



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **155878** (13) **U**
(51) МПК (2024.01)

A61F 13/06 (2006.01)

A61L 15/00

A61N 7/00

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 17/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2023 03313	(72) Винахідник(и): Суходуб Людмила Борисівна (UA), Суходуб Леонід Федорович (UA), Кумеда Марія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.07.2023	(73) Володілець (володільці): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 18.04.2024	(74) Представник: ГУДКОВ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 17.04.2024, Бюл.№ 16	

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ КОМПОЗИТНОГО МАТЕРІАЛУ З РЕГУЛЬОВАНОЮ ПОРИСТИСТЮ ТА ПРОТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ ВИРАЗОК ТА ГНІЙНИХ РАН

(57) Реферат:

Спосіб виготовлення композитного матеріалу з регульованою пористістю та протимікробною активністю для лікування інфікованих виразок та гнійних ран включає приготування водного розчину альгілату натрію, до якого додають водну суспензію кальційдефіцитного гіроксіпатиту. Отриману суміш піддають ультразвуковій гомогенізації протягом 30 хв. Виливають у форму, заморожують та ліофілізують протягом 24-35 годин. Потім стабілізують в водному розчині хітозану, після чого промивають деонізованою водою та 30 % розчином етилового спирту. Висушують при кімнатній температурі та стерилізують під дією ультрафіолетового випромінювання. До водного розчину альгілату додають пороутворювач, біо- та поверхнево-активні речовини (TWEEN 80). Після стабілізації матеріалу в розчині хітозану його стабілізують в 0,125 M водних розчинах сполук Ag, Cu, Zn, Ca з додаванням гліцерину протягом 24 годин.

UA 155878 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до способів виготовлення засобів, які використовуються в хірургії, і може бути використана для лікування хворих, що страждають на гнійні рани та інфіковані виразки нижніх кінцівок венозного чи артеріального генезу.

Однією із серйозних проблем при загоєнні ран є інфікування пошкодженої частини шкіри бактеріями. Зростаюча резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, а також "алергічна налаштованість" пацієнтів із хронічними захворюваннями додатково обмежує можливості антибіотикотерапії. Крім того, для хронічних пацієнтів, які страждають, наприклад, на цукровий діабет, часті ін'єкції викликають не тільки фізичний біль, але й емоційний дискомфорт. Надання композитним матеріалам на основі природних полімерів функцій доставки ліків, а також протимікробних властивостей з застосуванням альтернативних антибіотикам агентів є предметом наукових досліджень і нагальним викликом у сфері медичних матеріалів.

Так, відома біосумісна та біорозкладна матриця для лікування хронічних, діабетичних, опікових ран WO 2020/213002 "A bio-compatible and bio-degradable dressing matrix, and preparation thereof", яка складається з хітозану та желатину в різних пропорціях з домішкою 5-10 % трав'яних екстрактів *Emblica officinalis*, *Camellia sinensis*, *Curcumin*, які забезпечують протимікробну дію матеріалу за синергічної дії трьох вказаних трав'яних екстрактів. Ще один винахід CN112076343A Alginate-carboxymethyl cellulose gel sponge and preparation method and application thereof" поєднує альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, хлорид кальцію та нанорозмірний мідний порошок у складі гідрогелевої губки, яка застосовується для лікування ран. Контактуючи з ранюю, матеріал може повільно вивільняти іони міді, ефективно уникаючи їх раптового вивільнення, і сприяти зменшенню їх токсичної дії. З іншого боку, зшитий іонами кальцію альгінатний гідрогель піддається швидкому набряканню та деструкції в результаті іонообміну в умовах контакту зі значною кількістю ранового ексудату.

Найближчим аналогом є патент України на корисну модель № 150097 "Апатит-полімерна дренажна пов'язка для лікування інфікованих ран і виразок". Патент описує матеріал на основі гідроксіапатиту і альгілату, що являє собою макропористу тривимірну сітку-матрицю товщиною 7–10 мм, у порах якої міститься повітря, яку отримують шляхом мультистадійного синтезу, що включає ультразвукову гомогенізацію суспензії вихідних компонентів (кальційдефіцитний гідроксіапатит 30-46 %, цинку оксид 3-5 %, натрію альгілат 55–40 %), наступне їх заморожування та ліофілізацію, іонотропне утворення поліелектролітного комплексу між макромолекулами альгілату натрію та хітозану.

