МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

 Кафедра промислової фармації

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи (проэкту)

на тему

«Функціоналізовані нанотрубки як ефективний носій гентаміцину»

 Виконала: студентка групи МгЗХФ-19

 спеціальності 226 Фармація,
 промислова фармація

 Андріюк Н.П.

 Керівник

 Рецензент Бричка С.Я Сміхула А.В.

Київ - 2020

**Перелік ключових слів (словосполучень):** *внутрішній діаметр нанотрубок, активний фізіологічний інгредієнт, галлоізитні нанотрубки,**гентаміцин, нанотрубки, лікувальний засіб, скануюча електронна мікроскопія,**трансмісійна електронна мікроскопія, дериватографічний аналіз.*

**Актуальність теми.** Нанотехнології дозволяють отримати матеріали з характеристиками для розвитку техніки, біотехнології, медицини, охорони навколишнього середовища, оборони тощо. Галузь об'єднує фахівців у галузі хімії, фізики, біології, та медицини. Нанотехнології недостатньо озброєні фундаментальними знаннями. Однак, здійснені дослідження вже дають практичні результати у виробництві продукціїї.

Одне із завдань нанотехнології є отримання наноматеріалів із заданою структурою та властивостями, їх застосування по певному призначенню з урахуванням їх структури та властивостей. Наноматеріали - це матеріали, що містять структурні елементи, геометричні розміри яких хоча б в одному вимірі не перевищують 100 нм, і володіють якісно новими властивостями, функціональними та експлуатаційними характеристиками.

Якщо при зменшенні об'єму певної речовини по одній, двом або трьом координатам до розмірів нанометрового масштабу виникає нова властивість, або це властивість виникає в композиції з таких об'єктів, то ці утворення слід віднести до наноматеріалів, а технології їх отримання і подальшу роботу з ними - до нанотехнологій. На сьогодні виділяють наступні види наноматеріалів: наночастинки, нанодисперсії (колоїди), нанотрубки і нановолокна, наноструктуровані поверхні і плівки та нанопористі структури. Багато з перспективних напрямків в нанотехнології зв'язуються останнім часом з нанотрубками та іншими схожими структурами.

Поряд з великою різноманітністю синтетичних нанотрубок існують природні галоізитні нанотрубки. Галлоізитний мінерал переважно має в своєму складі частинки у формі трубок. Поряд з цим він зустрічається в сфероідальній, пластинчатій, "оніоній" та інших геометричних формах.

До переваг силікатних нанотрубок віднесено – катіонообмінна та темплатуюча здатності, інкапсулювання функціональних молекул в порожнинах нанотрубок. Нанотрубки можна використовувати як контейнери для активно діючих речовин, капсули для активних молекул. Розширення знань про нанотрубки дозволить в майбутньому створювати нові активні фізіологічні інгредієнти.

**Мета роботи** – це створення активних фізіологічних інгредієнтів з пролонгованою дією для біомедичного застосування.

**Об’єктом дослідження** слугують фізико-хімічні властивості галлоізитних нанотрубок.

**Завдання роботи:**

* одержання функціоналізованих силаном галоізитних нанотрубок;
* нанесення гентаміцину на носій;
* встановлення антибактеріальних властивостей активного фізіологічного інгредієнту.

**Методи дослідження.** В роботі використано ряд сучасних експериментальних методів встановлення фізико-хімічних параметрів, які дозволили отримати результати з високим ступенем достовірності.

**Основні конструктивні**, **технологічні та інші характеристики та показники**: використано для роботи очищений галоізит (USA) 3-Aminopropyltrietthoxysilane 99%, етиловий спирт 99,8% було використано для модифікування поверхні нанотрубок. Гентаміцин у вигляді водорозчинного сульфату був використаний як антибіотик для інтеркаляції.

