

Корисна модель стосується хімії високомолекулярних сполук і призначена для отримання макропористого лікувального матеріалу медичного призначення для лікування ран з помірним та високим рівнем виділення ексудату [Jing Cheng, Rixuan Wang, Yanyu Hu, Mengxuan Li, Lijun You, Shaoyun Wang. Fermentation-inspired macroporous and tough gelatin/sodium alginate hydrogel for accelerated infected wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 268, Part 2, 2024, 131905, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131905>].

Макропористі матеріали з великими (>50 нм) та взаємопроникними порами є надзвичайно перспективними для застосування в біотехнології та біомедицині. Це пов'язано з тим, що макропориста структура матеріалу забезпечує: ефективний відвід ексудату; вологе середовище, потрібне для загоєння ран; пролонговану доставку лікарських препаратів; атравматичність та інші. [B.A. Nerger, K. Kashyap, B.T. Deveney, J. Lou, B.F. Hanan, Q. Liu, A. Khalil, T. Lungjangwa, M. Cheriyan, A. Gupta, R. Jaenisch, D.A. Weitz, L. Mahadcvan, D.J. Mooney. Tuning porosity of macroporous hydrogels enables rapid rates of stress relaxation and promotes cell expansion and migration, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Volume 121 (45), 2024, e2410806121, <https://doi.org/10.1073/pnas.2410806121>]. Існує ряд сучасних способів отримання макропористих матеріалів, таких як: утворення пор із застосуванням мінеральних речовин; кріогелювання; газоутворення під час формування гідрогелю; 3D-друк; отримання матеріалів в присутності летких розчинників з подальшим видалення їх та інші. Але ці способи мають ряд недоліків, зокрема: спосіб кріогелювання вимагає екстремальних умов формування мор та утворює невеликі отвори, які можуть зникнути при набряканні; 3D-друк вимагає спеціального обладнання, а формування пов'язаних макропористих структур висуває високі вимоги до обладнання та матеріалів; спосіб спінування потребує піноутворювача, високої температури або кислого середовища, що впливає на вибір вихідних речовин для отримання гідрогелю, і утворені пори здебільшого є закритими [Serex Ludovic, Braschler Thomas, Filippova Aleksandra, RochatArianc, Béducr Amélie, Bertsch Arnaud, Renaud Philippe. Pore Size Manipulation in 3D Printed Cryogels Enables Selective Cell Seeding. *Advanced Materials Technologies*, volume 3, 2018, 1700340. <https://doi.org/10.1002/admt.201700340>].

Желатин, як аналог природного колагену, та альгінат натрію - це два представники природних відновлювальних матеріалів, які є біосумісними та мають здатність до гелеутворення. Однак більшість альгінатно-желатинових гідрогелів мають низьку пористість, є нестабільними в часі, мають незадовільні механічні властивості, що значно обмежує їх застосування в біомедицині, зокрема для лікування ран [Ferjaoui Zied, López-Muñoz Roberto, Akbari Soheil, Chandad Fatiha, Mantovani Diego, Rouabhia Mahmoud, Fanganiello Roberto. Design of Alginate/Gelatin Hydrogels for Biomedical Applications: Fine-Tuning Osteogenesis in Dental Pulp Stem Cells While Preserving Other Cell Behaviors. *Biomedicines*, volume 12, 2024, 1025. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071510>].

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб отримання желатин-альгінатного гідрогелю [Патент України на корисну модель № 160140 "Спосіб отримання желатин-альгінатного гідрогелю" Майкович О.В., Носова Н.Г., Остапів Д.Д., Самарик В.Я., Варваренко С.М. - Бюл. № 32. - 06.08.2025]. За цим способом змішують 15-20 % водний розчин желатину з 0,022 % водним розчином полігексаметиленгуанідину гідрохлориду та з 4 % водним розчином альгінату натрію, далі додають структуруючий агент, а саме дигліцидиловий етер поліетиленгліколю-400 та воду, суміш гомогенізують при перемішуванні і формують гідрогель витриманням у плоскопаралельній формі впродовж 3-7 годин за температури 80 °С. Отримані за цим способом желатин-альгінатні гідрогелі формують за одну стадію, вони не потребують очистки від непрореагованих сполук, мають задовільні фізико механічні властивості та не мають цитотоксичних проявів при використанні.

Проте, за цим способом отримують гідрогелеві матеріали (желатин-альгінатні гідрогелі), які не мають макропористої структури, що зменшує ефективність поглинання ранового ексудату. Крім цього, вони не містять антимікробних препаратів, тому не здатні пригнічувати ріст культур клітин мікроорганізмів, які можуть розвиватися в рані.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити новий спосіб отримання макропористого матеріалу на основі желатину та альгінату натрію, в якому введення нових дій та використання нових компонентів дозволило б одержати матеріал з підвищеною здатністю поглинання ранового ексудату та з властивістю пригнічувати ріст культур клітин мікроорганізмів.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі отримання макропористого матеріалу на основі желатину та альгінату натрію, за яким змішують 15-20 % водний розчин желатину з 0,022 % водним розчином полігексаметиленгуанідину гідрохлориду та з 4 % водним розчином альгінату натрію, надалі готують гелеутворюючу композицію з додаванням структуруючого агента дигліцидилового етеру поліетиленгліколю-400 та води, гомогенізують її та формують гідрогель у плоскопаралельній формі, згідно з корисною моделлю, до водних розчинів желатину, полігексаметиленгуанідину гідрохлориду та альгінату натрію додатково вводять 2-4 % водний розчин хлорексидину біглюконату; гелеутворюючу композицію гомогенізують на диспергаторі при швидкості 4000-5000 об./хв до утворення стабільної желатин-альгінатної піни, а формування гідрогелю здійснюють при заморожуванні желатин-альгінатної піни у плоскопаралельній формі впродовж 24-48 годин за температури -20 °С та

подальшій її ліофілізації при пониженому тиску 10 Па та температурі -55 °С до стану повного видалення води зі збереженням макропористої структури.

