

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 049886

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>A61F 2/08</i> (2006.01)
2025.05.16		<i>A61L 27/26</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>A61K 31/5383</i> (2006.01)
202490136		<i>A61K 31/722</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>A61K 35/644</i> (2015.01)
2023.12.29		<i>A61K 47/10</i> (2017.01)
		<i>A61K 47/12</i> (2006.01)
		<i>A61K 47/42</i> (2017.01)
		<i>A61P 31/04</i> (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЕНКИ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА

(43) 2025.05.14	(56) EA-B1-039154
(96) 2023/036 (AZ) 2023.12.29	US-A1-2021008250
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ТАГИЕВ САРХАН АБУЛЬФАЗ ОГЛЫ; ГАСЫМОВ ЭЛЬНУР МУБАРИЗ ОГЛЫ (AZ)	НЕКРАСОВ В.В. Руководство к малому практикуму по органической химии. М.: Издательство "Химия", 1964 г. 384 с. с. 350-351
(72) Изобретатель: Тагиев Сархан Абульфаз оглы, Гасымов Эльнур Мубариз оглы, Джафаров Черкез Мамиш оглы, Сулейманов Тахир Аббасали оглы, Балаева Эмиля Закир кызы (AZ)	
(74) Представитель: Гасымов Э.М. (AZ)	

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, в частности к интраоперационной профилактике инфекции в области хирургического вмешательства при герниопластике сетчатыми имплантатами (протезами) и касается способа получения покрытий (пленок) для сеток, протезов, обладающих антибактериальными свойствами. Сущность изобретения состоит в способе получения пленки для эндопротеза, который включает очистку желатина от крупномолекулярной фракции с получением сухого очищенного желатина, на основе которого получают антибактериальную пленку, содержащую лимонную кислоту, хитозан, антибиотик левофлоксацин, глицерин, настойку прополиса, очищенную воду при определенном соотношении компонентов. Техническим эффектом заявляемого изобретения является решение поставленной задачи, заключающейся в создании пленки для хирургической сетки с улучшенными антимикробными, адгезивными свойствами и увеличением пролонгированного действия.

049886
B1

049886
B1

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, в частности к интраоперационной профилактике инфекции в области хирургического вмешательства при герниопластике сетчатыми имплантатами (протезами) и касается способа получения покрытий (пленок) для сеток, протезов, обладающих антибактериальными свойствами.

Герниопластика - хирургическая операция, направленная на устранение грыж различной локализации, чаще всего живота, мышечного дефекта, позволяющего жировой ткани, а также отдельным частям и целым органам выходить из брюшной полости в подкожную клетчатку. Во время такой операции для закрытия грыжевого дефекта в современной хирургии используются сетчатые имплантаты. Однако использование сетчатых имплантов часто сопровождается развитием инфекции в области хирургического вмешательства, являющейся основной причиной продолжительного течения послеоперационного периода и значительного увеличения материальных затрат на лечение. Для решения данной проблемы разрабатывают различные способы придания сетчатому протезу антимикробных свойств путем иммобилизации антибактериальных средств на поверхности или введения их в структуру медицинского изделия.

Известен способ (1) создания антимикробного покрытия для сетчатого протеза, при котором трансплантат помещают в спиртовой раствор спирторастворимого антибиотика или смеси антибиотиков, например эритромицина, левомицетина, где происходит импрегнация синтетических волокон указанными препаратами на 22-24 ч, после чего трансплантат извлекают из раствора антибиотиков, просушивают на воздухе и помещают на короткое время в 7%-ный уксусный раствор медицинского клея "Сульфакрилат". Обработанный в растворе клея протез раскладывают на стерильной марлевой салфетке, где через 1-3 мин происходит полимеризация клевого покрытия. Пленка обладает противомикробным действием и позволяет значительно снизить опасность раневых осложнений и отторжения трансплантата. Недостаток данного способа получения пленки состоит в том, что процесс достаточно длительный, применяемый растворитель и медицинский клей "Сульфакрилат" может оказывать в определенной степени токсическое воздействие. Кроме того, указанное покрытие не обладает пролонгированным действием и регенерирующими свойствами. Известен (2) полимерный композит, состоящий из субстанции повидаргола, представляющей собой металлополимерную композицию высокодисперсного металлического серебра, стабилизированного синтетическим полимером коллоидом, и поливинилпирролидона высокомолекулярного медицинского, при определенном соотношении компонентов. Для образования пленки композицию наносят на поверхность хирургической сетки дисперсией горячим воздухом путем обдува при температуре 60-80°C в течение 20-30 мин, после чего осуществляют сушку сетки.

