способа являются высокая энергоемкость, использование сложного оборудования и специальных условий (вакуум, инертный газ). Полученные
40 данным способом наночастицы серебра используются преимущественно в технических целях. Невысокая стабильность водных растворов получаемых данным способом наночастиц серебра и их неудовлетворительные фармакологические показатели (по токсикологии, специфической антибактериальной активности) затрудняют использование таких наночастиц в биотехнологии, медицине и ветеринарии.

45 Известен способ получения наночастиц серебра в водной среде путем электрохимического анодного растворения металлического серебра (патент RU №2390344, МПК А61К 33/38, С01G 5/00, В82В 3/00, опубл. 27.05.2010).

Способ включает в себя растворение стабилизаторов в дистиллированной воде,

помещение в полученный раствор анода, выполненного в виде серебряной пластины, и катода, выполненного в виде пластины из нержавеющей стали, электрохимическое растворение анода при пропускании через раствор постоянного электрического тока.

Недостатком известного способа является то, что значительная часть серебра представлена в окисленной форме, что может негативно сказаться на фармакологических показателях получаемого наносеребра. Отметим, что токсикологические и бактерицидные характеристики получаемых данным способом водных растворов наночастиц серебра не приводятся.

Известны способы получения наночастиц серебра, в которых ионы серебра восстанавливают до металла с помощью сольватированных электронов, генерируемых в растворе ионизирующим излучением. В патенте US 7348365, опубл. 2008, способ получения коллоидного раствора заключается в восстановлении серебра из его солей, в том числе нитрата серебра, в водных растворах в присутствии в качестве стабилизатора следующих полимеров - поливинилпирролидон, полиакрилонитрил, полиметилметакрилат, полиметилакрилат с последующим барботированием сквозь раствор азота или аргона. Для восстановления ионов серебра в наночастицы металлов использовали гамма-излучение.

Известен другой способ получения коллоидного раствора наночастиц серебра (патент RU №2474471, МПК В01J 13/00, С09D 1/00, В82В 3/00, опубл. 10.02.2013), включающий растворение нитрата серебра AgNO_3 и полимера-стабилизатора в воде, барботирование инертного газа через полученный раствор и последующее гамма-облучение раствора с восстановлением ионов серебра в наночастицы серебра. В качестве полимера-стабилизатора используют карбоксиметилхитин при его концентрации в водном растворе 0,1-3 мас. %, растворение AgNO_3 осуществляют до концентрации 3,5-10,1 мМ в растворе карбоксиметилхитина, а указанное гамма-облучение - дозой 2-12 кГр (килогрей). Используют карбоксиметилхитин со средневесовой молекулярной массой 50000-450000 дальтон. Для подавления побочных радикальных реакций в раствор добавляют спирты: изопропиловый спирт, или этанол, или этиленгликоль.

Недостатками этих способов являются сложность масштабирования, низкая технологичность, наличие побочных радикальных реакций, продукты которых могут повысить токсичность препарата. Отметим, что токсикологические характеристики получаемых данным способом водных растворов наночастиц серебра не приводятся.

Известен коммерческий бактерицидный водорастворимый лекарственный препарат колларгол (Машковский М.Д. - Лекарственные средства /Москва, Новая волна, 2008). Колларгол представляет собой коллоидную композицию, содержащую высокодисперсное металлическое серебро, стабилизированное защитными высокомолекулярными полимерами белковой природы - гидролизатами казеина и/или альбумина.

Способ получения колларгола является наиболее близким техническим решением к заявляемому и включает в себя следующие основные операции (Благитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. - Серебро в медицине / Новосибирск, Наука-Центр, 2004).

1. Приготовление восстановительной смеси гидролизатов белка путем щелочного гидролиза казеина и альбумина (обработка раствором едкого натра при нагревании).
2. Приготовление окиси серебра путем ее количественного осаждения из водного раствор нитрата серебра раствором едкого натра.
3. Восстановление окиси серебра путем обработки восстановительной смесью в водном растворе при нагревании и перемешивании.

