



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100096** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
A61L 17/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 13278	(72) Винахідник(и): Конопля Михайло Михайлович (UA), Антоненко Юрій Антонович (UA), Шабанов Михайло Васильович (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.11.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.11.2012	
(41) Публікація відомостей про заяву: 10.04.2012, Бюл.№ 7	(73) Власник(и): Конопля Михайло Михайлович, вул. Закревського, 13, кв. 220, м. Київ, 02214 (UA), Антоненко Юрій Антонович, вул. Олеса Гончара, 55, кв. 12, м. Київ, 01034 (UA), Шабанов Михайло Васильович, вул. Жовтнева, 37, кв. 137, м. Вишневе, Київська обл., 08132 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.11.2012, Бюл.№ 21	(74) Представник: Конопля Михайло Михайлович
	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 20090186066 A1; 23.07.2009; Жуковский В.А. Проблемы и перспективы разработки и производства хирургических шовных материалов // Химические волокна. 2008. №3. С.31-38; Толстых П.И. Арутюнян Б.Н. Стучков Ю.В. и др. Биологически активный шовный материал как средство профилактики нарушений заживления ран. Хирургия, 1980, №5, С. 108-113; RU 2073528 C1; 20.02.1997; RU 2155592 C2; 10.09.2000; RU 2408746 C1; 10.01.2011; RU 2309768 C2; 10.11.2007; RU 2080126 C1; 27.05.1997; X.D Liua, N. Nishia, S. Tokurab, N. Sakairi. Chitosan coated cotton fiber: preparation and physical properties. Carbohydrate Polymers. Vol. 44, Issue 3, March 2001, Pages 233–238;

(54) СПОСІБ МОДИФІКАЦІЇ ПОЛІАМІДНОЇ ШОВНОЇ НИТКИ ПЛІВКОВИМ ПОКРИТТЯМ НА ОСНОВІ КОПОЛІМЕРІВ ХІТОЗАНУ, ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ ТА ДЕКСТРАНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується медицини, а саме пластичної і реконструктивної хірургії, і може бути використаний для модифікування хірургічних ниток структурою "ядро-оболонка" з метою надання їм розсмоктуваності, атравматичності, низької капілярності, антимікробних та лікувальних властивостей без погіршення міцнісних і маніпуляційних якостей.

В основу винаходу поставлено задачу модифікації шовного поліамідного матеріалу за допомогою біодеградуємого плівкового покриття на основі високомолекулярного хітозану,

UA 100096 C2

кополімеризованого з полівініловим спиртом та низькомолекулярним декстраном, що забезпечує нормовану швидкість біодеградації нитки з поліаміду з плівковим покриттям (до 16 діб); додаткову бактеріостатичну та імуностимулюючу дію протягом всього періоду біодеградації; зниження травматичності операційного втручання; зниження рівня післяопераційних ускладнень за рахунок прискорення процесів загоювання та активного формування сполучної тканини в зоні імплантації.

Поставлена задача вирішується тим, що на поверхні нитки, після видалення замаслювачів нитки розчином перйодату натрію для забезпечення міцності адгезійного зв'язку наступного покриття і відсутності інфекційної враженості, формується плівкове покриття товщиною від 50 до 70 мкм, яке містить суміш кополімерів з високомолекулярного хітозану, полівінілового спирту, низькомолекулярного декстрану.

Винахід належить до області охорони здоров'я і стосується хірургічних шовних матеріалів, що використовуються в медицині, і способів їх отримання.

Серед них одне з перших місць посідають шовні вироби, одержані з використанням природного та хімічно-модифікованого хітозану завдяки його винятковим якостям - високій біосумісності, повній та поступовій біодеградації за умов вживлення в організм людини [1-3]. Крім того, хітозан та продукти його біодеструкції позитивно впливають на перебіг ранового процесу внаслідок своєї гемокоагуляційної, бактеріостатичної дії, а також значним локальним та загальним імуностимулюючим ефектам [4,5]. Відомо, що хітозанові біогелеві плівки мають найкращі адгезивні характеристики відносно до моноклеарних клітин крові та сполучнотканинних клітин, а мономери і олігомери хітозану прискорюють міграцію фібробластів та ендотеліальних клітин в місці вживлення [6-8]. Такі біосумісні матеріали можуть бути використані для модифікування хірургічних ниток структурою «ядро-оболонка» з метою надання їм атравматичності, низькій капілярності, антимікробних або лікувальних властивостей без погіршення міцнісних і маніпуляційних якостей [9-11].

