

УДК 615.012/.014

ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА С ДЕТОКСИКАЦИОННЫМ ЭФФЕКТОМ

Т.В. Попова^{1,2}, Н.О. Карабинцева¹, Л.Н. Рачковская², Т.Г. Толстикова³,
А.А. Котлярова^{1,2}, А.Ю. Лetyагин²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

Современные технологии и уровень фундаментальных исследований позволяют создавать медицинские сорбенты с заранее определенными структурными, прочностными и адсорбционными свойствами. Сорбционные материалы интересны не только в роли детоксикантов, используемых для удаления токсических агентов из жидких сред, но и в качестве носителей для доставки в зоны терапевтического воздействия биологически активных веществ. **Целью работы** является обоснование состава полифункционального препарата с антибактериальным и детоксикационным эффектами за счет комплекса серебра и сорбционной составляющей – алюмо-кремний содержащего сорбента. **Материалы и методы.** В работе использовали физико-химические (сорбционная активность красителя метиленового синего, удельная поверхность, водородный показатель при контакте с водой, атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой) и фармацевтические методы (насыпная плотность, растворение для твердых дозированных лекарственных форм исследования). **Результаты и обсуждение.** Обоснован двухстадийный способ иммобилизации комплекса серебра и гидрофобизатора на поверхность сорбционной матрицы. Выделен образец оптимального состава серебросодержащего препарата: оксид – гидроксид алюминия – 99,2%, кластерное серебро (Арговит – С 2%) – 0,3% в расчете на серебро и вспомогательное вещество (гидрофобизатор – ПМС марка П – 841) – 0,5%. Выход серебра в раствор из образца указанного состава за 8 часов не превышал $1,6 \pm 0,3\%$, величина удельной поверхности – $90 \text{ м}^2/\text{г}$, величина водородного показателя – $8,1 \pm 0,02$, насыпная плотность – $1,12 \pm 0,11 \text{ г}/\text{см}^3$. **Заключение.** В работе экспериментально обоснован состав серебросодержащего препарата AlSi/Ag, получены комплексные научные данные о его физико-химических, технологических особенностях.

Ключевые слова: серебро, сорбенты, иммобилизация

Для цитирования:

Попова Т.В., Карабинцева Н.О., Рачковская Л.Н., Толстикова Т.Г., Котлярова А.А., Лetyагин А.Ю.
ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА
С ДЕТОКСИКАЦИОННЫМ ЭФФЕКТОМ.
Фармация и фармакология. 2017;5(3):243-253.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-3-243-253

For citation:

Popova T.V., Karabinceva N.O., Rachkovskaya L.N., Tolstikova T.G., Kotlyarova A.A., Letyagin A.Yu.
THE POSSIBILITY OF CREATING
MULTIFUNCTIONAL SILVER-
CONTAINING DRUGS WITH
DETOXIFYING EFFECT.
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(3):243-253. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-3-243-253

УДК 615.012/.014

THE POSSIBILITY OF CREATING MULTIFUNCTIONAL SILVER-CONTAINING DRUGS WITH DETOXIFYING EFFECT

T.V. Popova^{1,2}, *N.O. Karabinceva*¹, *L.N. Rachkovskaya*², *T.G. Tolstikova*³,
A.A. Kotlyarova^{1,2}, *A.Yu. Letyagin*²

¹ NOVOSIBSMU «Novosibirsk State Medical University», 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: argentum.popova@mail.ru

² NIKEL – branch of the Institute of Ecology and Natural Resources of the SB RAS «Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences», 2, Timakov Street, Novosibirsk, 630060, Russia. E-mail: argentum.popova@mail.ru;

³ NIOCH SB RAS «N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences», 9, Akademik Lavrentyev Prospekt, Novosibirsk, 630090, Russia. E-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Modern technology and the level of fundamental studies allow us to create the medical sorbents with the predetermined structural, mechanical and adsorptional properties. Sorption materials are interesting not only as detoxicants that are used to remove toxic agents from the liquid media, but also as carriers for a delivery in zones a therapeutic effect of biologically active substances. **The aim** of this work is the substantiation of structure of the multifunctional drug with anti-bacterial and detoxifying effects due to the complex of silver and the sorption component – alumina-silica-containing sorbent. **Materials and methods.** We used physico-chemical (sorption activity of methylene blue dye, specific surface, pH in contact with water; atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma) and pharmaceutical methods (bulk density, dissolution test for solid dosage forms). **Results and discussion.** The two-stage method of immobilization of a complex of silver and water repellent on the surface sorption matrix was justified. The sample of the optimum composition of silver-containing drugs was selected: aluminium oxide-hydroxide – 99.2%, clustered silver (Argovit – C – 2%) – 0.3 %, based on silver and subsidiary substance (repellents – brand PMS P – 841) – 0.5 %. The output of silver into the solution from the specified sample composition for 8 hours did not exceed $1.6 \pm 0.3\%$, the value of specific surface area of $90 \text{ m}^2/\text{g}$, the value of pH to 8.1 ± 0.02 , bulk density $1.12 \pm 0.11 \text{ g/cm}^3$. **Conclusion.** An experimentally substantiated composition of silver-containing drug AlSi/Ag was received, a comprehensive scientific data of its physico-chemical and technological properties were obtained.

Keywords: silver, sorbents, immobilization

Введение. В настоящее время препараты, обладающие сорбционными свойствами, устойчиво занимают свою нишу в медицинской и фармацевтической отраслях. Современные технологии и уровень фундаментальных исследований, прежде всего, в области твердого тела, позволяют создать медицинские сорбенты с заранее определенными структурными, прочностными и адсорбционными свойствами [1-4].

Новые подходы в разработке технологий получения сорбентов позволили получить конкурентоспособные сорбционные материалы для медицины: угольные энтеросорбенты (СКН, СУГС, КАУ, ФАС, СКТ-6А, ИГИ, ВНИИТУ); углеволокнистые сорбенты, углеродминеральный сорбент (СУМС-1), сорбенты на основе лигнина (Полифепан), сорбент на основе кремнийорганического полимера (Энтеросгель) и др. [5].

Сорбционные материалы интересны не только в роли детоксикантов, используемых для удаления токсических агентов из жидких сред, но и в качестве

носителей для доставки в зоны терапевтического воздействия биологически активных веществ (БАВ) (антибиотики, антисептики, цитостатики, ферменты). Для этого сорбент предварительно насыщают необходимыми препаратами, а затем применяют в режиме сорбции-десорбции [5]. Сорбент при этом обеспечивает возможность носителя БАВ при сохранении функций детоксиканта. Так, установлена положительная экспериментальная и клиническая эффективность полифункциональных средств, созданных на основе сорбента, с иммобилизованными на его поверхности метронидазолом, липооризином, антибиотиком [6].

