



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113409

(13) U

(51) МПК

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 07754**

(22) Дата подання заявки: **14.07.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.01.2017**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.01.2017, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):

**Ставинська Оксана Миколаївна (UA),  
Лагута Ірина Валеріївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА  
НАН УКРАЇНИ,**

**вул. Генерала Наумова, 17, м. Київ-164,  
03164 (UA)**

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ГІБРИДНИХ КРЕМНЕЗЕМ-ЖЕЛАТИНОВИХ МАТЕРІАЛІВ ПІДВИЩЕНОЇ ГІДРОФОБНОСТІ

### (57) Реферат:

Спосіб одержання гібридних кремнезем-желатинових матеріалів підвищеної гідрофобності включає розчинення желатини у дистильованій воді на водяній бані, додавання суспензії діоксиду кремнію та формування гелю, перемішування кремнезем-желатинової суспензії на магнітній мішалці та висушування кремнезем-желатинової суспензії у вигляді тонкого шару на полімерній підкладці при температурі приміщення. Крім цього кремнезем вводять у суспензію у кількості, що відповідає співвідношенню желатини до кремнезему від 1:1 до 4:1.

UA 113409 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до способів одержання біосумісних гібридних матеріалів на основі органічних і неорганічних речовин, зокрема з желатини та діоксиду кремнію, та може бути використана для репарації та реконструкції тканин, для іммобілізації ферментів і клітин, як лікарські форми, що забезпечують пролонговане вивільнення включених в пори матеріалу біологічно активних речовин тощо.

Завдяки формуванню додаткових зв'язків між активними групами полімеру та діоксиду кремнію гібридні кремнезем-желатинові матеріали характеризуються підвищеною міцністю, покращеними механічними властивостями, підвищеною резистентністю до набухання та розчинення у водному середовищі, уповільненням десорбції активних речовин.

Підвищення гідрофобності (зниження гідрофільності) гібридних матеріалів, що використовуються як лікарські форми, мало б сприяти додатковому покращенню їх властивостей. Дійсно, можна очікувати, що внаслідок послаблення взаємодії з водою такі матеріали будуть мати ще більшу стійкість до розчинення у біологічному середовищі, ще більш уповільнену десорбцію активних речовин, а також покращену біосумісність. Розробка способів одержання гібридних кремнезем-желатинових матеріалів підвищеної гідрофобності може мати і самостійну цінність; такі матеріали можуть бути використані як гідрофобні покриття чи покриття, що здатні до самоочищення.

Гідрофобність/гідрофільність матеріалів може бути охарактеризована величиною крайового кута змочування. За ознакою, гідрофобними вважаються матеріали, для яких кут змочування (кут між нанесеною на поверхню краплею води та поверхнею) становить 90 градусів та вище.

Відомо, що притаманні желатиновим матеріалам гідрофільні властивості пов'язані з присутністю в полімері амінокислот з полярними групами (лізін, аргінін, глютамінова кислота, аспарагінова кислота, гідроксипролін та гліцин), які мають високу спорідненість до молекул води. При створенні желатинових матеріалів частина цих груп бере участь у формуванні сітки гелю і виключається із взаємодії з водою. Сумарна гідрофільність/гідрофобність матеріалу залежить від співвідношення гідрофобних груп полімеру та його полярних груп, які не приймають участь у формуванні сітки гелю і лишаються вільними для взаємодії з молекулами води [дивись статтю Gadomski W., Ratajska-Gadomska B.// Chemical Physics Letters. 2004. - V. 399. - P. 471].

У випадку гібридних матеріалів на загальну гідрофільність/гідрофобність матеріалів може впливати поява нових гідрофільних чи гідрофобних груп у результаті внесення в суспензію неорганічного матеріалу та зменшення кількості вільних полярних груп полімеру за рахунок формування додаткових зв'язків між органічною та неорганічною складовими гібридного матеріалу.

Відомо про використання хімічно зшитих желатинових плівок з інкорпорованою в пори речовиною мелоксикамом в стоматології для лікування запальних процесів ясен. Плівки вводили в дентальну кишеню ротової порожнини для локального вивільнення активної речовини; у порівнянні з контролем, такі лікарські форми забезпечували рівномірне і довготривале вивільнення мелоксикаму та більш ефективне лікування пацієнтів [див. статтю E.O. Cetin, N. Buduneli, E. Atltan, L. Kirilmaz. "In vitro studies of degradable device for controlled release of meloxicam", Journal of Clinical Periodontology, 200532 (7) (), 773-777].