Крім того, хітозан витримує необхідні умови стерилізації практично без погіршення властивостей, добре розчиняється в доступних летких розчинниках, що полегшує формування з його розчинів покриттів заданої товщини, а методи затвердіння розчинів дозволяють регулювати їх надмолекулярну і пористу структуру.

В хірургії відоме використання шовного матеріалу з нитки поліаміду (ПА-6 - капрон), що, за сучасною класифікацією, нормованою Європейською фармакопеею (EP)[12] і фармакопеею США (USP)[13], ГОСТ Р 53005-2008[14], не розсмоктується в тканинах організму людини. Нитки, що не розсмоктуються, навіть через роки, можуть служити причиною запальних ускладнень, в зв'язку, з чим сфера їх вживання постійно звужується. В той же час багато хірургів продовжують широко використовувати такі нитки, насамперед в умовах потреби в цьому за хірургічними показниками, наприклад в загальній та серцево-судинній хірургії, хірургії черевної порожнини, косметичній і пластичній хірургії, тощо, оскільки вони більш дешеві і зручні у виробництві і стерилізації та достатньо різноманітні.

Вживання ПА-ниток стримується їх недостатньою біосумісністю, хоч продукт їх деструкції - ϵ -аміно-капронова кислота $H_2N-(CH_2)_5-COOH$ нешкідлива для організму [11]. Ці нитки часто є осередком виникнення уповільненого запалення, яке триває весь час, поки нитка знаходиться в тканинах [15]. Недоліком ниток з капрону є і те, що вони більшою чи меншою мірою мають здатність до фітільності (капілярності). Це означає, що, з одного боку, вони "втягують" тканинну рідину на поверхню рани, а з іншого боку, відкривають мікроорганізмам дорогу з поверхні рани вглиб, сприяючи розвитку інфекції в рані. У роботі [16] також повідомляється про значну кількість випадків несумісності ПА-ниток з тканинами, причини якої з хімічного боку не встановлені.

Найбільш близьким за технічною суттю до заявленого способу є спосіб виготовлення шовного матеріалу на основі волокон з полімерним покриттям, основу якого складає нитка з поліаміду ПА-6(технічна назва капрон), а покриття складається послідовно з оболонки товщиною 5-50 мкм з полівінілового спирту і оболонки товщиною 5-30 мкм з хітозану [Патент РФ № RU2073528C1, МПК-7 (2006): A61L17/00. Шовный материал.] [17]. Покриття нитки здійснюють таким чином. Нитку ПА-6 обробляють для видалення замаслювачів. Замаслювачі видаляються екстракцією пентаном або сірчаним ефіром в апараті Сокслета. Оптимальний час екстракції 1,5-2 години. Потім нитка пропускається через фільтру з розчином полівінілового спирту у воді з концентрацією 8-15% і термопіч для сушіння при $T = 110-140^\circ C$ і потім через фільтру з розчином хітозану в 2 % оцтовій кислоті з концентрацією 2-8 % і термопіч для сушіння при $T = 180-200^\circ C$. Покриття надає нитці біосумісність, нитка не викликає негативної реакції тканин організму.

Але пропонований шовний матеріал не забезпечує розсмоктуваність в тканинах організму за рахунок біодеградації при вживленні в нього і не стимулює регенерації тканин при загоєнні ран.

Це технічне рішення вибрано нами за прототип.

В основу винаходу поставлено задачу створення модифікації шовних кручених і плетених ниток з полікапроаміду ПА-6 (технічна назва капрон) («Нитки капронові хірургічні» ТУ У 24.4 - 22953077-001-2003) із структурою «ядро-оболонка», що забезпечені достатньою міцністю, біосумісністю з тканинами, відсутністю інфекційної враженості і атравматичністю, повній та поступовій біодеградації за умов вживлення в організм людини, стимулюванням регенерації тканин при загоєнні ранових поверхонь і заліковуванні рани.