Большой интерес в этом плане представляют препараты серебра, не вызывающие побочных реакций и обладающие широким антибактериальным спектром действия, что позволило бы применять препараты серебра для лечения острых кишечных инфекций [7]. Основная проблема в лечении острых кишечных инфекций заключается в трудности выявления возбу-

дителя и, как следствие, выборе адекватной фармакотерапии, в основе которой лежат принципы применения антибактериальных (в основном антибиотиков) препаратов и сорбционных средств. Зачастую, в связи с неустановленной этиологией возбудителя, лечение антибиотиками не имеет положительного результата, в связи с чем возобновляется интерес к препаратам серебра, в том числе и серебросодержащим сорбентам [8–12]. На сегодняшний день в реестре ЛС РФ отсутствуют зарегистрированные серебросодержащие препараты для внутреннего применения [13]. При этом в качестве биологически активной добавки зарегистрирована отечественная серебросодержащая композиция для внутреннего применения «Арговит-С» [7, 8, 14].

Целью работы является обоснование состава и технологии получения полифункционального препарата с антибактериальным и детоксикационным эффектами за счет комплекса серебра и сорбционной составляющей – алюминий-, кремнийсодержащего сорбента (AlSi/Ag).

Материалы и методы. В качестве сорбционной матрицы использовали термоактивированный гидроксид алюминия мелкодисперсный, далее называемый оксид-гидроксид алюминия (марка АОК 63-92, ТУ 6-68-141-98). Для формирования гидрофильно гидрофобной природы поверхности сорбционной матрицы использовали вспомогательные вещества (ВВ) – полиметилсилоксановые водные эмульсии (ПМС): КЭ – 10 – 01 (содержания кремния 25-28%), П – 841 (содержание кремния 25,5 %), П- 814 (содержание кремния 20,6%) (ГОСТ 13032-77). Для придания препарату антибактериальных свойств использовали кластерное серебро – «Арговит-С» с содержанием 2% серебра (ТУ 9310-003-79044259-12).

Используемый в работе серебросодержащий препарат «AlSi/Ag» был приготовлен с содержанием серебра 0,3%, что не превышает эквивалентные высшую разовую дозу (содержание серебра 0,019 г) и высшую суточную дозу (содержание серебра 0,063 г), описанного в литературе фармакопейного препарата азотнокислого серебра, ранее применяемого *per os* [15].

Определение величины удельной поверхности ($S_{БЭТ}$) образцов проводили на приборе ASAP-2400 Micromeritics методом низкотемпературной (77 К) сорбции паров азота на образцах (классический метод Брунауэра – Эммета – Теллера (БЭТ)) в предположении мономолекулярного слоя молекул азота на поверхности и известной площади поперечного сечения молекулы адсорбированного газа. Используя экспериментальные данные по адсорбции, строили изотермы сорбции, по которым определяли величину удельной поверхности. Перед проведением экспериментов образцы тренировали в вакууме 10^{-4} мм. рт. ст. при температуре до 100°C в течение 5 часов [4].

Оценку насыпной плотности проводили на приборе марки ПНО.00.00.ПС. согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» [16].

Величину водородного показателя pH определяли на приборе pH – 410 «НПКФ Аквилон» путем периодического перемешивания в течение 30 минут точной навески образца (1 г) с водой очищенной в соотношении 1:20, фиксируя температуру раствора [4].

Сорбционную ёмкость по отношению к красителю метиленовому синему (молек. масса – 320 г/моль, исходная концентрация – 1,5 мг/мл) определяли с помощью спектрофотометра марки Cary 60 “Hekatech”, согласно ОФС 1.2.1.0002.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» [16].

Содержание серебра в твердом образце и в растворе определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) ОФС.1.2.1.1.0004.15 «Атомно-эмиссионная спектроскопия» [16] на спектрометре модели «IRIS Advantage» фирмы «Jarrell Ash.» (США) с возбуждением спектра пробы в аргоновой плазме, которая создается под действием высокочастотного электромагнитного поля, с программным обеспечением «ПТЕВА» в комплекте с автосамплером для автоматической подачи проб со спектральным диапазоном измерений от 170 до 800 нм и относительным средним квадратическим отклонением выходного сигнала (при концентрации, превышающей более чем в 1000 раз предел обнаружения) не более 1%. Серебро определяли по аналитической линии 328.068 нм.

Необходимость измерения содержания серебра в растворе связана с количественным определением высвобождающегося («выхода») серебра с поверхности сорбента в тесте «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Тест «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» проводили в соответствии с методиками ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» на приборе типа «Вращающаяся корзинка2» [16]. Величина навески серебросодержащего препарата на сорбционной основе 3,5 г. В качестве среды для растворения использовали 500 мл воды очищенной с температурой 37°C при скорости вращения 100 оборотов в минуту. Аликвоты объемом 1 мл отбирали через 0 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, и 8 часов от начала эксперимента. Для поддержания постоянного объема в стакан добавляли равный объем воды очищенной. Содержание серебра в растворе (и в твердых образцах) определяли спектрофотометрически (АЭС-ИСП) [16].

Результаты и обсуждение. Выбор сорбционной матрицы оксид-гидроксида алюминия обоснован размером частиц (0,04 мкм), объемом пор (0,2 см³/г), величиной удельной поверхности (100 м²), насыпным весом (0,98–1,23 г/см³) и наличием мезо-, макропористой структуры. Небольшой размер частиц сорбционной матрицы обуславливает высокую геометрическую поверхность, которая, наряду с особенностями пористой структуры, приводит к увеличению скорости сорбции извлекаемых компонентов различной природы и молекулярной массы. Химиче-

ская природа поверхности оксида-гидроксида характеризуется наличием гидрофильных центров гидроксильных групп.

Следует отметить, что традиционно используемые гидрофобные угольные сорбенты (размер частиц 0,5–2 мм) для энтерального применения специально подвергаются окислению кислородсодержащими газами для формирования пористой структуры и гидрофобно-гидрофильной химической природы поверхности с целью увеличения сорбционной активности в отношении сорбции токсических агентов разной природы. В известном углеродминеральном сорбенте, наоборот, поверхность оксида алюминия (размер частиц 0,4–1 мм) модифицируют углеродом с формированием гидрофильно – гидрофобной химической природы поверхности [4].

Выше приведенные подходы к формированию поверхности и характеристики оксида – гидроксида алюминия свидетельствуют о перспективности применения выбранного материала для создания препарата для энтерального применения [17, 18, 19].

Для обеспечения тропности разрабатываемого препарата к сорбатам (токсины) различной природы, гидрофильную поверхность оксида-гидроксида алюминия модифицировали гидрофобным ВВ – ПМС.