Суміш для силанізації готували змішуванням 50 мл 5% розчину силану в етанолі на магнітній мішалці протягом 1 год при 22 °С. Згодом 2 г ГНТ додавали до розчину, перемішували, фільтрували осадженням, а решту порошку промивали етиловим спиртом і сушили в лабораторній сушарці при 80 °С. Силанізований галоізит потім був інтеркальований гентаміцин сульфатом. Несиланізований галоізит був використаний в якості еталону, що також був інтеркальований таким же чином гентаміцином.

Перелік випробуваних матеріалів:

1. ГНТ - стартовий порошок галоізиту;

2. ГНТ-sil - силанізований галоізит;

3. ГНТ/G - галлоізит, інтеркалізований гентаміцином;

4. ГНТ-sil/G - силанізований галлоізит, інтеркальований гентаміцином.

Для опису матеріалів обрали комплекс фізико-хімічних методів рентгенофлуоресцентна для елементного хімічного аналізу, електронна мікроскопія для визначення розмірів та морфології, дериватографія для встановлення термохімічних властивостей, ультрафіолетова спектроскопія для встановлення вмісту гентаміцину.

**Отримані результати та практичне значення:** ГНТ - це силікатний матеріал з двома різними базальними поверхнями. головна особливість цих молекул - це їх каркасна форма: вони виглядають як замкнуті, порожні всередині "оболонки". Нанотрубки можна використовувати як контейнери для активно діючих речовин, капсули для активних молекул, що не може не привабити сучасних науковців. Галлоізитний мінерал є сировиною для отримання фракції очищених природних силікатних нанотрубок.

Нанотрубки хімічно стійкі. Відповідно до хімічних зв’язків в будові ГНТ, зовнішня поверхня — гідрофільна, а внутрішня — гідрофобна. Загалом, ГНТ може завантажувати і вивільняти як гідрофільні, так і гідрофобні сполуки з відповідною попередньою обробкою. Через активну поверхню і її особливу форму, галоізит може бути легко завантажений катіонними сполуками. Деякі з переваг використання ГНТ полягають у наступному: біосумісні, не токсичні, природні. Мають високу поверхню та хорошу дисперсну здатність, здатні витримати вивільнення якщо не спрацьовує, здатні утримувати активний агент під час обробки, вміють завантажувати декілька активних агентів одночасно, можуть зменшити суму витрат необхідно для активного агента, можуть бути реалізовані в різних формах, таких як, порошки, креми, гелі, лосьйони та спреї, мають високу швидкість завантаження, високу потужність і швидкість абсорбції, мають високе співвідношення сторін і є дуже пористим, що підвищує його ефективність.

ГНТ відіграє важливу роль як наноконтейнер, вони можуть бути завантажені і мати контрольоване вивільнення різних типів активних агентів, включаючи неорганічні та органічні сполуки з широким спектром простих органічних молекул і молекули з високою молекулярною масою. Завдяки активній поверхні та її особливій формі галоізит може бути легко навантажений катіонними сполуками. Останнім часом в якості нанореактора було розроблено використання нанотрубок з активною речовиною в якості нанореактора. З іншого боку, їх застосування для масового виробництва було обмежено через дорогу і складну виробничу процедуру. В даний час ГНТ використовуються як альтернативний нанореактор для отримання нанопроводів та наночастинок. Крім того, ГНТ може бути використаний як наноносій біомінералізації для каталізованого ферментами неорганічного синтезу

В результаті дослідження на визначення термічної поведінки наноматеріалів. Результати показують наочно показують, що гентаміцин менш схильний до термічного розкладання вище 250-300 °С у гібридних матеріалах із інтеркальованим препаратом. Зміни ендо- та екзотермічних піків для гібридів менш інтенсивні, що доводить, що інтеркаляція відбулася у внутрішньму просвіті ГНТ.

Визначено морфологію наноматеріалів методом електронної мікроскопії. Доведено, що вона змінилася значно після силанізації та інтеркаляції препарату (ГНТ/G-sil ) порівнянні з його початковою формою. Просвіти ГНТ, очевидно, порожні з високим рівнем прозорості і відсутні відкладення, присутні на зовнішній поверхні, тоді як внутрішній просвіт ГНТ/G-sil вже не є порожній і напівпрозорий, який розглядається як набагато темніша зона в центрі трубки. Більше того, окремі відкладення можна спостерігати на зовнішній поверхні, що може свідчити про залишки силану або розчину АФІ.