Поставлена задача вирішується тим, що поліамідну нитку ПА-6 покривають полімерною оболонкою з композита хітозану з полісахаридом (гепарином, гепарин-сульфатом або декстрансульфатом за умови збереження біологічної активності [18]), який стимулює

регенерацію тканин при загоєнні ранових поверхонь і заліковує рани краще, ніж гель з хітозану або лише полісахариду, при цьому як проміжна оболонка наноситься полівініловий спирт. Міцність адгезійного зв'язку полівінілспиртового покриття і поліамідної нитки достатня для того, щоб не відбувалося відокремлення наступного шару покриття при будь-яких маніпуляціях з ниткою. При нанесенні шару хітозану на поліамідну нитку з оболонкою з полівінілового спирту, близького за розчинністю до хітозану, не спостерігається його відокремлення при маніпуляціях з ниткою. Таким чином забезпечується адгезія хітозану до поліамідної нитки. В залежності від бажаної товщини хітозанового покриття процедуру нанесення кополімерного біогеля на поліамідну нитку проводять декілька разів.

Розроблене технічне рішення дозволяє забезпечити спрощення технології отримання хірургічного шовного матеріалу, забезпечує розсмоктуваність за рахунок біодеградації при вживленні в організм і стимулювання регенерації тканин при загоєнні ран.

Отримана хірургічна нитка характеризується біосумісністю, атравматичністю, низькою капілярністю, антимікробними і лікувальними властивостями без погіршення міцнісних і маніпуляційних якостей (табл.1 « Властивості отриманого шовного матеріалу »). Модифікована таким покриттям нитка знижує капілярність у 6-10 разів.

Спосіб здійснюють таким чином.

Нитку ПА-6, що випускається промисловістю («Нитки капронові хірургічні» ТУ У 24.4 - 22953077-001-2003), піддають первинній обробці для видалення замаслювачів. Замаслювачі видаляються окисленням розчином перйодату натрію з концентрацією 0,0156-0,0206 моль/л при температурі 37-40 °С і рН 4,5. Швидкість протягування нитки 1,8-3,6 м/хв. При цьому міцність нитки практично не змінюється. Далі нитка пропускається через фільтру з розчином полівінілового спирту у воді з концентрацією 10-16%, рН 8,05 і потім через фільтру з розчином хітозану в 2 % оцтовій кислоті з концентрацією 4-5,5 %, рН 3,89-4,13 і розчином декстрану (14 kDa) з концентрацією 0,2 %-0,35 %, рН 4,13; потім нитка пропускається через фільтру з розчином хітозану в 2 % оцтовій кислоті з концентрацією 4-5 %, рН 7,9-8,96 і термopіч для сушіння при Т 120- 170 °С.

Розривне навантаження нитки визначають за ГОСТ 6611.2-73, а розривне навантаження нитки в простому хірургічному вузлі за ГОСТ 396-84. Відносну надійність вузла визначають як відношення навантаження, при якому відбувається розрив обробленої нитки у вузлі, до розривного навантаження вихідної нитки у вузлі, вираженого у відсотках. Капілярність оцінюється за ГОСТ 3816-81 висотою вертикального підйому в нитці водного розчину барвника еозину БА (1:1000) / ТУ 6-09-260-70/. Хірургічну нитку вводять у розчин барвника нижнім кінцем. Капілярність вимірюють в мм/год. Відносну капілярність визначають відношенням капілярності обробленої нитки до капілярності вихідної нитки у відсотках. Приклад 1.

Кручену капронову нитку діаметром 0,4 мм обробляють розчином перйодату натрію з концентрацією 0,0156 моль/л при температурі 37-40 °С і рН 4,5. Потім пропускають через фільтру з водним розчином полівінілового спирту з концентрацією 1 % мас. рН 8,05 і через дві фільтри: з розчинами хітозану з концентрацією 4,5 % рН 3,89-4,13 і декстрану з концентрацією 0,2 % в 2 % водному розчині оцтової кислоти, рН 4,13 ; а потім з розчином хітозану в 2 % водному розчині оцтової кислоти з концентрацією хітозану 4,0 % мас. рН 7,9-8,96 і термopіч з температурою 170 °С Швидкість протягування нитки 3,6 м/хв. Отримана нитка з покриттям з полівінілового спирту завтовшки 0,02 мм і хітозану 0,0 мм. Загальна товщина покриття 0,05 мм. Лінійне розривне вузлове навантаження нитки $2,01 \cdot 10^3$ кг/см². Нитка з покриттям піддається γ -стерилізації. Відносне подовження нитки при розриві 22,5 %. Модифікована таким покриттям нитка знижує капілярність у 10 разів. Розривне вузлове навантаження капронових ниток з покриттям з композита хітозану зменшується порівняно з такою для вихідних капронових ниток не більше ніж на 25 % та залежить від товщини нанесеного покриття . Приклад 2.