Выбор и обоснование используемых ПМС (гидрофобизаторов) марки П-841 и П – 814 и КЭ 10 – 01 основывается на проведенных ранее исследованиях по оценке размера частиц водных эмульсий в диапазонах температур от 20 до 60°C с интервалом 5,0°C и

временем выдержки 4 минуты (при каждой температуре производили по 10 измерений). Было показано, что с увеличением температуры гидродинамический диаметр частиц эмульсии уменьшается. По данным мономодального анализа при температурах 55–60°C средний эффективный диаметр составил 217–231 нм. С помощью полимодального анализа (использовался алгоритм *NNLS – non-negatively constrained least squares*) установлено, что в растворе находились две фракции частиц с диаметрами 88 нм и 578 нм. Эти размеры сопоставимы с размерами мезо- и макропор исходной матрицы, что предполагает сохранность и доступность всех взаимосвязанных между собой пор в модифицированном носителе – сорбенте и перспективности разработанной методики для дальнейшего исследования [20]. Также от выбора ВВ зависит и прочность связывания серебра с поверхностью матрицы.

Для обеспечения более прочного закрепления серебра на поверхности оксида – гидроксида алюминия была реализована двухстадийная технология, заключающаяся в последовательной иммобилизации комплекса серебра и дальнейшего «замуровывания» его ВВ. Технология иммобилизации антибактериального компонента в конечном счете определяет безопасность применения серебросодержащего препарата.

По результатам предварительных исследований для дальнейшего углубленного изучения были выбраны несколько составов экспериментального серебросодержащего препарата AlSi/Ag (табл.1).

Таблица 1 – Состав экспериментальных серебросодержащих препаратов AlSi/Ag (на 100 г)

Состав	Экспериментальные образцы								
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
Матрица, %	99,2			98,7			97,7		
Арговит-С, %	0,3 (в расчете на серебро)								
П – 814, %	0,5			1,0			2,0		
П – 841, %		0,5			1,0			2,0	
КЭ – 10–01, %			0,5			1,0			2,0

Примечание: матрица – оксид-гидроксид алюминия; Арговит-С – серебросодержащий компонент; А 1-А 9 – синтез в две стадии.

Образцы были получены с повышением концентрации ВВ каждой марки ПМС с целью увеличения липофильной кроющей поверхности и образования активных центров «закрепления» серебра, что существенно влияет на сорбционную активность и «высвобождение» ионов серебра.

В ходе подготовительных работ у экспериментальных образцов А4, А7 и А8 была выявлена абсолютная несмачиваемость водой. Частицы агломерировались в крупные «кластеры» и находились преимущественно на поверхности раствора, что по-

служило причиной их исключения из дальнейших исследований.

Для выявления оптимального состава серебросодержащего препарата были определены два наиболее важных показателя: количественное определение массовой доли серебра после предполагаемого высвобождения («выхода») с поверхности носителя в тесте «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (табл. 2) и сорбционная активность по отношению к красителю метиленовому синему (рис. 1).

Таблица 2 – Результаты теста «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» для экспериментальных образцов серебросодержащего препарата AlSi/Ag

№ эксп.	Образец	Растворение, %				
		0	0,5 часа	1 час	2 часа	8 часов
1	A1	0,02 ± 0,4	3,9 ± 0,2	4,5 ± 0,8	4,9 ± 0,6	4,7 ± 0,5
2	A2	0,03 ± 0,1	1,3 ± 0,2	3,0 ± 0,6	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,3
3	A3	0,01 ± 0,2	2,8 ± 0,2	4,7 ± 0,8	2,7 ± 0,8	4,7 ± 0,5
4	A5	0,04 ± 0,1	1,4 ± 0,1	3,4 ± 0,7	2,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1
5	A6	0,01 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,7 ± 0,8	3,7 ± 0,8	4,7 ± 0,5
6	A9	0,02 ± 0,1	2,7 ± 0,1	4,7 ± 0,1	3,7 ± 0,2	6,3 ± 0,5

При исследовании высвобождения серебра с поверхности сорбционной матрицы суммарные значения показателя для образцов A1, A2, A3, A5, A6 и A9 при контакте с водой за 8 часов составили 18%, 7,2%, 14,9%, 8,9%, 13,1% и 17,4% соответственно от количества иммобилизованного. Эти

данные в 32 раза (и более) меньше токсической дозы серебра (0,06 г), что свидетельствует о безопасности применения разработанной формы при энтеральном применении серебросодержащего препарата, как антибактериального агента с широким спектром действия.

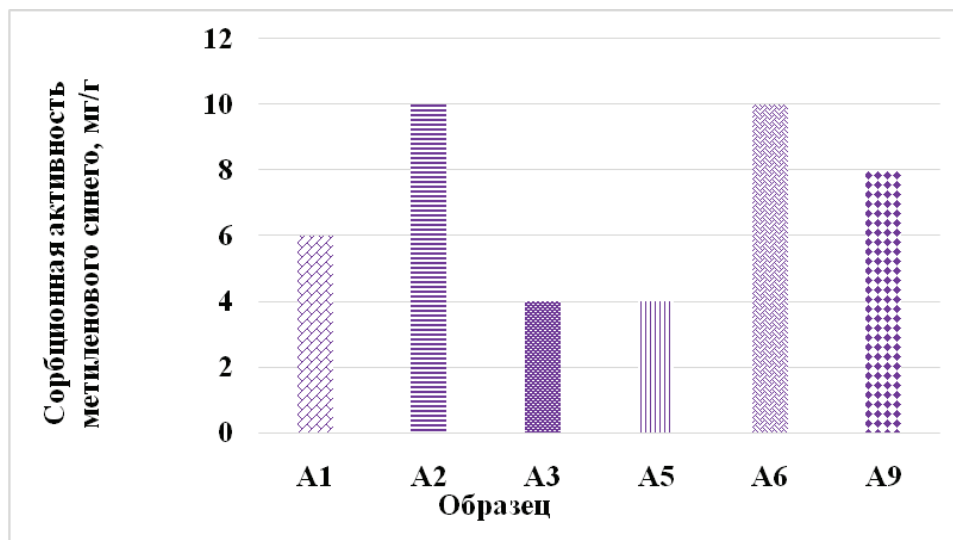


Рисунок 1 – Сорбционная активность метиленового синего образцов A1, A2, A3, A5, A6 и A9.