Способ позволяет получить покрытие, обладающее пролонгированным (не более 3-х дней) антисептическими свойствами, но не обладает кровоостанавливающим действием и не обеспечивает хорошую адгезию и регенерацию ткани. Кроме того, полимерные композиты могут вызвать нежелательные последствия.

Наиболее близким (3) техническим решением к заявляемому изобретению является пленка, для которой готовят раствор композиции, состоящей в вес.%, из хитозана (0,22-0,26 г), пектина (0,9-1,1 г), левофлоксацина (0,1 г), глицерина (7,9-8,2 г) и лимонной кислоты - остальное, которым обрабатывают хирургическую сетку, высушивают и сухую поверхность равномерно орошают 10% раствором прополиса (3-5 мл/0,2 м²) и досушивают в термостате с образованием пленки.

Недостаток данной пленки состоит в том, что технология использования такой пленки для покрытия эндопротеза не позволяла сделать покрытие ровным и равномерным по всей поверхности эндопротеза, а сама пленка не обладала достаточной эластичностью, что не обеспечивало хорошей адгезии.

Задача изобретения состоит в создании пленки для хирургической сетки с улучшенными антимикробными, адгезивными свойствами и увеличением пролонгированного действия.

Сущность изобретения состоит в способе получения пленки для эндопротеза, который включает растворение желатина в горячей воде при температуре 90-95°C, фильтрацию полученного раствора, охлаждение до температуры 40-45°C, обработку его 95° этиловым спиртом и настаивание в закрытой емкости в течение 12 часов при комнатной температуре до образования осадка в виде мутновато-молочной смеси, который отфильтровывая выбрасывают, а к фильтрату снова добавляют 95° этиловый спирт до полного осаждения желатина в растворе и помещают в холодильник на 12-24 ч. Полученный осадок растворяют в воде при нагревании (90-95°C), раствор выпаривают до сгущенного сухого остатка. Остаток высушивают в термостате при температуре 40-45°C и получают сухой остаток желатина.

К очищенному желатину добавляют очищенную воду и при нагревании проводят полное его растворение. Раствор охлаждают до 40-45°C, к нему добавляют лимонную кислоту, хитозан, антибиотик левофлоксацин, глицерин, настойку прополиса, очищенную воду при следующих соотношениях компонентов: очищенный желатин 4,5 - 5,5 г, хитозан 1,8 - 2,2 г, глицерин 9,8 - 10,25 мл, настойку прополиса 4,54 - 5,5 мл, лимонную кислоту 0,05 - 0,15 г и левофлоксацин 0,5 г, остальное - вода; всё хорошенько перемешивают до получения однородной массы, которую тонким слоем наносят на поверхность эндопротеза и высушивают в термостате при температуре 35-40°C в течение ~ 12 ч.

Заявляемое изобретение отличается от самого ближайшего аналога не только технологией получения антибактериальной пленки, но и качественным и количественным составом композиции.

Компоненты, входящие в композицию, являются известными веществами, применяющимися в ме-

дицинских целях. Хитозан азотосодержащий полисахарид является мощным сорбентом природного происхождения. Он обладает прекрасной заживляющей активностью, являясь источником коллагена и эластина, способствует скорейшему заживлению ран, проявляет противовоспалительное действие; работает на укрепление иммунитета. Желатин является природным биополимером - это производное самого распространённого в животном мире белка - коллагена, отвечающего за функционирование костей, связок, хрящей, кожных покровов. Желатин применяется: в медицине в качестве источника белков для лечения различных нарушений питания; в фармакологии - для производства капсул и суппозиториев. В заявляемом изобретении используется медицинский желатин, который по технологии, разработанной авторами изобретения, подвергается очистке от крупномолекулярной фракции, что улучшает свойства получаемой пленки. Она становится более эластичной, улучшается адгезия и увеличивается пролонгация. Левофлоксацин синтетическое химиотерапевтическое средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к левофлоксацину возбудителями, в том числе инфекций кожных покровов и мягких тканей. Глицерин - простейший представитель трёхатомных спиртов, широко применяется в медицине, он понижает раздражающее действие многих лекарств, не поглощается кожей, но хорошо всасывается слизистыми. Лимонная кислота является антиоксидантом. В медицине лимонная кислота применяется при производстве средств, способствующих противоопухолевому действию, улучшению энергетического обмена в человеческом организме и ускорению метаболических процессов, помогает очищению от вредных токсинов, снятию интоксикации. Прополис является лучшим природным антибиотиком. Это клейкие вещества, которые пчёлы собирают с весенних почек деревьев и модифицируют своими ферментами. Прополис обладает дезинфицирующими, антибактериальными, антиоксидантными, противовоспалительными, дермопластическими, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Компоненты, содержащиеся в композиции, обладают не только хорошей адгезивной способностью, но и свойствами, характерными для компонентов смеси, и вместе с левофлоксацином и прополисом создают повышенный синергетический ранозаживляющий эффект.