Недоліком таких матеріалів є те, що в матеріалі залишаються незв'язані зшиваючі агенти або продукти їх хімічних реакцій з желатиною, які можуть проявляти токсичний ефект у готовому матеріалі.

Відомий спосіб одержання кремнезем-желатинових матеріалів (Деклараційний патент України на корисну модель № 94703), який найбільш близький за технічним результатом та сукупністю суттєвих ознак, вибраний нами як прототип, який включає розчинення желатини у дистильованій воді на водяній бані при 60 °C при перемішуванні, додавання до розчину желатини суспензії діоксиду кремнію, перемішування суспензії за допомогою магнітної мішалки та висушування плівкоформуючої кремнезем-желатинової суспензії на полімерній підкладці при кімнатній температурі. Співвідношення желатини до кремнезему у суспензіях варіювалось від  $[Gel]/[SiO_2]=100$  до  $[Gel]/[SiO_2]=5$ . Набухання отриманих плівок через 24 години (відношення кількості адсорбованої води до маси желатини у плівці) становило 190-350 %, крайовий кут змочування плівки дорівнював 78-85 градусам.

Сукупними суттєвими ознаками відомого та заявленого способів є метод одержання желатинового гелю і гібридних кремнезем-желатинових матеріалів.

Причиною, що перешкоджає одержанню технічного результату заявленого способу, є те, що, завдяки низькому вмісту діоксиду кремнію у суспензії, велика кількість полярних груп полімеру не приймає участі у взаємодії з силанольними групами кремнезему (чи з іншими групами полімеру) і лишається вільною для взаємодії з водою.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб одержання гібридних кремнезем-желатинових матеріалів, який би у результаті заявлених дій, забезпечив би підвищення їх гідрофобності, уповільнення набухання та пролонговане вивільнення інкорпорованих біологічно активних речовин.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб включає розчинення желатини у дистильованій воді на водяній бані, додавання суспензії діоксиду кремнію та формування гелю, перемішування кремнезем-желатинової суспензії на магнітній мішалці та висушування кремнезем-желатинової суспензії у вигляді тонкого шару на полімерній підкладці при температурі приміщення. Згідно з корисною моделлю, кремнезем вводять у суспензію у кількості, що відповідає співвідношенню желатини до кремнезему від 1:1 до 4:1.

За рахунок того, що діоксид кремнію вводять у суспензію у кількості, що відповідає співвідношенню желатини до кремнезему від  $[Gel]/[SiO_2] = 1$  до  $[Gel]/[SiO_2] = 4$ , це приводить до зменшення кількості вільних полярних груп полімеру, що не приймають участь у формуванні зв'язків з іншими групами полімеру чи з силанольними групами кремнезему, та, відповідно, до підвищення гідрофобності матеріалу. При цьому співвідношення желатини до кремнезему в суспензії залишається досить високим для екранування надлишку гідрофільних силанольних груп введеного у суспензію кремнезему. (Адсорбція желатини на кремнеземі не перевищує 0,5 г/г, тобто навіть при співвідношенні  $[Gel]/[SiO_2] = 1$  кількість желатини в суспензії є більш ніж достатньою для формування моношару полімеру на поверхні частинок кремнезему та екранування надлишку полярних груп кремнезему).

Для здійснення способу одержання кремнезем-желатинових матеріалів, який заявляється, використовували наступні реагенти:

желатина (шкіра свині)

фірма "Fluka"(Германія), 2006 р.

діоксид кремнію

ТУ У 24.6-05540209-003-2003

(кремнезем марки А-300)

вода дистильована H<sub>2</sub>O

ГОСТ 6709-72

Гібридні кремнезем-желатинові матеріали з різним співвідношенням  $Gel:SiO_2$  одержували наступним чином.

Для одержання розчину желатини наважку желатини розчиняли в певному об'ємі води і нагрівали на водяній бані до 60 °С при перемішуванні протягом 20 хв до повного розчинення желатини.

Для приготування суспензії кремнезему до відповідної наважки кремнезему додавали дистильовану воду. Отриману суспензію перемішували на магнітній мішалці 20 хв.

Для приготування кремнезем-желатинових матеріалів розчин желатини та суспензію кремнезему змішували і перемішували на магнітній мішалці ще протягом 5 хвилин, після чого певний об'єм кремнезем-желатинової суспензії виливали тонким шаром на полімерну підкладку та висушували при температурі приміщення (не нижче 15 °С) протягом кількох діб.