4. Пересаживание полученного продукта коллоидного серебра серной или уксусной кислотой с промывкой осадка дистиллированной водой с целью удаления посторонних веществ. Затем осадок переводят в раствор добавлением раствора едкого натра, концентрируют раствор путем упаривания, снова осаждают и отделяют осадок, который

5 подвергают сушке.

По внешнему виду фармакопейный колларгол представляет собой зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском. Содержит 70% серебра. Растворяется в воде с образованием коллоидного раствора.

Недостатками известного способа получения коллоидного металлического серебра являются низкая технологичность и сложность получения целевого продукта с воспроизводимыми свойствами из-за непостоянства состава и неоднородности исходного белкового сырья и продуктов его гидролиза. Кроме того, водные растворы колларгола нестабильны, что не позволяет выпускать колларгол в виде готовых к применению лекарственных форм с длительными сроками хранения. Колларгол выпускается в виде

10 субстанции (порошка), из которой в рецептурных отделах аптек или клиник готовят экстемпоральные формы в виде 1-2% водного раствора, срок годности которого не более 30 дней. Это затрудняет широкое использование колларгола в медицинской и ветеринарной практике. В целом, отметим, что колларгол уже не в полной мере удовлетворяет возросшим требованиям, предъявляемым к современным медицинским

15 и ветеринарным препаратам как по форме выпуска, так и по фармакологическим показателям (специфическая активность, токсичность).

Задачей изобретения является разработка способа получения водорастворимой композиции коллоидных частиц (наночастиц) серебра с улучшенными показателями по антимикробной активности, по токсикологии и по стабильности водного раствора.

25 Поставленная задача решается с помощью способа получения наночастиц серебра, включающего растворение в воде полимера медицинского назначения и соли серебра, восстановление ионов серебра.

Для восстановления ионов серебра полученный раствор подвергают электронно-лучевой обработке путем пропускания через него пучка ускоренных электронов в

30 поглощенной дозе 5-30 килогрей.

Предпочтительно в качестве полимера медицинского назначения используют полимеры с детоксикационным действием поливинилпирролидон или декстран.

Предпочтительно в качестве водорастворимой соли серебра используют нитрат серебра, ацетат серебра, карбонат серебра, сульфат серебра.

35 Предпочтительно готовят раствор полимера с концентрацией 5-40 мас. %.

Предпочтительно в раствор полимера вводят раствор соли серебра из расчета конечной концентрации серебра не более 3% и при соотношении серебро/полимер 1/10-1/20.

Предпочтительно полученный раствор полимера и соли серебра перемешивают и

40 переливают в плоскую емкость до образования толщины слоя не более 5 см.

В заявляемом способе наносеребро получают электронно-лучевой обработкой водного раствора, содержащего водорастворимый полимер-стабилизатор и водорастворимую соль серебра. Электронно-лучевая обработка заключается в пропускании через раствор пучка ускоренных электронов, получаемых на установке

45 (линейном ускорителе) типа ИЛУ-10. Для обеспечения восстановления ионов серебра используется доза 5-30 кГр (килогрей) или 0,5-3 мРад (мегарад). В момент обработки ускоренными электронами идет процесс образования и формирования стабильных наноразмерных частиц серебра. В предлагаемом решении авторы увидели различие в

свойствах частиц наносеребра, полученных восстановлением ионов серебра при использовании гамма излучения и потока ускоренных электронов. Преимуществом потока ускоренных электронов является то, что поток ускоренных электронов обладает более мягким биогенным действием по сравнению с жестким гамма-излучением, не вызывает побочных процессов. Поток ускоренных электронов можно более точно дозировать в зависимости от концентрации солей серебра и полимера. В настоящее время линейные ускорители типа ИЛУ разрешены для использования в медицинской промышленности, их используют для стерилизации медицинских препаратов и изделий, для электронно-лучевого синтеза лекарственных препаратов.