Кручену капронову нитку діаметром 0,5 мм обробляють розчином перйодату натрію з концентрацією 0,0181 моль/л при температурі 37-40 °С і рН 4,5. Потім пропускають через фільтру з водним розчином полівінілового спирту з концентрацією 12 % мас. рН 8,05 і через дві фільтри: з розчинами хітозану з концентрацією 5,0 % рН 3,89-4,13 і декстрану концентрацією 0,25 % в 2 % водному розчині оцтової кислоти, рН 4,13; та розчином хітозану в 2 % водному розчині оцтової кислоти з концентрацією хітозану 4,5 % мас. рН 7,9-8,96 і термopіч з температурою 170 °С. Швидкість протягування нитки 1,8 м/хв. Отримана нитка з покриттям з полівінілового спирту завтовшки 0,03 мм і хітозану 0,03 мм. Загальна товщина покриття 0,06 мм. Лінійне розривне вузлове навантаження нитки 3,32-10 кг/см². Нитка з покриттям піддається γ -стерилізації. Відносне подовження одержаної нитки при розриві 29,6 %. Модифікована таким покриттям нитка знижує капілярність у 7 разів. Розривне вузлове навантаження капронових

ниток з покриттям з хітозану зменшується порівняно з такою для вихідних капронових ниток на 10 %. Приклад 3.

- Кручену капронову нитку діаметром 0,6 мм обробляють розчином перйодату натрію з концентрацією 0,0206 моль/л при температурі 37-40 °С і рН 4,5. Потім пропускають через
- 5 фільтру з водним розчином полівінілового спирту з концентрацією 16 % мас. і через дві фільтри: з розчинами хітозану з концентрацією 5,5% рН 3,89-4.13 і декстрану концентрацією 0,35 % в 2 % водному розчині оцтової кислоти, рН 4,13 та розчином хітозану в 2 % водному розчині оцтової кислоти з концентрацією хітозану 5,0 % мас, рН 7,9-8,96 і термопід з температурою 170 °С. Швидкість протягування нитки 1,8 м/хв. 7,9-8,96 і термопід з
- 10 температурою 170 °С. Швидкість протягування нитки 1,8 м/хв. Отримана нитка з покриттям з полівінілового спирту завтовшки 0,03 мм і хітозану 0,04 мм. Загальна товщина покриття 0,07 мм. Лінійне розривне вузлове навантаження нитки $4,2 \cdot 10^3$ кг/см². Нитка з покриттям піддається γ -стерилізації. Відносне подовження нитки при розриві становить 19,5 % . Модифікована таким покриттям нитка знижує капілярність у 6 разів. Розривне вузлове навантаження капронових
- 15 ниток з покриттям з композита хітозану зменшується порівняно з такою для вихідних капронових ниток на 9 %.

Таблиця 1

Властивості отриманого шовного матеріалу

Приклад	Нитка	Відносна капілярність, %	Відносна міцність вузла, %
1	Поліамідна нитка метричного номера 4: діаметром 0,4 мм	10	75
2	Поліамідна нитка метричного номера 5: діаметром 0,5 мм	14,3	90
3	Поліамідна нитка метричного номера 6: діаметром 0,6 мм	16,6	91

- Як видно з даних, наведених у таблиці, відносна капілярність модифікованої полікапроамідної нитки за способом, що заявляється, становить лише 10-16,6 % в залежності від діаметра, нитки, що в 6-10 разів зменшує можливість проникнення в рану гнильних мікроорганізмів і значно прискорює процес загоєння швів.

Відносна міцність вузлів модифікованої нитки зменшується на 9-25 %, але це суттєво не впливає на якість шва.

- 25 Висновки:

Полікапроамідна хірургічна нитка, модифікована за способом, що заявляється, характеризується біосумісністю, атравматичністю, антимікробними і лікувальними властивостями без погіршення міцнісних і маніпуляційних якостей.

- Капілярність модифікованої нитки зменшується в 9-16,6 разу.

- 30 В результаті кополімеризації на нитці формується плівкове покриття з періодом біодеструкції і процесів загоювання та активного формування сполучної тканини в зоні імплантації в організмі людини, що не перевищує 16 діб.