Сравнительный анализ с другими решениями в этой области не обнаружил решения, совпадающего по компонентному составу композиции и технологии получения пленки.

Следовательно, заявляемое решение соответствует критериям изобретения "новизна" и "технический уровень".

Способ осуществляется следующим образом.

1. Очистка желатина.

К 10 г желатина добавляют 100 мл воды с температурой 90-95°C и, перемешивая, доводят его до полного растворения. Затем горячий раствор процеживают через ватный фильтр. После остывания раствора до 40-45°C к нему добавляют 50 мл 95° этилового спирта. При этом образуется в виде осадка мутноватая молочная смесь, которую тщательно перемешивают, а емкость с раствором накрывают целлофаном и оставляют на 12 часов при комнатной температуре.

Образовавшийся осадок, состоящий из крупномолекулярной фракции, отделяют от жидкой части, процеживая через бумажный фильтр, и выкидывают. К полученному фильтрату снова добавляют 95° этиловый спирт (~50-75 мл) до полного осаждения желатина в растворе. Затем емкость со смесью помещают в холодильник на 12-24 ч. После этого жидкость сливают, а осадок растворяют в 50 мл воды при нагревании при температуре 90-95°C. Затем горячий раствор выпаривают на водяной бане до густого сухого остатка. Остаток высушивают в термостате при температуре 40-45°C и получают ~ 5,25 г сухого остатка желатина, очищенного от крупномолекулярной фракции.

2. Получение пленки.

К 5 г очищенного желатина добавляют 20 мл очищенной воды и на водяной бане при нагревании проводят полное его растворение. Затем раствор охлаждают до 40-45°C и к нему добавляют 0,05-0,1 г лимонной кислоты. К полученному раствору добавляют 2 г хитозана и при перемешивании доводят его до полного растворения. После этого к раствору последовательно добавляют: 0,5 г антибиотика левофлоксацина, 10 мл глицерина, 5 мл настойки прополиса и всё хорошенько перемешивают до получения однородной массы. Далее добавляют очищенную воду в таком количестве, чтобы готовый раствор был объёмом до 50 мл. Этот объём предназначен для нанесения на 5 сеток размером 20×10 см, то есть на каждую сетку используется 10 мл готового раствора для образования плёнки.

Сетчатый эндопротез укладывают на стеклянную поверхность, и на неё равномерным тонким слоем, с помощью шпателя, наносят подогретый до температуры 40-45°C готовый раствор, затем помещают в термостат, высушивают при температуре 35-40°C в течение ~ 12 ч. При застывании на сетчатом эндопротезе появляется эластичная плёнка с ровной поверхностью, обладающая пролонгированным антибактериальным действием.

Компоненты заявляемой композиции подбирались экспериментально до достижения положительного эффекта, удовлетворяющего поставленную задачу. Так как основным лечебным компонентом смеси заявляемого решения является левофлоксацин, то все примеры конкретного выполнения осуществлялись на базовом количестве (0,5 г) основного вещества антибиотика левофлоксацина. Были определены пределы количественного состава композиции, которые позволяют решить поставленную задачу (таблица).

Таблица

№ п/п	Наименование компонента	I состав	II состав	III состав
1	Очищенный желатин	4,5г	5,0г	5,5г
2	Хитозан	1,8г	2,0г	2,2г
3	Лимонная кислота	0,05г	0,1г	0,15 г
4	Левифлоксацин	0,5г	0,5г	0,5г
5	Глицерин	9,8 мл	10,0 мл	10,25мл
6	Настойка прополиса	4,54 мл	5 мл	5,5мл

