

Корисна модель належить до способів отримання речовин з антимікробною та адсорбційною активністю, які можуть бути використаними у медицині, стоматології, фармацевтичній промисловості, зокрема для лікування та відновлення інфікованих пошкоджень кісткової тканини.

Відомий спосіб отримання композиту для заповнення кісткових дефектів, є насичення гідроксіапатиту біологічного походження міддю [2]. За цим способом отримують матеріалу для наповнення порожнини кісткового дефекту гранулами насиченими міддю, який при ущільнюванні адаптували до форми дефекту.

Недоліком даного способу отримання є недостатня антимікробна дія металу, внаслідок його меншої доступності та потенційна токсичність даної композиції. Запропонований матеріал не чинить протизапальної, кровоспинної та антигіпоксичної дії, що здійснюється пластика кісткового дефекту.

Ще однією близьким за суттю до корисної моделі, що пропонується, є спосіб одержання композиції, яка складається із компонента А та компонента В. Компонент А представлено хітозаном з молекулярною масою ≥ 200 kDa або суміш хітозану із желатином при об'ємному співвідношенні хітозану до желатину 1:1. До його складу входять біологічно активні речовини - наночастинки хітозану, модифіковані іонами Ag^+ , Mg^{2+} , Cu^{2+} або Fe^{3+} у вигляді дрібнодисперсного (≤ 50 мкм) ліофілізованого порошку, "Аквадетрим вітамін Д" та декаметоксин (їх сумарна кількість становить до 4 мас. % від маси компонента А. Компонент В представлено натрієм триполіфосфатом. При цьому вміст компонентів в композиції становить: компонент А: хітозан або хітозан+желатин - 83-56 мас. %, компонент В: триполіфосфат натрію - 15-40 мас. %, біологічно активні речовини - 2-4 мас. %. [3].

Недоліком цього матеріалу є можливість виникнення алергічних реакцій унаслідок його комплексності та наявності компонентів тваринного походження.

Найближчим аналогом є керамічний матеріал для пластики кісткових дефектів у вигляді пористого гідроксіапатиту (ГА), який насичують антибактеріальним засобом (ізоніазидом, рифампіцином) [1]. Спосіб полягає у механічній санації кісткової порожнини і наступної пластики її керамічним матеріалом на основі пористого гідроксіапатиту, насиченого сумішшю ізоніазиду і рифампіцину у співвідношенні компонентів, мас. %: ізоніазид - 35-50, рифампіцин - 50-65.

Недоліком матеріалу, що одержаний за найближчим аналогом є можливість виникнення алергічних реакцій внаслідок застосування антибіотиків, неефективність антимікробної дії через поширену резистентність мікроорганізмів до антибіотиків, гальмування ростової активності тканин та наявність можливого токсичного впливу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу отримання композиції на основі гідроксіапатиту шляхом введення до його складу компонентів лікарських засобів на основі рослинної сировини, для забезпечення антимікробної дії та стимулювання репаративних процесів при лікуванні інфікованих дефектів кісткової тканини.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі отримання комплексного матеріалу для пластики кісткових дефектів з антимікробною активністю, що включає отримання на першому етапі порошку гідроксіапатиту, згідно з корисною моделлю, після цього, на другому етапі, до порошку гідроксіапатиту додають дистильовану воду, суспензію наночастинок срібла та попередньо приготований розчин живокосту в дистильованій воді з концентрацією 1 мг/мл, і на третьому етапі одержану суміш обробляють ультразвуком з частотою 40 кГц протягом 10 хв, та висушують в сушильній шафі протягом 24 год за температури 60 °С, доводячи до сухого стану, в результаті чого отримують таку концентрацію компонентів в гідроксіапатитовій матриці (мкг/г):

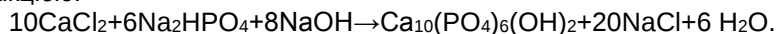
наночастинки срібла	5-20
екстракт живокосту	100.

У медичній практиці спостерігається стійкий попит на лікарські засоби на основі рослинної сировини. Це зумовлено тим, що фітосировина є незамінним джерелом речовин з різними потенційними впливами, які дуже часто неможливо отримати з інших джерел. Вони вирізняються множинністю дії, низькою токсичністю, здатністю до синергійної взаємодії з іншими речовинами та придатні до тривалого вживання. Зокрема, настоянка коренів живокосту лікарського має протизапальну, антисептичну, кровоспинну, ранозагоювальну, безпечну дію при ранах, пошкодженні кісток, гематомах, вивихах. Рідкий екстракт коренів живокосту містить алантоїн, дубильні речовини, флавоноїди, вітамін В12, калій, слиз, крохмаль, рослинні кислоти, тритерпени, алкалоїди піролізидинових групи, полісахариди, таніни, інулін та білкові сполуки [4].

Базовим компонентом композитного матеріалу є гідроксіапатит, що є мінеральною складовою кісткової тканини. Наночастинки срібла виконують антибактеріальну функцію і є перспективним додатком до композитного матеріалу, що дозволяє досягти антибактеріального впливу без виникнення антибіотикорезистентності. Спиртовий екстракт коренів живокосту виконує функцію регенеруючого та протимікробного засобу.