Джерела інформації.

- 35 1. Khor E , Lim L. Implantable applications of chitin and chitosan. Biomaterials. 2003;24:2339-2349.

2. Mi F, Tan Y, Liang H, Sung H. In vivo biocompatibility and degradability of a novel injectable-chitosan-based implant. Biomaterials. 2002;23:181-191.

3. Alex H. Greene BS, Joel D. Bumgardner, Yunzhi Yang , Jon Moseley , Warren O. Haggard . Chitosan-coated Stainless Steel Screws for Fixation in Contaminated Fractures. Clin Orthop Relat Res 2008; 466:1699-1704.

- 40 4. Chiou S, Wu W, Huang Y, Chung T. Effects of the characteristics of chitosan on controlling drug release of chitosan coated PLLA microspheres. J Microencapsul. 2001;18:613-625.

5. Cho YW, Cho YN, Chung S, Yoo G, Ko S. Water-soluble chitin as a wound-healing accelerator. Biomaterials. 1999;20:2139-2145.

- 45 6. Yoshiharu Okamoto, Midori Watanabe, Katsuyuki Miyatake, Minoru Morimoto, Yoshihiro Shigemasa and Saburo Minami. Effects of chitin/chitosan and their oligomers/monomers on migrations of fibroblasts and vascular endothelium. Biomaterials.(2008); 23:1975-1979.

7. Scott P. Noel MS, Harry Courtney PhD, Joel D. Bumgardner PhD, Warren O. Haggard PhD Chitosan Films. A Potential Local Drug Delivery System for Antibiotics. Clin Orthop Relat Res (2008) 466:1377-1382.

8. Patent IPC8 Class AA61K970FI: Method for production of chitosan-based films with enhanced cell adhering capacity, resulting product and applications.

9. Жуковский В.А. Проблемы и перспективы разработки и производства хирургических шовных материалов // Химические волокна. 2008. - №3. - С.31-37.

10. Слепцов И.В., Черников Р.А. Узлы в хирургии. - СПб.: Салит - Мед. Книга, 2000. – 176 с.

11. Кузьмина Н.Л., Бибер Б.Л. Абакумова Г.Л., и др. Химические и натуральные нити для хирургических и шовных материалов. - М.: НИИТЭХИМ, 1988. - 79с.

12. European Pharmacopoeia 6.0(01/2006/0004) - Supplement 2001: 0324 "Sutures, Sterile Non-Absorbable", "Sutures, sterile praided absorbable(0666)"\

13. Unated States Pharmacopoeia 31: " Nonabsorbable Surgical Sutures", " Absorbable Surgical Sutures" .

14. ГОСТ Р 53005-2008; Материалы хирургические шовные. Общие технические требования.Методы испытаний. Дата введения в действие:01.07.2009)

15. Кузьмина Н. Л. Бибер Б.Л. Абакумова Г.Л. и др. Проблемы получения и применения хирургических шовных материалов.: М.: НИИТЭхим, 1989. - С. 16

16.ТолстыхН.И.и др. Хирургия, 1980. - №5. - С. 108-113.

17. Семчиков Ю.Д. Шовный материал // Патент РФ №_RU2073528C1. 1993.

18. Х-А.Ханссон, Г.Йоханссен-Руден, Олле Лар, Антиадгезионный агент //Патент РФ №RU2155592. 2000.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб модифікації шовної поліамідної нитки плівковим покриттям на основі кополімерів хітозану, полівінілового спирту та декстрану, який **відрізняється** тим, що:

- обробку поліамідної нитки проводять розчином періодату натрію з концентрацією 0,0156-0,0206 моль/л для видалення замаслювачів і забезпечення міцності адгезійного зв'язку наступного покриття і відсутності інфекційної враженості,

- поліамідну нитку покривають полімерною оболонкою товщиною від 30 до 40 мкм з композита, який складається з високомолекулярного хітозану з полісахаридом декстран сульфатом, що стимулює регенерацію тканин при загоєнні ранових поверхонь і заліковує рани краще, ніж гель з хітозану або лише полісахариду, при цьому як проміжну оболонку товщиною від 20 до 30 мкм наносять полівініловий спирт,

- формують на нитці полімерну оболонку товщиною від 50 до 70 мкм.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601