Пролонгированные свойства заявляемой пленки изучали на кафедре фармацевтической химии Азербайджанского Медицинского Университета методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в образцах крови на экспериментальных крысах, которым в переднюю брюшную стенку хирургическим путем имплантировали сетку (1,5×1,0 см) с нанесенной пленкой, в составе которой был левифлоксацин. Затем для изучения долговременной активности и концентрации левифлоксацина в крови на 1, 3, 5, 7, 10 дни брали пробы крови и анализировали с помощью ВЭЖХ-УФ. Экспериментальные исследования проводили на хроматографе HPLC-Agilent 1260 (США) с УФ-детектором. Колонка с неподвижной фазой Zorbax SB-C18 (4,6×150 мм), с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза: ацетонитрил-вода (80:20). Температура колонки 25°C, скорость потока растворителя 1,4 мл/мин, объем вводимой инъекции 20 мкл, длина волны 296 нм. Используемые растворители имеют высокую химическую чистоту. Продолжительность анализа 6 мин.

С целью определения оптимальных условий хроматографического разделения при разработке метода ВЭЖХ-УФ для определения количества левифлоксацина в крови, взятой у крыс, были проведены исследования различных параметров колонки, системы растворителей, объем впрыска, длины волны, температуры, подвижной фазы и скорости потока. В результате исследований было установлено, что оптимальным является объем вводимой инъекции 20 мкл, при температуре колонки 25°C, скорости потока 1,4 мл/мин, при длине волны 296 нм, соотношение подвижной фазы 80/20 и исследуемого биологического раствора, колонка "Zorbax SB-C18" (4,6×150мм). Получали ВЭЖХ-УФ хроматограммы стандартного образца раствора левифлоксацина и образца раствора приготовленного из биологического материала, соответственно. Далее рассчитывали количество вещества по результату полученных хроматограмм. Таким образом, количество выявленного левифлоксацина в крови, иммобилизованного на сетчатый имплантат, составило 13 мкг/мл на первый день анализа, 11 мкг/мл - на третий день, 8 мкг/мл - на пятый день, 4 мкг/мл - на седьмой день и 1 мкг/мл - на десятый день. Полученные результаты подтверждают, что имплантат в течение 10 дней сохраняет антимикробные свойства, благодаря постепенному высвобождению левифлоксацина из эндонротеза.

Техническим эффектом заявляемого изобретения является решение поставленной задачи, заключающейся в создании пленки для хирургической сетки с улучшенными антимикробными, адгезивными свойствами и увеличением пролонгированного действия.

Литература.

1. Патент РФ № 2126694 "Способ получения трансплантата с противомикробным действием для герниопластики" 27.02.1999
2. Патент РФ № 2292224 "Способ изготовления сетчатого протеза с антимикробными свойствами для герниопластики" 27.01.2007
3. Евразийский патент № 039154 "Способ изготовления сетчатого протеза для герниопластики, обладающего пролонгированными антибактериальными свойствами" 10.12.2021

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения антибактериальной пленки для эндопротеза, включающий очистку желатина от высокомолекулярных соединений и создание антибактериальной композиции для нанесения на поверхность эндопротеза, которая содержит очищенный желатин 4,5 - 5,5 г, хитозан 1,8 - 2,2 г, лимонную кислоту 0,05 - 0,15 г, левифлоксацин 0,5 г, глицерин 9,8 - 10,25 мл, настойку прополиса 4,54 - 5,5 мл, остальное - вода.

2. Способ по п.1 очистка желатина, включающий растворение желатина в горячей воде при температуре 90-95°C, фильтрацию полученного раствора, охлаждение до температуры 40-45°C, обработку его 95° этиловым спиртом и настаивание в закрытой емкости в течение 12 часов при комнатной температуре до образования осадка в виде мутновато-молочной смеси, который отфильтровывают, а в фильтрат добавляют 95° этиловый спирт до полного осаждения желатина в растворе и помещают в холодильник на 12-24 ч, полученный осадок растворяют в воде при нагревании (90-95°C), раствор выпаривают на водяной бане до сгущенного сухого остатка, который высушивают в термостате при температуре 40-45°C и получают сухой остаток очищенного желатина.

3. Способ по п.1 создания антибактериальной композиции, включающий полное растворение очи-

шенного желатина в очищенной воде при нагревании, охлаждение раствора до 40-45° С, в который добавляют лимонную кислоту и постепенно вводят хитозан, антибиотик левофлоксацин, глицерин и настойку прополиса, при помешивании до получения гомогенной массы, которую затем тонким слоем наносят на поверхность эндопротеза и высушивают в термостате при температуре 35-40° С в течение ~ 12 ч.