Проведено тестування антимікробних властивостей. Моніторингові зони гальмування для референтного контролю, просочений лише гентаміцином, був 19 mm, 23 mm та 28 mm проти E. Coli та S. aureus. Ніякого антибактеріального ефекту не було встановлено для нативних ГНТ порошків, коли всі гібридні ГНТ проявили високу антибактеріальну властивість і найвищу атибактеріальна активність продемонстрували ГНТ-sil/G (силанізовані та інтеркалізовані гентаміцином).

Досліджувалося швидкість вивільнення гентаміцину з масиву нанорозмірного АФІ, спостерігалося зниженням ефекту сплеску на першій стадії вивільнення гентаміцину та тривале вивільненням препарату. У силанізованих АФІ швидкість вивільнення препарату на 5 год більш пролонговане, що корелює з антимікробною активністю. Останнє свідчить, що це є результатом сильного хімічного зв’язку між силаном та препаратом, а не ефектом простого змішування.

Зрозуміло, що силанізація допомогає зафіксувати препарат у структуру ГНТ, що може пояснюватися згаданою сильною хімічною взаємодією між приймаючим матеріалом ГНТ та препаратом. З точки зору застосування, ефективність функціоналізації поверхні, яка гальмує процеси є вирішальним для успішного використання носія препарату в системах постійного вивільнення ліків. Важливо також підкреслити, що бактеріальні властивості гентаміцину не мають негативного впливу на процес синізації ні на інтеркалацію препарату, підтверджуючи відсутність деградації гентаміцину під час нанесення.

В результаті було отримано новий гібридний носій препарата ГНТ-sil/G, в якому сильніше зв’язування гентаміцину до ГНТ матеріалів було досягнено за допомогою попередньої силанізації. В результаті, відмінна бактеріальна активність була досягнута в поєднанні з тривалим вивільненням лікарського засобу, що зумовлює використовувати цих матеріалів для системи доставки препаратів довгої дії.

Щодо очищення технологічного обладнання при виробництві АФІ, то цу є важливою вимогою належної виробничої практики. Очищення обладнання повинне проводитися відповідно до методик, які детально викладені в письмовому вигляді. Процедури очищення мають бути описані дуже детально, для того щоб оператори, що здійснюють очищення обладнанання будь-якого типу, могли проводити його ефективним способом.

Під час проведення щозмінного очищення персонал дотримується послідовності та тривалості виконання операцій у відповідності з вимогами технологічної карти.

Детальний опис очистки:

- апаратник перевіряє, щоб крани нижнього штуцера були закриті;

- заповнити апарат водою питною у кількості 175 л на 200 л реактору;

- додати 175 г рідкого миючого засобу через штуцер апарату;

- включити мішалки на оберти 36-76;

- нагріти до 50-55 0С;

- здійснити миття внутрішньої поверхні апарату протягом 30 хв.;

- відпрацьований розчин після миття злити ;

- після закінчення зливу, закрити кран нижнього штуцера;

- знову залити водою;

- провести ополіскування апарату при 36-76 та 50-55 0С протягом 30 хв.;

- після закінчення ополіскування, відпрацьовану воду злити ;

- після закінчення зливу, закрити кран нижнього штуцера та повернути перемикач на корпусі апарату у нейтральне положення;

- знову заповнити апарат водою очищеною з ємностей до рівня якірної мішалки, закрити і зафіксувати кришку апарату; закрити кран нижнього штуцера завантаження; під`єднати один кінець силіконового шлангу до нижнього штуцера

завантаження, другий кінець — до ємності з водою очищеною;

- перемикачем «Вакуум» включити в роботу; слідкувати за показниками мановакууметра і при досягненні значення 0.5 бар повільно відкрити кран нижнього штуцера завантаження; по закінченню завантаження закрити кран нижнього штуцера, відключити вакуум-насос;