Исследование сорбционной активности, относительно маркера среднелекулярных токсинов позволило выделить два образца – A2 и A6 с наибольшим показателем. Последующие исследования насыпной плотности, величины удельной поверхности и водородного показателя при контакте с водой наиболее перспективных образцов показали, что при одинаковой насыпной плотности образцов, сопоставимых величин водородного показателя и сорбционной активности показатель удельной поверхности образца A2 выше аналогичного показателя

образца A6 в 1,5 раза (табл 3). Это обстоятельство, очевидно, связано с меньшим количеством использованного полимера (0,5%), в образце же A6 содержание полимера 1% (табл.3). Более низкое содержание ПМС в образце A2 способствует равномерному распределению полимера на поверхности матрицы и, благодаря этому, сохранению высокой величины удельной поверхности и доступности активных центров, что делает образец A2 наиболее оптимальным для создания энтерального средства с детоксикационным эффектом.

Таблица 3 – Результаты насыпной плотности, величины удельной поверхности и pH при контакте с водой экспериментальных образцов A2 и A6

№	Образец	P, г/см ³	S _{уд.} , м ² /г	pH
1	A2	1,12 ± 0,11	90 ± 0,001	8,1 ± 0,02
2	A6	1,12 ± 0,13	60 ± 0,001	6,8 ± 0,02

Примечание: P – насыпная плотность, г/см³; S_{уд.} – величина удельной поверхности, м²/г; pH – величина водородного показателя при контакте с водой

Таким образом, в результате исследования был определен оптимальный состав серебросодержащего препарата AlSi/Ag, состоящий из пористой матрицы оксида – гидроксида алюминия (99,2%), кластерного серебра (0,3% в расчете на серебро) и ВВ (гидрофобизатор) – ПМС (марки П – 841 в процентном содержании 0,5%).

Заключение. В работе впервые экспериментально обоснован состав полифункционального серебросодержащего препарата AlSi/Ag с детоксикационным эффектом, а также получены комплексные научные данные о его физико-химических, технологических

особенностях. Был выделен образец серебросодержащего препарата AlSi/Ag (A2) оптимального состава: оксид – гидроксид алюминия – 99,2%, кластерного серебра (Арговит – С 2%) – 0,3 % в расчете на серебро и ВВ (гидрофобизатор – ПМС марка П-841) – 0,5% с оптимальными свойствами: выход серебра в раствор за 8 часов не превышал $0,8 \pm 0,2\%$, сорбционная активность в отношении маркера среднемoleкулярных токсинов (метиленового синего) – $10 \pm 0,02$ мг/г, величина удельной поверхности – $90 \text{ м}^2/\text{г}$, величина водородного показателя – $8,1 \pm 0,02$, насыпная плотность – $1,12 \pm 0,11 \text{ г/см}^3$.

Introduction. Currently, drugs that have sorption properties, steadily occupy a niche in the medical and pharmaceutical industries. Modern technologies and the level of fundamental research, first of all, in the field of a solid body, make it possible to create medical sorbents with predetermined structural, strength and adsorptional properties [1-4].

The new approaches in the development of technologies for the production of sorbents allowed us to obtain the competitive sorption materials for medicine: carbon enterosorbents (SKN, SUGS, KAU, FAS, SKT-6A, IGI, VNIITU); carbon fiber sorbents, operationally sorbent (SUMS-1), sorbents based on lignin (Polyphepan), sorbent on the basis of silicone polymer (Enterogel), and others [5].

The sorption materials are interesting not only as detoxicants that are used to remove toxic agents from the liquid media, but also as carriers for a delivery in zones of a therapeutic effect of the biologically active substances (BAS) (antibiotics, antiseptics, cytostatics, enzymes). For this purpose, the sorbent is pre-saturated with the necessary preparations, and then used in the regime of sorption-desorption [5]. The sorbent provides the capability of a carrier of the native biologically active substances, while maintaining the function of a detoxifier. Thus, a positive experimental and clinical efficiency of the multifunctional products based on the sorbent with immobilized on its surface metronidazole, leparisien, antibiotic was determent [6].

A great interest in this direction have the preparations of silver, which do not cause adverse reactions and possess a broad antibacterial spectrum of action, which would allow the use of silver preparations for the treatment of acute intestinal infections [7]. The main problem in the treatment of acute intestinal infections is the difficulty in the identification of a pathogen and, as a consequence, in choice of adequate pharmacotherapy, based on the principles of use of the antibacterial (mainly antibiotic) drugs and sorption materials. Often, because of the unknown etiology of a pathogen, treatment with antibiotics does not have a positive result. In addition, antibiotics do not have an effect on viruses, and therefore interest in silver preparations, including silver-containing

sorbents, is renewed [8-12]. In recent time, there are no registered silver-containing preparations for the internal use in the register of drugs of the Russian Federation [13]. At the same time, a domestic silver-containing composition for internal application “Argovit-C” was registered, as a biologically active additive [7, 8, 14].

The aim of this work is the substantiation of structure of the multifunctional drug with anti-bacterial and detoxifying effects due to the complex of silver and the sorption component – alumina-silica-containing sorbent.

Materials and methods. Thermoactivated aluminium hydroxide finely dispersed was used as a sorption matrix, hereinafter referred to as aluminum oxide-hydroxide (brand AOC 63-92, TU 6-68-141-98). For the formation of the hydrophilic – hydrophobic nature of the surface of a sorption matrix used excipients – polymethylsiloxane water emulsion (ICP): FE – 10 – 01 (silicon content of 25-28%), P – 841 (silicon content of 25.5 %), P – 814 (silicon content of 20.6 %) (GOST 13032-77). To make the preparation with antibacterial properties used clustered silver “Argovit” with a content of 2% silver (TU 9310-003-79044259-12).

Used in the work the silver-containing preparation “AlSi / Ag” was made with a silver content of 0,3%, that is not exceeding the equivalent of the WFD (the silver content 0,019 g) and IRR (silver content 0,063 g) described in the literature of the Pharmacopoeia preparation of silver nitrate, previously used *per os* [15].

The determination of the specific surface area (BET) of the samples was conducted on the instrument ASAP-2400 Micromeritics by a method of low-temperature (77 K) adsorption of nitrogen vapor on the samples (classic method Brunauer – Emmett – teller (BET), under the assumption of a monomolecular layer of nitrogen molecules on the surface and the known cross-sectional area of adsorbed gas molecules. By using experimental data on the adsorption, built sorption isotherms, which helped to determine the value of specific surface area. Before experiments, the samples were trained in a vacuum of 10^{-4} mmHg at temperature up to $100 \text{ }^\circ\text{C}$ for 5 hours [4].

An assessment of bulk density was carried out on the appliance of the PNA.00.00.PS. brand, according

to OFS.1.4.2.0016.15 “the Degree of flowability of powders” [16].

The value of pH was determined by pH – 410 “NPKF Aquilon” by the periodic stirring for 30 minutes of the exact weighed portion of a sample (1 g) with purified water at a ratio of 1 : 20, fixing the temperature of the solution [4].