Але протимікробні властивості такої композиції забезпечуються дією тільки оксиду цинку, і при лікуванні високоінфікованих ран виникає необхідність застосування додаткового протимікробного засобу.

В основу запропонованої корисної моделі поставлена задача створення способу виготовлення композитного матеріалу для лікування інфікованих виразок та гнійних ран з підвищеними протимікробними властивостями та регульованою пористістю.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі виготовлення композитного матеріалу з регульованою пористістю та протимікробною активністю для лікування інфікованих виразок та гнійних ран, який включає приготування водного розчину альгілату натрію, до якого додають водну суспензію кальційдефіцитного гідроксіапатиту, отриману суміш піддають ультразвуковій гомогенізації, виливають у форму, заморожують та ліофілізують протягом 24-35 годин, потім стабілізують в водному розчині хітозану, після чого промивають деіонізованою водою та 30 % розчином етилового спирту, висушують при кімнатній температурі та стерилізують під дією ультрафіолетового випромінювання, згідно з корисною моделлю, до водного розчину альгілату додають пороутворювач, біо- та поверхнево-активні речовини (TWEEN 80), і після стабілізації матеріалу в розчині хітозану, його також стабілізують в 0,125 М водних розчинах сполук Ag, Cu, Zn, Ca з додаванням гліцерину протягом 24 годин, в результаті отримують композит, що має склад (% мас. на 10 см² продукту):

альгілат натрію	34
кальційдефіцитний гідроксіапатит	14
цинку оксид	3
хітозан	27
гліцерин	5
пороутворювач, поверхнево-активна речовина (TWEEN 80), знеболюючі лікарські засоби, біоактивні речовини, Ag, Ca, Zn, Cu	решта.

Також, як біоактивні домішки використовують екстракти лікарських трав та знеболювальний лікарський засіб анестезин.

При створенні за цим способом композитного матеріалу з регульованою пористістю та протимікробною активністю для лікування інфікованих виразок критичним аспектом є застосування простої фізико-хімічної обробки двох природних полімерів (хітозан, альгінат) іонами металів (Ag, Cu, Zn, Ca) для забезпечення стійкої міжмолекулярної взаємодії та орієнтації між молекулами двох полімерів через утворення поліелектролітного комплексу для отримання високостабілізованого пористого композиту без застосування шкідливих хімічних речовин як крос-лінкеру. Більш того, процес виготовлення включає ультразвукове диспергування/гомогенізацію та багаторазове заморожування-розморожування композитної суміші. Композит має диференційовану пористість та регульовану величину пор завдяки присутності іонів металів та пороутворювача і, таким чином, може діяти як носій терапевтичних засобів і біоактивних речовин та забезпечувати їх трансфер в уражену ділянку при накладанні на рану. Біосумісний композитний матеріал даної корисної моделі завдяки її специфічному складу активно сприяє зціленню через стимуляцію мезенхімальних клітин, присутніх навіть в глибоких ранах, та регенерації uszkodжених тканин.

Хелатні комплекси хітозану з іонами металів, які утворюються під час синтезу матеріалу, значно підсилюють протимікробну дію та є альтернативою в умовах високої резистентності мікроорганізмів до антибіотиків в останні роки.