Для отримання екстракту коренів живокосту, сировину подрібнену до розміру часток 2-3 мм, екстрагували 70 % етанолом (співвідношення сировина-екстрагент 1:10) методом дрібної мацерації протягом трьох діб. Далі отриману витяжку висушують до камедеподібного густого екстракту.

Спосіб отримання комплексного матеріалу для пластики кісткових дефектів полягає в наступному. Нанорозмірний стехіометричний гідроксіапатит синтезують з екологічно безпечних компонентів за реакцією:



Перший етап включає додавання по краплям 500 мл розчину гідрофосфату натрію (Na_2HPO_4) з концентрацією 0,06 моль/л до 500 мл розчину хлориду кальцію (CaCl_2) з концентрацією 0,1 моль/л при постійному перемішуванні при температурі 80 °С. Коректування кислотності середовища проводять додаванням по краплям розчину гідроксиду натрію з концентрацією 1 моль/л до досягнення $\text{pH}=11$. Отриманий осад залишають на 21 години при перемішуванні і температурі 80 °С. Далі розчин відстоюють 24 години і на наступний день промивають, надосадовий розчин видаляють декантацією і промивають повторно (для видалення побічних продуктів реакції промивання повинно відбуватися принаймні триразово). Операцію повторюють до досягнення нейтрального $\text{pH}\approx 7$. Осад висушують при 100 °С протягом 24 годин і отримують порошок гідроксіапатиту.

На другому етапі наважку висушеного ГА масою 5 г поміщають в хімічний стакан об'ємом 50 мл та додають декілька мл дистильованої води. Піпетдозатором відбирають розрахований об'ємом суспензій наночастинок срібла для досягнення цільових концентрацій AgNPs (від 5 до 20 мкг/г) у композиті. Попередньо готують розчин живокосту у дистильованій воді з концентрацією 1 мг/мл, відбирають піпетдозатором 0,5 мл та додають в стакан з ГА та AgNPs. В результаті одержують композит з концентрацією живокосту 100 мкг/г гідроксіапатиту.

На третьому етапі одержану суміш обробляють ультразвуком з частотою 40 кГц протягом 10 хв та поміщають в сушильну шафу на 24 год при 60 °С. Одержаний сухий композит перетирають в агатовій ступці та пресують в диски діаметром 8 мм та товщиною біля 1,5 мм.

Отриманий композитний матеріал продемонстрував синергідну антимікробну активність, безпечність та здатність індукувати регенерацію, підтверджені експериментально.

Приклад 1. При проведенні дослідження протимікробної активності композиту на основі гідроксіапатиту до складу, якого входили наночастинок срібла у концентрації від 5 до 20 мкг/г та екстракт із коренів живокосту в концентрації 100 мг/г, було встановлено його здатність затримувати ріст мультирезистентних мікроорганізмів збудників ранової інфекції.

Таблиця 1

Антимікробна активність композитів гідроксіапатит-наночастинок срібла-спиртовий екстракт живокосту (ГА-AgNPs ЕЖ), метод дисків.

Композит	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
	S. aureus	E. coli	K.pneumoniae	E.faecalis
ГА-AgNPs 5-ЕЖ100	7	7	0	8
ГА-AgNPs 10-ЕЖ100	8	8	7	8
ГА-AgNPs 20-ЕЖ100	10	8	7	9
ГА-ЕЖ100	0	0	0	7
ГА-AgNPs 5	0	0	0	0
ГА-AgNPs 10	7	0	6	0
ГА-AgNPs 20	8	7	7	0
ГА	0	0	0	0

Приклад 2. При проведенні дослідження безпечності прототипу та його здатності до стимулювання регенеративних процесів у кістковій тканині на культурі людських дермальних фібробластів було встановлено, що запропоновані композити були безпечними упродовж п'яти діб (табл. 2) та здійснювали помірну стимулювальну дію на клітини людських фібробластів.

Таблиця 2

Безпечність та здатність до регенерувального впливу композитів гідроксіапатит-наночастинок срібла-спиртовий екстракт живокосту на культурі дермальних фібробластів

Композит	Кількість живих клітин дермальних фібробластів (%) у порівнянні з контролем		
	1 доба	3 доби	5 діб
ГА-AgNPs 5-ЕЖ100	117,1±6,0	109,3±8,2	103,7±0,7
ГА-AgNPs 10-ЕЖ100	110,5±14,5	105,6±15,7	99,0±16,5

ГА-AgNPs 20-ЕЖ100	107,5±7,3	103,7±11,5	89,4±9,0
ГА-ЕЖ100	108,6±4,0	116,0±6,4	114,8±5,2
ГА-AgNPs 5	118,8±17,6	111,9±18,3	113,7±10,4
ГА-AgNPs 10	138,7±7,6	130,9±4,0	126,9±10,1
ГА-AgNPs 20	140,2±3,9	129,5±5,1	116,9±11,4
ГА	72,7±27,3	65,8±29,6	66,4±31,5

Джерела інформації:

1. Патент України на КМ № 37180 опубл. 25.11.2008, Бюл. № 22, 2008 р.
2. Патент України на КМ № 11609 опубл. 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.
3. Патент України на КМ № 113143 опубл. 10.01.2017.
4. Патент України на КМ № 76971, опубл. 25.01.2013 Бюл. № 2, 2013 р.