При вивченні набухання плівки зразки зважували, занурювали у воду на 24 години, потім витягували їх з рідини та визначали приріст маси за рахунок поглинання води. Вимірювання крайового кута змочування проводили на установці з цифровим мікроскопом з 200-кратним збільшенням, об'єм краплі становив близько 10 мкл.

Суть корисної моделі пояснюється конкретними прикладами виконання.

Приклад 1.

До 800 мг желатини додавали 5 мл дистильованої води та нагрівали на водяній бані (60 °С) при перемішуванні протягом 20 хв. до розчинення желатини. До наважки кремнезему 200 мг додавали 5 мл води. Отриману суспензію перемішували на магнітній мішалці 20 хв. До 5 мл розчину желатини при 60 °С додавали 5 мл суспензії кремнезему та перемішували суспензію протягом 5 хв. 2 мл плівкоформуючої кремнезем-желатинової суспензії виливали тонким шаром на полімерну підкладку та висушували при кімнатній температурі (не нижче 15 °С) протягом трьох діб.

Концентрація желатини у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 80 мг/мл, концентрація кремнезему - 20 мг/мл. Співвідношення желатини до кремнезему в суспензії і в плівці дорівнювало  $[Gel]/[SiO_2] = 4$ . Набухання отриманих плівок (відношення кількості адсорбованої води до маси желатини у плівці) через 24 години становило 185 %, крайовий кут змочування для одержаної плівки становив 87 градусів.

Приклад 2. Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка желатини при приготуванні розчину становила 600 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 60 мг/мл, концентрація кремнезему 20 мг/мл. Співвідношення желатини до кремнезему в суспензії і в плівці дорівнювало  $[Gel]/[SiO_2] = 3$ . Крайовий кут змочування для

одержаної плівки становив 90 градусів, набухання плівки через 24 години становило 180 %. Одержана плівка, згідно з визначенням, може вважатися гідрофобною.

Приклад 3. Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка желатини при приготуванні розчину становила 500 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 50 мг/мл, концентрація кремнезему 20 мг/мл. Співвідношення желатини до кремнезему в суспензії і в плівці дорівнювало  $[Gel]/[SiO_2]=2,5$ . Крайовий кут змочування для одержаної плівки становив 92 градуси, набухання плівки через 24 години - 170 %.

Приклад 4 (желатинова плівка). До 500 мг желатини додавали 5 мл дистильованої води та нагрівали на водяній бані (60 °C) при перемішуванні протягом 20 хв. до розчинення желатини. Потім до розчину додавали ще 5 мл води і перемішували на мішалці ще 5 хв. Отриманий розчин виливали тонким шаром на полімерну підкладку та висушували при кімнатній температурі.

Концентрація желатини у плівкоформуючій желатиновій суспензії становила 50 мг/мл. Крайовий кут змочування для одержаної плівки становив 75 градусів, набухання плівки через 24 години - 360 %.

Приклад 5. Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка желатини при приготуванні розчину становила 400 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 40 мг/мл, концентрація кремнезему 20 мг/мл. Співвідношення желатини до кремнезему в суспензії і в плівці дорівнювало  $[Gel]/[SiO_2]=2$ . Крайовий кут змочування для одержаної плівки становив 92 градусів, набухання плівки через 24 години - 160 %.

Приклад 6. Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка желатини при приготуванні розчину становила 200 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 20 мг/мл, концентрація кремнезему 20 мг/мл. Співвідношення желатини до кремнезему в суспензії і в плівці дорівнювало  $[Gel]/[SiO_2]=1$ . Крайовий кут змочування для одержаної плівки становив 92 градусів, набухання плівки через 24 години – 160 %.

Приклад 7. Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка желатини при приготуванні розчину становила 160 мг, а наважка кремнезему при приготуванні суспензії становила 200 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 16 мг/мл, концентрація кремнезему - 20 мг/мл. Співвідношення желатини до кремнезему в суспензії і в плівці дорівнювало  $[Gel]/[SiO_2]=0,8$ . Недоліком плівки є її крихкість. Таким чином, приклад показує недоречність зменшення співвідношення желатини до кремнезему до значень, нижчих за  $[Gel]/[SiO_2]=1$ .

Приклад 8 (прототип).