Для приготовления водных растворов солей серебра используются реактивы марки ОСЧ, ЧДА, деионизированная или дистиллированная вода.

В дистиллированной воде готовят раствор полимера-стабилизатора с концентрацией 5-40 мас. %. В качестве полимера-стабилизатора используют полимеры медицинского назначения с детоксикационным действием поливинилпирролидон медицинский низкомолекулярный (ФСП 42-0345-4368-03) или декстран медицинский.

Кроме этих полимеров могут быть использованы и другие полимеры с сертификатами на их использование для производства медицинских, фармацевтических и косметических продуктов.

В отдельной емкости готовят в дистиллированной воде раствор серебра нитрата с концентрацией 0,1-15 мас. %. Раствор соли серебра вносят в раствор полимера из расчета конечной концентрации серебра не более 2,5-3 мас. % и соотношения серебро/полимер 1/10-1/20 (на 1 весовую часть серебра 10-20 частей полимера). Полученный раствор перемешивают и переливают в плоские емкости из стекла или полимерного материала с таким расчетом, чтобы толщина слоя раствора, подвергаемого электронно-лучевой обработке, не превышала 5 см. Такая толщина позволяет проводить качественную обработку всего объема раствора.

Далее раствор подвергают воздействию пучка ускоренных электронов на установке типа ИЛУ-10 с таким расчетом, чтобы поглощенная доза составила 5-30 кГр (килогрей). Величина дозы коррелирует с используемой концентрацией серебра. Для малых концентраций серебра (до 0,3%) достаточно 5 кГр, для больших концентраций (3%) - 30 кГр. В процессе обработки раствор становится темно-коричневого цвета из-за образования коллоидных наночастиц серебра.

Полноту перехода ионного серебра в коллоидное металлическое серебро проверяют качественной капельной пробой с насыщенным раствором NaCl (Государственная фармакопея СССР, X издание, стр. 746). Ионное серебро при добавлении хлорид-ионов образует характерный белый осадок хлорида серебра, не растворимый в азотной кислоте, но растворимый в избытке раствора аммиака. После обработки раствор переливают в мерную емкость, доводят дистиллированной водой или раствором полимера до необходимой концентрации по серебру. Готовый раствор переливают в емкость из непрозрачного материала. Хранят раствор в герметично закрытом виде в защищенном от света месте.

Техническим результатом заявляемого изобретения является повышение специфической антимикробной активности, снижение токсичности и повышение стабильности водного раствора наночастиц серебра.

Сущность изобретения далее иллюстрируется примерами.

Пример 1. Описание способа получения коллоидных наночастиц серебра.

В сосуде, снабженном мешалкой, готовят раствор поливинилпирролидона с концентрацией 20 мас. %, интенсивно перемешивают до полного растворения.

В другом сосуде готовят концентрат нитрата серебра с концентрацией 8 мас. %, перемешивают при комнатной температуре до полного растворения. Полученный раствор соли серебра вносят в сосуд с раствором полимера в расчете на 1 весовую часть серебра 15 частей полимера, интенсивно перемешивают и переливают в плоскую емкость из стекла при толщине слоя раствора 5 см. Раствор в емкости подвергают воздействию пучка ускоренных электронов с поглощенной дозой 15 кГр.

После обработки раствор переливают в новую емкость и разбавляют дистиллированной водой до концентрации по серебру 2,0 мас %.

Пример 2. Способ получения по п. 1, только вместо поливинилпирролидона используется декстран медицинский.

Пример 3. Способ получения по п. 1, только вместо нитрата серебра используется ацетат серебра.

Пример 4. Способ получения по п. 1, только вместо 15 кГр раствор подвергают воздействию пучка ускоренных электронов в поглощенной дозе 5 кГр. Дозы меньше 5 кГр могут не обеспечить полного восстановления и превращения ионного серебра в коллоидное серебро.