Sorption capacity with respect to the dye methylene blue (mol. weight – 320 g/mol, the initial concentration of 1.5 mg/ml) was determined by using spectrophotometer Cary 60 brand “Hekatech,” according to OFS 1.2.1.0002.15 “Spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions” [16].

The silver content in the solid sample and in the solution was determined by the atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma (AES-ICP) FFS.1.2.1.1.0004.15 “Atomic emission spectrophotometry” [16], on the spectrometer IRIS Advantage model of the firm Jarrell Ash (United States), with the excitation spectrum of the sample in an argon plasma, which is created under the action of high-frequency electromagnetic field, with the software “ITEVA”, together with autosampler for automatic feed of samples and with the spectral measurement range from 170 to 800 nm and a relative standard deviation of the output signal (at a concentration exceeding more than 1000 times the detection limit) not more than 1 %. Silver was determined by analytical line 328.068 nm.

The need of measurement of the silver content in solution is associated with the quantitative determination of the released (“release”) of silver from the surface of the sorbent in the test “Dissolution test for solid dosage forms “. Test “Dissolution test for solid dosage forms “ was carried out in accordance with the methods of the CFC. 1.4.2.0014.15 “Dissolution test for solid dosage forms” was carried out on device of class “Rotating basket” [16]. The size of the sample of silver-containing drug on the basis of sorption was 3.5 G. As a medium for dissolving was used 500 ml of purified water with 37C at a speed of 100 rpm. Aliquots of 1 ml were taken after 0 minutes, 30 minutes, 1 hour, 2 hours, and 8 hours from the start of the experiment. To maintain a constant volume in the beaker, an equal volume of purified water was added. The silver content in the solution (and solids) was determined spectrophotometrically (AES-ICP) [16].

Results and discussion. The choice of the sorption matrix of aluminum oxide-hydroxide is justified by the particle size (0.04 mm), the pore volume (0.2 cm³ / g), the specific surface area (100 m²), the bulk density (0.98 – 1.23 g / cm³), and by the presence of a meso-, macroporous structure. The small particle size of the sorption matrix causes a high geometric surface, which, along with the characteristics of the porous structure, leads to an increase in the rate of sorption of substances of the different nature and molecular weight. The chemical nature of the oxide-

hydroxide surface is characterized by the presence of hydrophilic centers of the hydroxyl groups.

It should be noted, that traditionally used hydrophobic coal sorbents (particle size 0.5-2 mm) for the enteral use should be specially oxidized with oxygen-containing gases to form a porous structure and hydrophobic-hydrophilic chemical nature of the surface in order to increase the sorption activity of toxic substances of the different nature. In contrast, in a known carbon-mineral sorbent the aluminum oxide surface (particle size 0.4-1 mm) gets modified by carbon to form the hydrophilic-hydrophobic chemical nature of the surface [4].

The above discussed approaches for the formation of the surface and the characteristics of aluminum oxide-hydroxide suggest that the use of the selected material for the development of the drug for enteral use is promising [17, 18, 19].

For providing the affinity of the developed preparation for sorbates (toxins) of various nature, the hydrophilic surface of aluminum oxide-hydroxide was modified with hydrophobic auxiliary substance – PMS.

The choice and justification of the used hydrophobizers of grades P-841 and P-814 and KE 10-01 is based on earlier studies of the particle size of aqueous emulsions in the temperature ranges from 20 to 60 ° C with an interval of 5.0 ° C and a holding time of 4 minutes (At each temperature, 10 measurements were made). It was shown that with the increasing temperature the hydrodynamic diameter of the emulsion particles decreases. According to the monomodal analysis at temperatures of 55-600C, the average effective diameter was 217-231 nm. By using a multimodal analysis (using the NNLS-non-negatively constrained least squares algorithm), it was found that two fractions of particles with diameters of 88 nm and 578 nm were in solution. These dimensions are comparable with the sizes of the meso- and macropores of the original matrix, which implies the preservation and accessibility of all pores interconnected in a modified carrier-sorbent and the prospects of the developed technique for further investigation [20]. The strength of the binding of silver to the surface of the matrix also depends on the choice of the auxiliary substance.

To ensure a more permanent fixation of silver on the surface of aluminum oxide hydroxide, a two-stage manufacturing technology, consisting in the sequential immobilization of the silver complex and its further “fixing” with auxiliary substance (polymethylsiloxane) was executed. The technology of immobilization of the antibacterial component ultimately determines the safety of using a silver-containing drug.

Based on the results of preliminary studies, several compositions of the experimental silver-containing AlSi / Ag preparation were selected for further detailed study (Table 1).

Table 1 – Compositions of experimental silver-containing preparations AlSi / Ag (100 g)

Composition	Experimental samples								
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
Matrix,%	99.2			98.7			97.7		
Argovit – C,%	0.3 (in terms of silver)								
P – 814,%	0.5			1.0			2.0		
P – 841,%		0.5			1.0			2.0	
KE – 10 – 01, %			0.5			1.0			2.0

Note: the matrix is aluminum oxide-hydroxide; Argovit – C – silver-containing component; A 1-A 9 – synthesis in two stages.

Samples were obtained with an increasing concentration of the auxiliary substance of each grade of PMS in order of increasing of the lipophilic coating surface and the formation of active “fixing” centers of silver, which significantly affects the sorption activity and the “release” of silver ions.

In the preparatory work of the experimental samples A4, A7 and A8, absolute water nonwettability was revealed. The particles agglomerated into large “clusters”

and were mainly on the surface of the solution, which was the reason for their exclusion from further research.

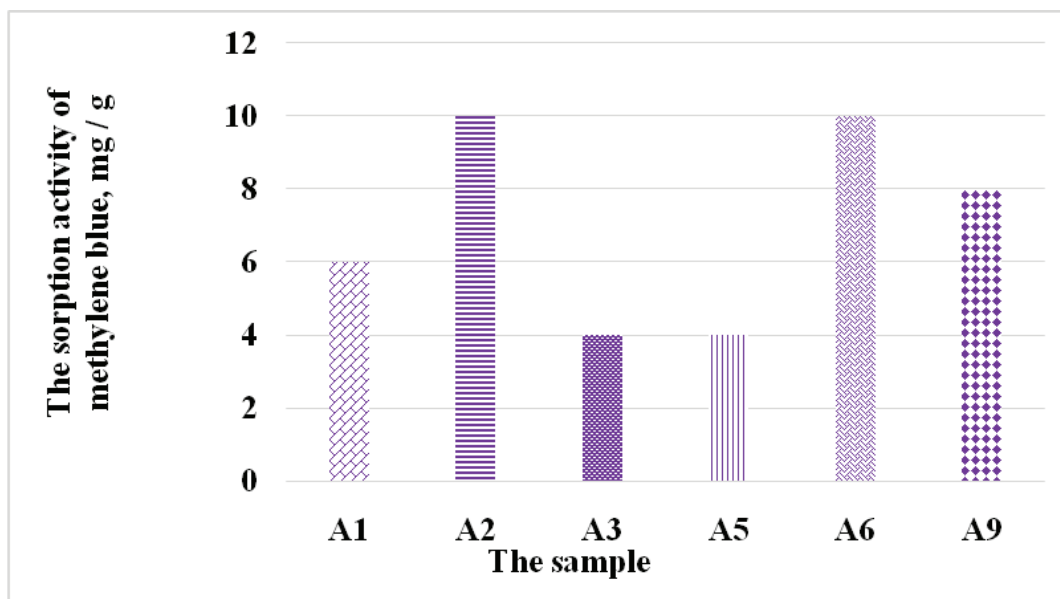
To determine the optimal composition of the silver-containing preparation, two most important indicators were determined: the quantitative determination of the mass fraction of silver after the supposed release from the carrier surface in the “Dissolution test for solid dosage forms” (Table 2) and sorption activity of methylene blue (Figure. 1)