До 1 г желатини додавали 5 мл дистильованої води та нагрівали на водяній бані (60 °C) при перемішуванні протягом 20 хв до розчинення желатини. До наважки кремнезему 200 мг додавали 5 мл води. Отриману суспензію перемішували на магнітній мішалці 20 хв. До 5 мл розчину желатини при 60 °C додавали 5 мл суспензії кремнезему та перемішували суспензію протягом 5 хв. 2 мл плівкоформуючої кремнезем-желатинової суспензії виливали тонким шаром на полімерну підкладку та висушували при кімнатній температурі (не нижче 15 °C) протягом кількох діб.

Концентрація желатини у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 100 мг/мл, концентрація кремнезему 20 мг/мл. Співвідношення желатини до кремнезему в суспензії і в плівці дорівнювало  $[Gel]/[SiO_2]=5$ . Набухання отриманих плівок через 24 години становило 190 %, крайовий кут змочування для одержаної плівки становив 85 градусів.

Дані за прикладами 1-8 наведені в таблиці.

Таблиця

Приклади	[Gel], г/л	[SiO <sub>2</sub> ], г/л	$[Gel]/[SiO_2]$ , г/г	Набухання плівок, %	Крайовий кут змочування, град	Примітка
Приклад 1	80	20	4	180	87	
Приклад 2	60	20	3	170	90	
Приклад 3	50	20	2,5	165	92	
Приклад 4 (желатинова плівка)	50			360	78	
Приклад 5	40	20	2	160	92	
Приклад 6	20	20	1	160	92	
Приклад 7	16	20	0,8	-	-	крихка
Приклад 8 (прототип)	100	20	5	190	85	

де:

- [Gel] - концентрація желатини у суспензіях;
- [SiO<sub>2</sub>] - концентрація діоксиду кремнію у суспензіях;
- [Gel]/[SiO<sub>2</sub>] - співвідношення желатини та діоксиду кремнію.

Як видно із таблиці, гідрофобність гібридних кремнезем-желатинових матеріалів (крайовий кут змочування) залежить від співвідношення желатини та кремнезему в плівкоформуючій суспензії. Використання кремнезему у таких плівках, замість хімічних зшиваючих агентів, дозволяє уникнути появи у матеріалі потенційно токсичних речовин (зшиваючих агентів чи продуктів їх хімічних реакцій з желатиною), забезпечуючи при цьому необхідне уповільнення набухання композитів і, як наслідок, пролонговану десорбцію біологічно активних сполук.

Приклади 1-6 демонструють, що суто желатинова плівка є гідрофільним матеріалом, тоді як додавання кремнезему поступово підвищує її гідрофобність. При низькому вмісті желатини в суспензії збільшується час гелеутворення, плівка довше застигає. Таким чином, з нашої точки зору, оптимальним співвідношенням желатини до кремнезему у суспензії є [Gel]/[SiO<sub>2</sub>]=2-2,5.

Експериментально доведено, що зменшення співвідношення желатини та кремнезему - [Gel]/[SiO<sub>2</sub>] від 5 до 2 приводить до поступового збільшення крайового кута змочування матеріалу. Підвищення гідрофобності плівок супроводжується уповільненням їх набухання. Зменшення співвідношення желатини до кремнезему до значень [Gel]/[SiO<sub>2</sub>] < 1 виявилось недоцільним, оскільки одержані гібридні кремнезем-желатинові матеріали стають крихкими.

Таким чином, корисна модель дозволяє простим та дешевим способом одержувати гібридні кремнезем-желатинові матеріали з підвищеною гідрофобністю та уповільненим набуханням, при цьому ступінь гідрофобності матеріалів можна контролювати, змінюючи співвідношення желатини та кремнезему в плівкоформуючій суспензії. Одержані у такий спосіб матеріали можуть бути основою для створення препаратів з пролонгованим вивільненням інкорпорованих біологічно активних речовин.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання гібридних кремнезем-желатинових матеріалів підвищеної гідрофобності, який включає розчинення желатини у дистильованій воді на водяній бані, додавання суспензії діоксиду кремнію та формування гелю, перемішування кремнезем-желатинової суспензії на магнітній мішалці та висушування кремнезем-желатинової суспензії у вигляді тонкого шару на полімерній підкладці при температурі приміщення, який **відрізняється** тим, що кремнезем вводять у суспензію у кількості, що відповідає співвідношенню желатини до кремнезему від 1:1 до 4:1.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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

---

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