Пример 5. Способ получения по п. 1, только вместо 15 кГр раствор подвергают воздействию пучка ускоренных электронов в поглощенной дозе 30 кГр. Дозы больше 30 кГр могут привести к радиационной деструкции полимера-стабилизатора.

Пример 6. Способ получения по п. 1, только готовят раствор поливинилпирролидона в концентрации 40 мас. %, и добавляют раствор соли серебра исходя из расчета на 1 весовую часть серебра 20 весовых частей полимера (соотношение серебро/полимер 1/20). Более высокие концентрации полимера трудно растворимы и могут привести к образованию крупных коллоидных частиц и агрегатов.

Пример 7. Способ получения по п. 1, только готовят раствор поливинилпирролидона в концентрации 5 мас. %, и добавляют раствор соли серебра исходя из расчета на 1 весовую часть серебра 10 весовых частей полимера (соотношение серебро/полимер 1/10). Использование более низких концентраций малопродуктивно по экономическим соображениям.

Пример 8. Сравнение электронно-микроскопических снимков препаратов.

На рис. 1 представлены типичные электронно-микроскопические снимки колларгола и препарата, полученного по заявляемому способу. Видно, что по сравнению с колларголом (прототип) препарат, получаемый по заявляемому способу, более мелкодисперсный и однородный.

Меньший размер частиц положительно сказывается на седиментационной и агрегативной устойчивости и стабильности водного раствора препарата и на его антимикробной активности.

Пример 9. Сравнение антимикробной активности препаратов.

Было проведено сравнительное изучение антибактериальной (бактерицидной и бактериостатической) активности колларгола (прототип) и препарата, полученного по заявляемому способу. Водные растворы препаратов перед исследованием были стандартизованы по содержанию серебра, которое составляло 1 мас. % (10 мг/мл). В качестве тест-штаммов использовали следующие бактериальные культуры:

- *Escherichia coli* - граммотрицательная неспороносная бактерия;
- *Staphylococcus aureus* - грамположительная неспороносная бактерия;
- *Candida albicans* - дрожжи, эукариотический тип строения клеток. Методика исследования

Материалы и реактивы:

- Физиологический раствор 0,9%;
- L-бульон - стандартизованная питательная среда (состав среды: триптон - 10 г/л, дрожжевой экстракт - 5 г/л, хлорид натрия - 10 г/л, 0.6% глюкозы, рН - 7,2);
- Рыбный питательный агар, РПА.

5 Антимикробную активность препаратов определяли путем подсчета количества жизнеспособных бактерий в колониеобразующих единицах (КОЕ/мл) при культивировании тест-штамма на жидкой питательной среде в присутствии разведений исследуемых препаратов. В качестве контроля была питательная среда с добавлением тест-штамма, но без добавления препарата.

10 Для определения антимикробной активности препаратов использовали суспензии бактериальных тест-культур с концентрацией - 10^2 - 10^3 КОЕ/мл, которые получали разведением свежеприготовленной суточной культуры в L-бульоне. В пробирки с 10 мл суспензии бактерий добавляли расчетное количество разведения препарата, и инкубировали в термостате на качалке (180 оборотов в минуту) при температуре 37°C.

15 Через 24 часа отбирали пробы суспензии, которые раститровывали с целью определения жизнеспособных бактерий. Для подсчета концентрации жизнеспособных бактерий (колониеобразующие единицы, КОЕ) делали десятикратные разведения образцов на физиологическом растворе и высевали на чашки с РПА, которые инкубировали в термостате при 37°C, и через 20 часов учитывали результаты - подсчитывали число

20 выросших колоний и рассчитывали концентрацию жизнеспособных бактерий в КОЕ/мл суспензии.

Результаты представлены в таблице 1. Образцы препаратов в разведении 10^{-2} оказывали бактерицидное действие (0, отсутствие роста бактерий тест-штамма), поэтому в таблице не приведены.