Table 2 – The results of dissolution test for solid dosage forms for the experimental samples of the silver-containing preparation AlSi / Ag

Exp. No	Sample	Dissolution,%				
		0	0.5 hour	1 hour	2 hour	8 hour
1	A1	0.02 ± 0.4	3.9 ± 0.2	4.5 ± 0.8	4.9 ± 0.6	4.7 ± 0.5
2	A2	0.03 ± 0.1	1.3 ± 0.2	3.0 ± 0.6	1.3 ± 0.2	1.6 ± 0.3
3	A3	0.01 ± 0.2	2.8 ± 0.2	4.7 ± 0.8	2.7 ± 0.8	4.7 ± 0.5
4	A5	0.04 ± 0.1	1.4 ± 0.1	3.4 ± 0.7	2.5 ± 0.2	1.6 ± 0.1
5	A6	0.01 ± 0.2	2.0 ± 0.2	2.7 ± 0.8	3.7 ± 0.8	4.7 ± 0.5
6	A9	0.02 ± 0.1	2.7 ± 0.1	4.7 ± 0.1	3.7 ± 0.2	6.3 ± 0.5

In the study of silver release from the surface of the sorption matrix, the total values of the index for samples A1, A2, A3, A5, A6 and A9 in contact with water for 8 hours were 18%, 7.2%, 14.9%, 8.9% 13.1% and 17.4%, from the amount of immobilized,

respectively. These data are 32 times (and more) less than the toxic dose of silver (0.06 g), which indicates the safety of the developed form for the enteric use of a silver-containing drug which is an antibacterial agent with a wide spectrum of action.

**Figure 1 – Sorption activity of methylene blue by samples A1, A2, A3, A5, A6 and A9.**

The study of the sorption activity of the marker of medium molecular toxins made it possible to distinguish two samples marked A2 and A6. These samples have the highest sorption index. Subsequent studies of bulk density, specific surface area, and hydrogen index during the contact with water of the most promising samples showed that for identical bulk density of samples, comparable values of the hydrogen index and sorption activity, the specific surface area of sample A2 is 1.5 times higher than

that of sample A6 (Table 3). This circumstance is obviously connected with a smaller amount of used polymer (0.5%), in turn in the sample A6 polymer content is 1%, (Table 3). The lower content of PMS in the sample A2 promotes a uniform distribution of the polymer on the surface of the matrix, and because of that maintains a high specific surface area and availability of active sites, which makes the A2 sample the most promising for creating an enteric agent with a detoxification effect.

Table 3 – Results of bulk density, specific surface area and pH in contact with water of experimental samples A2 and A6

№	Sample	P, g / cm ³	S _{specific} , m ² / g	pH
1	A2	1.12 ± 0.11	90 ± 0.001	8.1 ± 0.02
2	A6	1.12 ± 0.13	60 ± 0.001	6.8 ± 0.02

Note: P – the bulk density, g / cm³; S_{specific} – the specific surface area, m² / g; pH – the value of the hydrogen index in contact with water

Thus, the optimal composition of the silver-containing AlSi / Ag preparation that consists of a porous matrix of aluminum hydroxide-oxide (99.2%), cluster silver (0.3% calculated on silver), and the auxiliary substance (hydrophobizer) -PMS (grade P – 841 in the percentage content of 0.5%) was determined during this study.

Conclusion. For the first time, the composition of a multifunctional silver-containing preparation AlSi / Ag with a detoxification effect was experimentally established, and the complex scientific data of its physico-chemical

and technological features were obtained. A sample of the silver-containing preparation AlSi / Ag (A2) of the optimal composition was isolated: aluminum oxide-hydroxide – 99.2%, cluster silver (Argovit -C 2%) 0.3% calculated on silver ions and the auxiliary substance (water repellent-PMS grade P – 841) is 0.5%, with optimal properties: the release of silver in solution within 8 hours did not exceed 0.8 ± 0.2%, the sorption activity of the marker of medium-molecular toxins (methylene blue) is 10 ± 0.02 mg / G, the specific surface area is 90 m² / g, the value of the hydrogen index is 8.1 ± 0.02, the bulk density is 1.12 ± 0.11 g / cm³.

Библиографический список

1. Фенелонов В. Б. Пористый углерод. Новосибирск: изд. ин-та катализа СО РАН, 1995. 518 с.
2. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Летагин А.Ю. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОРБЕНТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ // *Успехи современной биологии*. 2014. Т. 134, № 3. С. 236-248.
3. Никова М.И., Петрова И.В. СОРБЕНТЫ ДЛЯ ОЧИСТКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ОТ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: познание*. 2012. № 12 (15). С. 11–14.
4. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С., Новоселова Т.И. Энтеросорбент Ноолит. Для физической и психологической реабилитации. Новосибирск: изд. «Сова», 2006. 221 с.
5. Рачковская Л.Н., Летагин А.Ю., Бурмистров В.А., Королев М.А., Гельфонд Н.Е., Бородин Ю.И., Коненков В.И. МОДИФИЦИРОВАННЫЕ СОРБЕНТЫ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015. Т. 35. № 2. С. 47–54.
6. Белоусова Е.А., Волчкова Е.В., Русанова Е.В., Цодикова О.М. АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 8. С. 12–17.
7. Бурмистров В.А., Пестряков А.Н., Олегова Г.В., Бурмистров И.В., Бурмистров А.В., Богданчикова Н.Е. Комплексный препарат для профилактики и лечения кишечных инфекций // Пат. 2519659, Россия; Опубл. 20.06.2014.
8. Сладков А.В., Игнатова В.А., Полонская А.А., Самедова А.Э. Разработка и внедрение на рынок натурального антибиотика (коллоидное серебро) в условиях вступления в ВТО // *Актуальные проблемы экономического развития: сборник докладов международной заочной научно-практической конференции, посвященной 20-летию Института экономики и менеджмента: сб. науч. тр. / Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова*. Белгород, 2013. С. 206–208.
9. Шуб Г.М., Шаповал О.Г., Вельмакин С.Е., Сакулина Л.Б. ИЗМЕНЕНИЕ АДГЕЗИВНОЙ АКТИВНОСТИ *ESCHERICHIA COLI* И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ПОД ВЛИЯНИЕМ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 6–6. С. 1453–1455.
10. Александрова С.С., Атаманов И.В., Садвокасова А.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА

- В КАЧЕСТВЕ АЛЬТЕРНАТИВЫ АНТИБИОТИКАМ В ПТИЦЕВОДСТВЕ // *Вестник государственного аграрного университета Северного Зауралья*. 2016. № 4(35). С.41–46.
11. Bowler P.G., Welsby S., Towers V. IN VITRO ANTIMICROBIAL EFFICACY OF A SILVER-CONTAINING WOUND DRESSING AGAINST MYCOBACTERIA ASSOCIATED WITH ATYPICAL SKIN ULCERS // *Wounds*. 2013. Vol. 25. No. 8. P. 225–230.
 12. Martin N.L., Bass P., Liss S.N. ANTIBACTERIAL PROPERTIES AND MECHANISM OF ACTIVITY OF A NOVEL SILVER-STABILIZED HYDROGEN PEROXIDE // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No. 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0131345.
 13. Государственный реестр лекарственных средств, 2017. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 22.04.2017).
 14. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. Серебро в медицине. Новосибирск: Наука-Центр, 2004. 254 с.
 15. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. – 14 изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. 354 с.
 16. Государственная фармакопея РФ XIII изд. Т. 1–3. М., 2015. URL: femb.ru-feml (дата обращения: 22.04.2017).
 17. Воронцов И.И. Способ лечения эрозивного гастрита // Пат. 2183479, Россия; Опубл. 20.06.2002.
 18. Беляков Н.А. Энтеросорбция. Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. 336 с.
 19. Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Letyagin A.Y., Tolstikova T.G., Korolyov M.A., Bogdanchikova N., Pestryakov A.N., Kotlyarova A.A., Burmistrov V., Kononov V.I. SILVER CONTAINING SORBENTS: PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES // *Resource-Efficient Technologies*. 2016. Vol. 2. Is. 2. P. 43–49. DOI: 10.1016/j.reffit.2016.06.001
 20. Рачковская Л.Н., Гельфонд Н.Е., Губина В.И., Эрымбаева А.Т., Булавченко, Подлипская Т.Ю. Подходы к конструированию сорбентов // *Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: сб. науч. тр. / НИИКЭЛ СО РАМН*. Новосибирск, 2013. С. 269–271.

References

1. Fenelonov V. B. Poristyj uglerod [Porous carbon]. Novosibirsk: izdatelstvo institutata kataliza SO RAN [Novosibirsk: Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences], 1995. 518 p. (In Russ.)
2. Borodin Yu.I., Kononov V.I., Parmon V.N., Lyubarsky M.S., Rachkovskaya L.N., Bgatova N.P., Letyagin A.Yu. BIOLOGICHESKIE SVOJSTVA SORBENTOV I PERSPEKTIVY IH PRIMENENIYA [BIOLOGICAL PROPERTIES OF SORBENTS AND PERSPECTIVES OF THEIR APPLICATION]. *Uspekhi sovremennoj biologii [Advances in modern biology]*. 2014. Vol. 134. N 3. P. 236–248. (In Russ.)
3. Nikova M.I., Petrova I.V. SORBENTY DLYA OCHISTKI BIOLOGICHESKIH ZHIDKOSTEJ OT TYAZHELYH METALLOV [SORBENTS FOR CLEANING BIOLOGICAL FLUIDS FROM HEAVY METALS]. *Sovremennaya nauka aktualnye problemy teorii i praktiki. Seriya: poznanie [Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: knowledge]*. 2012. N 12 (15). P. 11–14. (In Russ.)
4. Borodin Y.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S., Novoselova T.I. Enterosorbent Noolit. Dlya fizicheskoy i psihologicheskoy rehabilitacii [Enterosorbent Noolite. For physical and psychological rehabilitation]. Novosibirsk izdatelstvo «Sova» [Novosibirsk: “The Owl”], 2006. 221 p. (In Russ.)
5. Rachkovskaya L.N., Letyagin A. Yu., Burmistrov V.A., Korolev M.A., Gelfond N.E., Borodin Y.I., Kononov V.I. MODIFICIROVANNYE SORBENTY DLYA PRAKTICHESKOGO ZDRAVOOHRANENIYA [MODIFIED SORBENTS FOR PRACTICAL PUBLIC HEALTH]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]*. 2015. T.35, N 2. С 47 – 54. (In Russ.)
6. Belousova E.A., Volchkova E.V., Rusanova E.V., Tsodikova O.M. ANTIBIOTIKO-ASSOCIROVANNYE PORAZHENIYA KISHCHNIKA [ANTIBIOTIC-ASSOCIATED INTESTINAL LESIONS]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. 2011. N 8. P. 12–17. (In Russ.)
7. Burmistrov V.A. (RU), Pestryakov A.N. (RU), Olegova G.V. (RU), Burmistrov I.V. (RU), Burmistrov A.V. (RU), Bogdanchikova N.E. (MX). Kompleksnyj preparat dlya profilaktiki i lecheniya kishhechnyh infekcij [Complex preparation for the prevention and treatment of intestinal infections]. Pat. 2519659, Russia. Publ. 06/20/2014. (In Russ.)
8. Sladkov A.V., Ignatova V.A., Polonskaya A.A., Samedova A.E. Razrabotka i vnedrenie na rynek naturalnogo antibiotika kolloidnoe srebro v usloviyah vstupleniya v vto [Development and introduction of a natural antibiotic (colloidal silver) to the market in the context of accession to the WTO]. / Aktualnye problemy ekonomicheskogo razvitiya sbornik dokladov mezhdunarodnoj zaochnoj nauchno-prakticheskoy konferencii posvyashchennoj 20-letiyu instituta ekonomiki i menedzhmenta sb nauch tr [Actual problems of economic development: a collection of reports of an international correspondence scientific-practical conference on the 20th anniversary of the Institute of Economics and Management: coll. Sci. Tr.] Belgorodskij gosudarstvennyj tekhnologicheskij universitet im V G Shuhova Belgorod [Belgorod State Technological University. V.G. Shukhova]. Belgorod, 2013. P. 206–208. (In Russ.)