- включити мішалки і почати ополіскування апарату водою очищеною протягом 30 хв, після закінчення ополіскування, відібрати промивну воду для контролю якості відмивки обладнання від миючого засобу ;

- відпрацьовану воду злити в каналізацію ;

- закрити кран нижнього штуцера;

- відкрити кришку апарату, сухими чистими серветками протерти внутрішні частини апарату;

- відібрати проби для контролю якості від активного компонента

- провести обробку внутрішніх поверхонь за допомогою серветки, змоченої у 76% розчині етилового спирту;

- провести обробку 6% розчином перекису водню змивного пристрою та змішувача;

- провести обробку зовнішньої поверхні корпусу апарату за допомогою серветки

**Висновки.** Основні відкриття нанотехнологій поки не зроблені. Проте, проведені дослідження вже дають практичні результати. Головна особливість цих молекул - це їх каркасна форма: вони виглядають як замкнуті, порожні всередині "оболонки". Нанотрубки можна використовувати як контейнери для активно діючих речовин, капсули для активних молекул, що не може не привабити сучасних науковців.

Галоізитний мінерал переважно має в своєму складі частинки у формі трубок. При детальному електронномікроскопічному вивченні нанотрубок з різних родовищ встановлені їх переважні розміри - діаметр 20-100, довжина 50-350 нм. Нанотрубки галоізиту недорогі, біосумісні, нетоксичні і абсолютно доступні. ГНТ можуть значно збільшити час вивільнення АФІ у водному середовищі. Результати показують, що АФІ може бути завантажений в просвіт ГНТ 5-20%.

Отримано новий гібридний носій препарата ГНТ-sil/G, в якому сильніше зв’язування гентаміцину до ГНТ матеріалів було досягнено за допомогою попередньої силанізації. В результаті, відмінна бактеріальна активність була досягнута в поєднанні з тривалим вивільненням лікарського засобу, що зумовлює використовувати цих матеріалів для системи доставки препаратів довгої дії.

Використано сучасні технології синтезу матеріалів та методи дослідження одержаних зразків та встановленню властивостей. Для опису матеріалів обрали комплекс фізико-хімічних методів рентгенофлуоресцентна для елементного хімічного аналізу, електронна мікроскопія для визначення розмірів та морфології, дериватографія для встановлення термохімічних властивостей, ультрафіолетова спектроскопія для встановлення вмісту гентаміцину.

Очистка технологічного обладнання є запорукою якості продукції. Потрібно розробляти та валідувати процес очищення всього обладнання, що змодельовано в роботі. Завданням управління охороною праці є забезпечення збереження здоров'я та працездатності людини в процесі праці. Організація роботи в галузі управління охороною праці полягає у виборі і формуванні такої структури управління охороною праці на виробництві, котра якнайкраще відповідала б основній меті — забезпеченню безпеки і здорових умов праці. Велике значення у забезпеченні високого рівня охорони праці має пропаганда знань, передового досвіду, новітніх досягнень науки і техніки в цій галузі.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.** Запропоновано застосовувати силанізовані силікатні нанотрубки як активний фізіологічний інгредієнт. Встановлено сповільнена десорбція гентаміцину, що збільшує час антибактеріальної дії. Наноматеріали є комерційно доступними, що відкриває змогу до їх застосування в промислових масштабах.

Дипломна магістерська робота складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (86 найменувань). Загальний обсяг магістерської роботи 72 сторінки комп’ютерного тексту. Робота містить 21 рис. і 4 табл.

**Основні результати дипломної магістерської роботи:**

1. «Функціоналізовані нанотрубки як ефективний носій гентаміцину» опублікована на XII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2020" (ХКЧ’20), 21-23 квітня 2020 року: тези доповідей.-Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2020. - С. 11-12.

2. «Силікатні нанотрубки як новітній носій гентаміцину» опубліковані на IV Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (29 квітня 2020 року). Матеріали конференції. – Житомир: Видавець О.О.Євенок, 2020. – С. 166.