25

30

35

40

45

Таблица 1

Сравнение антимикробной активности препаратов

№ п/п	Препарат	Концентрация бактерий, КОЕ/мл					Контроль, без препарата
		Разведения препаратов					
		10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		
<i>Escherichia coli</i> Посевная доза $6,4 \times 10^3$							
1	Колларгол, прототип	0	$1,2 \times 10^2$	$8,0 \times 10^7$	$6,7 \times 10^8$	$2,6 \times 10^8$	
2	Препарат по заявляемому способу	0	0	$7,2 \times 10^5$	$9,4 \times 10^7$	$2,6 \times 10^8$	
<i>Staphylococcus aureus</i> Посевная доза $8,6 \times 10^2$							
3	Колларгол, прототип	$2,7 \times 10^1$	$8,1 \times 10^4$	$7,8 \times 10^8$	$2,5 \times 10^9$	$3,7 \times 10^9$	
4	Препарат по заявляемому способу	0	$2,7 \times 10^2$	$1,7 \times 10^7$	$6,3 \times 10^8$	$3,7 \times 10^9$	
<i>Candida albicans</i> Посевная доза $4,7 \times 10^2$							
5	Колларгол, прототип	$4,2 \times 10^1$	$8,5 \times 10^3$	$3,8 \times 10^5$	$8,7 \times 10^6$	$2,6 \times 10^7$	
6	Препарат по заявляемому способу	0	$1,7 \times 10^2$	$7,8 \times 10^3$	$6,7 \times 10^4$	$2,6 \times 10^7$	

Как видно из данных, представленных в таблице, препарат по заявляемому способу обладает более высокой антимикробной активностью.

Пример 10. Сравнительная оценка острой токсичности при внутрибрюшинном введении препаратов.

Была проведена сравнительная оценка острой токсичности при внутрибрюшинном введении препаратов. Исследование проводили на белых взрослых мышах весом 20-22 г. Водные 25% растворы колларгола и препарата по заявляемому способу в возрастающих дозах вводили внутрибрюшинно мышам до появления летального

исхода. Расчет летальных доз делали в пересчете на сухое вещество препаратов в мг на кг массы животного. LD₅₀ вызывала гибель 50% мышей, LD₁₀₀ вызывала 100% гибель мышей. Результаты приведены в таблице 2.

5

Таблица 2

Сравнительная оценка острой токсичности
при внутрибрюшинном введении препаратов

10

Показатель токсичности	Дозы, мг/кг массы животного	
	Колларгол, прототип	Препарат по заявляемому способу
LD ₅₀	120	850
LD ₁₀₀	220	1450

15

20

Как видно из данных, представленных в таблице, препарат по заявляемому способу менее токсичен.

Пример 11. Сравнительная оценка стабильности при хранении водных растворов препаратов.

25

Была проведена сравнительная оценка стабильности при хранении водных растворов препаратов. Стабильность при хранении оценивали визуально по наличию осадка и изменению цвета раствора, а также по сохранению антибактериальной активности. Методика определения антибактериальной активности приведена в п. 3. Растворы колларгола готовили из субстанции (сухого порошка) в концентрации 1% (0,7% по серебру), водный раствор препарата по заявляемому способу в той же концентрации готовили из концентрированного раствора, хранившегося в холодильнике, путем разбавления водой. Приготовленные растворы хранили при комнатной температуре в закрытом виде, в защищенном от света месте в течение 3-х месяцев. Визуальная оценка показала, что после хранения в растворе колларгола образовался рыхлый осадок, раствор стал более мутным, изменил цвет с темно-коричневого на темно-серо-коричневый. В растворе препарата, приготовленного по заявляемому способу, осадка не наблюдалось, цвет раствора практически не изменился. Для микробиологического тестирования использовали свежеприготовленные растворы и растворы после хранения.

35

40

45

Сравнительная оценка стабильности при хранении водных растворов
препаратов.