9. Shub G.M., Shapoval O.G., Velmakin S.E., Sakulina L.B. IZMENENIE ADGEZIVNOJ AKTIVNOSTI ESCHERICHIA COLI I PSEUDOMONAS AERUGINOSA POD VLIYANIEM NANOCHASTIC SEREBRA [CHANGE IN THE ADHESIVE ACTIVITY OF ESCHERICHIA COLI AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA UNDER THE INFLUENCE OF SILVER NANOPARTICLES]. *Fundamentalnye issledovaniya [Fundamental research]*. 2013. N 6 -6. P. 1453-1455. (In Russ.)
10. Alexandrova S.V., Atamanov I.V., Sadvokasova A.A. ISPOLZOVANIE KOLLOIDNOGO SEREBRA V KACHESTVE ALTERNATIVY ANTIBIOTIKAM V PTICEVODSTVE [USE OF COLLOIDAL SILVER AS AN ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS IN POULTRY FARMING]. *Vestnik gosudarstvennogo agrarnogo universiteta Severnogo Zauralya [Bulletin of the State Agrarian University of the Northern Zauralye]*. 2016. N 4 (35). P.41-46. (In Russ.)
11. Bowler P.G., Welsby S., Towers V. IN VITRO ANTIMICROBIAL EFFICACY OF A SILVER-CONTAINING WOUND DRESSING AGAINST MYCOBACTERIA ASSOCIATED WITH ATYPICAL SKIN ULCERS. *Wounds*. 2013. Vol. 25. No. 8. P. 225–230.
12. Martin N.L., Bass P., Liss S.N. ANTIBACTERIAL PROPERTIES AND MECHANISM OF ACTIVITY OF A NOVEL SILVER-STABILIZED HYDROGEN PEROXIDE. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No. 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0131345.
13. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [The State Register of Medicinal Products], 2017. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>. (Date access data: 22.04.2017). (In Russ.)
14. Blagitko E.M., Burmistrov V.A., Kolesnikov A.P., Mikhailov Yu. I., Rodionov P.P. Serebro v medicine [Silver in medicine]. Novosibirsk: Nauka – Centr [Novosibirsk: Science – Center], 2004. 254 с. (In Russ.)
15. Mashkovsky M.D. Lekarstvennye sredstva [Medicines]. T.1. – 14 ed., Rev. And additional. Moskva: «Izdatelstvo Novaya Volna» [Moscow: Open Company “Publishing house the New Wave”], 2002. 354 p. (In Russ.)
16. Gosudarstvennaya farmakopeya RF, XIII izd [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII ed.] T. 1-3. Moskva [Moscow], 2015. URL: // femb.ru-feml. (In Russ.)
17. Vorontsov I.I. Sposob lecheniya erozivnogo gastrita [Method of treatment of erosive gastritis]. Pat. 2183479, Russia; Publ. 20.06.2002. (In Russ.)
18. Belyakov N.A. Enterosorbciya [Enterosorption]. Leningrad: Centr sorbcionnyh tekhnologij [Leningrad: Sorption Technologies Center], 1991. 328 p. (In Russ.)
19. Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Letyagin A. Y., Tolstikova T.G., Korolyov M.A., Bogdanchikova N., Pestryakov A.N., Kotlyarova A.A., Burmistrov V., Konenkov V.I. SILVER CONTAINING SORBENTS: PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES. *Resource-Efficient Technologies*. 2016. Vol. 2. Is. 2. P. 43–49. DOI: 10.1016/j.refit.2016.06.001
20. Rachkovskaya L.N., Gelfond N.E., Gubina V.I., Erimbaeva A.T., Bulavchenko, Podlipskaya T.U. Podhody k konstruirovaniyu sorbentov [Approaches to the design of sorbents]. *Fundamentalnye problemy limfologii i kletchnoj biologii sb nauch tr [Fundamental problems of lymphology and cell biology: Sat. Sci. Tr.] NIIKEL SO RAMN [NIIKEL SB RAMS]*. Novosibirsk, 2013. P. 269 – 271. (In Russ.)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Попова Татьяна Викторовна – преподаватель кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО НГМУ; младший научный сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИКЭЛ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Область научных интересов: фармацевтическая технология и технология создания сорбционных композиций. ORCID. ORG/0000-0003-0812-4799 E-mail: argentum.popova@mail.ru.

Карабинцева Наталия Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО НГМУ. Область научных интересов: фармацевтическая технология. E-mail: karnatol@yandex.ru.

Autors:

Popova Tatyana Viktorovna – a lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Novosibirsk State Medical University; the scientist laboratory of lymphoregulation of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Research interests: pharmaceutical technology and sorption technologies. ORCID.ORG/0000-0003-0812-4799 E-mail: argentum.popova@mail.ru.

Karabinceva Natalia Olegovna – Doctor of Sciences (Pharmacy), associate professor, the head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology of Pharmaceutical Technology and Biotechnology of Novosibirsk State Medical University. Research interests: pharmaceutical technology. E-mail: karnatol@yandex.ru.

Рачковская Любовь Никифоровна – кандидат химических наук, заведующий лабораторией лимфо-регуляции НИИКЭЛ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Область научных интересов: технология создания сорбционных композиций.

Толстикова Татьяна Генриховна – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологических исследований ФГБУН НИОХ СО РАН. Область научных интересов: экспериментальная и фундаментальная фармакология и медицинская химия. E-mail: tg_tolstikova@mail.ru.

Котлярова Анастасия Анатольевна – преподаватель кафедры экономики и управления фармации ФГБОУ ВО НГМУ; младший научный сотрудник лаборатории лимфо-регуляции НИИКЭЛ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Область научных интересов: экспериментальная и фундаментальная фармакология, фармация. E-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru.

Летягин Андрей Юрьевич – руководитель филиала НИИКЭЛ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Область научных интересов: магнитно-резонансная томография.

Rachkovskaya Lyubov Nikiforovna – Candidate of Sciences (Chemistry), the Head of the laboratory of biological active compounds of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Research interests: sorption technologies.

Tolstikova Tatyana Genrihovna – Doctor of Sciences (Biology), the Head of the laboratory of pharmacological investigation of N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, professor. Research interests: an experimental and fundamental pharmacology and the medical chemistry. E-mail: tg_tolstikova@mail.ru.

Kotlyarova Anastasiya Anatolievna – the lecturer of the Department of Economics and Management of Pharmacy of Novosibirsk State Medical University; the scientist of the laboratory of lymphoregulation of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Research interests: experimental and fundamental pharmacology and Economic fundamentals of pharmacy. E-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru.

Letyagin Andrey Yurievich – the Head of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Research interests: magnetic resonance imaging (MRI).

Поступила в редакцию: 05.05.2017
Принята к печати: 01.06.2017

Received: 05.05.2017
Accepted for publication: 01.06.2017