Природні полісахариди (альгінат Alg, хітозан CS) є доступними за ціною, мають високу біосумісність до нативної тканини людини, можуть прискорювати регенеративні процеси під час лікування ран. Відомі адсорбційні властивості гідроксіапатиту (HAp), в тому числі щодо протеїнів [Sukhodub et al. Hydroxyapatite-biopolymers-ZnO composite with sustained Ceftriaxone release as a drainage system for treatment of purulent cavities. Carbohydrate Polymers. 2021. Vol. 266.] Іони металів є важливими каталітичними та/або структурними елементами багатьох білків, ферментів і факторів транскрипції, входять до складу фармацевтичних препаратів і засобів візуалізації. Cu²⁺ іони беруть участь у процесах загоєння, зменшуючи ймовірність інфікування ран, діючи як антимікробний засіб [Kornblatt, A. P., Nicoletti, V. G., & Travaglia, A. (2016). The neglected role of copper ions in wound healing. Journal of Inorganic Biochemistry, 161, 1–8. doi:10.1016/j.jinorgbio.2016.02.012]. Нетоксичний катіон Zn²⁺ широко використовується в дерматології як в'яжучий, зволожуючий і протимікробний засіб [S. Chen, J. Lu, T. You et al. Review Metal-organic frameworks for improving wound healing Coordination Chemistry Reviews 439 (2021) 213929 <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213929>]. Кальцій бере участь у кількох сигнальних каскадах, критичних для загоєння ран. Відомо, що надходження кальцію в клітини регулює запальну клітинну інфільтрацію, проліферацію фібробластів і міграцію кератиноцитів [Subramaniam, T., Fauzi, M. B., Lokanathan, Y., & Law, J. X. (2021). The Role of Calcium in Wound Healing. International Journal of Molecular Sciences, 22(12), 6486. doi:10.3390/ijms22126486]. Добре відомі бактеріцидні властивості іонів срібла. Крім того, стан дисперсної системи, викликаючи дію адсорбованих іонів металів, а саме баланс енергій електростатичного притягання і відштовхування між зарядженими частинками впливає на структуру матеріалу. Перевага енергії відштовхування одночасно заряджених іонів, адсорбованих на неорганічних частинках, призводить до утворення позитивного "розклинювального" тиску, який викликає відштовхування поверхонь і впливає на пористість матеріалу, а значить, і на адсорбційні властивості та здатність щодо утримання та вивільнення біоактивних речовин. Таким чином, пористість матеріалу, який виготовлений за цим способом може регулюватися кількісним вмістом іонів металів в межах концентрацій, які не викликають токсичності.

Композитний матеріал з регульованою пористістю та протимікробною активністю отримують наступним чином:

Готують водну суспензію з відповідною кількістю порошоків альгінату натрію, кальційдефіцитного гідроксіапатиту, цинку оксиду, пороутворювача, біо- та поверхнево-активних речовин (TWEEN-400, гліцерин, трав'яний екстракт) та піддають ультразвуковій гомогенізації протягом 30 хв. Утворену суспензію виливають у форму необхідного діаметра (10-15 см) шаром товщиною 8-10 мм та сублимують протягом 24 годин. Напівфабрикат стабілізують в розчині хітозану, після чого в 0.125M розчинах сполук Ag, Cu, Zn, Ca протягом 24 годин. Утворений композит промивають деіонізованою водою та 30 % розчином етилового спирту для видалення залишкових реагентів, після чого висушують при кімнатній температурі та стерилізують під дією ультрафіолетового випромінювання.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб виготовлення композитного матеріалу з регульованою пористістю та протимікробною активністю для лікування інфікованих виразок та гнійних ран, який включає приготування

водного розчину альгілату натрію, до якого додають водну суспензію кальційдефіцитного гідроксіапатиту, отриману суміш піддають ультразвуковій гомогенізації протягом 30 хв, виливають у форму, заморожують та ліофілізують протягом 24-35 годин, потім стабілізують в водному розчині хітозану, після чого промивають деіонізованою водою та 30 % розчином етилового спирту, висушують при кімнатній температурі та стерилізують під дією ультрафіолетового випромінювання, який **відрізняється** тим, що до водного розчину альгілату додають пороутворювач, біо- та поверхнево-активні речовини (Tween-80), і після стабілізації матеріалу в розчині хітозану його також стабілізують в 0,125 М водних розчинах сполук Ag, Cu, Zn, Ca з додаванням гліцерину протягом 24 годин, в результаті отримують композит, що має склад (% мас. на 10 см² продукту):

альгінат натрію	34
кальційдефіцитний гідроксіапатит	14
цинку оксид	3
хітозан	27
гліцерин	5

пороутворювач, поверхнево-активна речовина (Tween-80), знеболюючі лікарські засоби, біоактивні речовини, Ag, Ca, Zn, Cu решта.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як біоактивні домішки використовують екстракти лікарських трав та знеболювальний лікарський засіб Анестезин.