№ п/п	Препарат	Концентрация бактерий, КОЕ/мл					Контроль, без препарата
		Разведения препаратов					
		10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		
<i>Escherichia coli</i> Посевная доза $4,3 \times 10^3$							
1	Колларгол, прототип, свежеприготовленный	0	$1,8 \times 10^2$	$5,2 \times 10^7$	$3,5 \times 10^8$	$8,3 \times 10^8$	
	Колларгол, прототип, после хранения	$1,4 \times 10^1$	$5,2 \times 10^3$	$8,1 \times 10^7$	$4,6 \times 10^8$	$8,3 \times 10^8$	
2	Препарат по заявляемому способу, свежеприготовленный	0	0	$8,5 \times 10^5$	$3,1 \times 10^7$	$8,3 \times 10^8$	
	Препарат по заявляемому способу, после хранения	0	0	$4,7 \times 10^5$	$8,4 \times 10^7$	$8,3 \times 10^8$	

Как видно из данных, представленных в таблице, антимикробная активность у водного раствора колларгола после хранения значительно снизилась, у препарата, полученного по заявляемому способу, практически не изменилась.

Преимущество заявляемого способа получения водорастворимой композиции коллоидного серебра (наносеребра) заключается в повышении антимикробной активности, снижении токсичности и в повышении стабильности водного раствора.

Формула изобретения

1. Способ получения коллоидных наночастиц серебра, включающий растворение в воде полимера медицинского назначения и соли серебра, восстановление ионов серебра, отличающийся тем, что для восстановления ионов серебра полученный раствор подвергают электронно-лучевой обработке путем пропускания через него пучка ускоренных электронов в поглощенной дозе 5-30 килогрей.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве полимера медицинского назначения используют полимеры с детоксикационным действием поливинилпирролидон или декстран.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве водорастворимой соли серебра используют нитрат серебра, ацетат серебра, карбонат серебра, сульфат серебра.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что готовят раствор полимера с концентрацией 5-40 мас. %.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что в раствор полимера вводят раствор соли

серебра из расчета конечной концентрации серебра не более 3 мас. % и при весовом соотношении серебро/полимер 1/10-1/20.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что полученный раствор полимера и соли серебра перемешивают и переливают в плоскую емкость до образования
5 толщины слоя, подвергаемого облучению, не более 5 см.

10

15

20

25

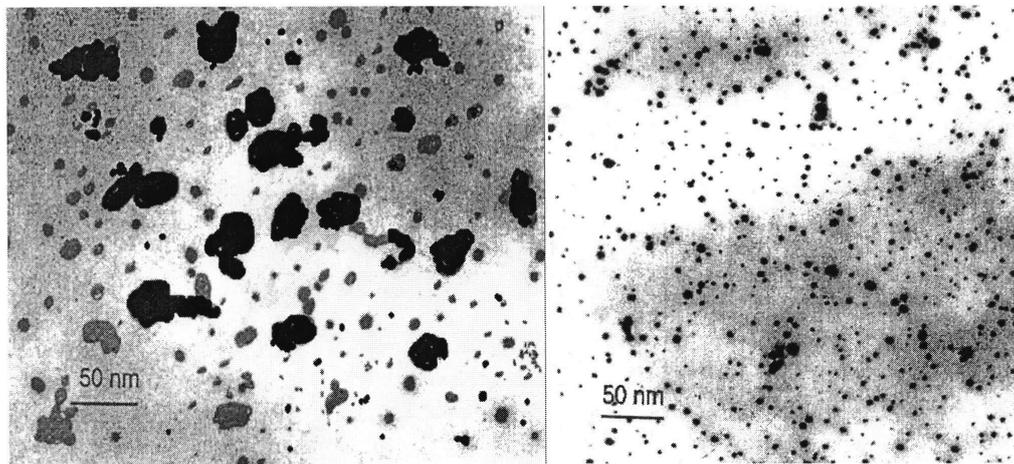
30

35

40

45

1



Колларгол (прототип)

Препарат по заявляемому способу

Рис. 1.