Запропонований спосіб дозволяє одержати новий макропористий матеріал, який порівняно з желатин-альгінатним гідрогелем, отриманим за найближчим аналогом, має підвищену здатність до поглинання ранових рідин, завдяки утворенню в процесі отримання розвинених взаємопроникливих пор при збереженні інших характеристик гідрогелю. Це досягається за рахунок проведення гомогенізації на диспергаторі до утворення стабільної желатин-альгінатної піни, яку надалі стабілізують заморожуванням та подальшою ліофілізацією заморожених зразків желатин-альгінатних пінних гідрогелів, впродовж якої поступово видаляється вода, і гідрогель набуває макропористої структури. А наявність в складі гідрогелю антибактеріальних препаратів хлоргексидину біглюконату та полігексаметиленгуанідину гідрохлориду надає здатність пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів.

Заявлений, згідно з корисною моделлю, спосіб отримання макропористого матеріалу на основі желатину та альгінату натрію включає ряд етапів:

- приготування 15-20 % водного розчину желатину та 0,022 % водного розчину полігексаметиленгуанідину гідрохлориду;
- приготування 4 % водного розчину альгінату натрію;
- приготування 2-4 % водного розчину хлоргексидину біглюконату;
- змішування водного розчину желатину та полігексаметиленгуанідину гідрохлориду з водним розчином альгінату натрію та з водним розчином хлоргексидину біглюконату;
- приготування гелеутворюючої композиції змішуванням водних розчинів желатину, полігексаметиленгуанідину гідрохлориду, альгінату натрію, хлоргексидину біглюконату з структуруючим агентом дигліцидиловим етером поліетиленгліколю-400 та водою;
- гомогенізація гелеутворюючої композиції на диспергаторі при швидкості 4000-5000 об./хв до утворення стабільної желатин-альгінатної піни;
- заморожування желатин-альгінатної піни у плоскопаралельній формі впродовж 24-48 годин за температури -20 °С;
- ліофілізація желатин-альгінатної піни при пониженому тиску (10Па) та температурі -55 °С до стану повного видалення води зі збереженням макропористої структури.

Спосіб отримання макропористого матеріалу на основі желатину та альгінату натрію здійснювали наступним чином. Готували водні розчини, що містять желатин, полігексаметиленгуанідин гідрохлорид, альгінат натрію та хлоргексидин біглюконат, які змішували між собою. Надалі суміш розчинів змішували з структуруючим агентом - дигліцидиловим етером поліетиленгліколю-400 і водою з одержанням гелеутворюючої композиції.

Гелеутворюючу композицію гомогенізували на диспергаторі при швидкості 4000-5000 об./хв до утворення стабільної желатин-альгінатної піни. Надалі формували желатин-альгінатний гідрогель заморожуванням піни у плоскопаралельній формі впродовж 24-48 годин за температури -20 °С та здійснювали ліофілізацію желатин-альгінатної піни при пониженому тиску (10 Па) та температурі -55 °С до стану повного видалення води та збереження макропористої структури.

Приклад конкретного виконання.

Для отримання нового макропористого матеріалу на основі желатину та альгінату натрію попередньо готують водний розчин желатину (15-20 %), водний розчин полігексаметиленгуанідину (0,022 %), водний розчин альгінату натрію (4 %) та водний розчин хлоргексидину біглюконату (2-4 %).

Одержані розчини змішують з структуруючим агентом дигліцидиловим етером поліетиленгліколю-400 та водою (приклади 1-4), створюючи задані концентрації компонентів згідно з табл. 1. Суміш гомогенізують на диспергаторі при швидкості 4000-5000 об./хв до утворення стабільної піни, далі її заморожують у плоскопаралельній формі впродовж 24-48 годин за температури -20 °С і ліофілізують желатин-альгінатну піну при пониженому тиску (10 Па) та температурі -55 °С для видалення води та отримують матеріал макропористої структури.

Отримані за прикладами 1-4 зразки порівнювали за наступними характеристиками: максимальне набрякання в рановій рідині (ексудаті), вміст гелю-фракції, розмір макропор, які наведені у табл. 1 та здатність пригнічувати ріст культур клітин мікроорганізмів табл. 2.

Таблиця 1

Склад вихідної гелеутворюючої композиції для формування макропористого матеріалу та його характеристики

№	Речовина	Номер прикладу				
		Найближчий аналог	1	2	3	4
1	Желатин, %	12,55	12,41	12,12	11,73	11,18
2	Полігексаметиленгуанідин	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

	гідрохлорид, %					
3	Альгінат натрію, %	1,25	1,24	1,21	1,17	1,12
4	Структуруючий агент дигліцидиловий етер поліетиленгліколю-400, %	4,20	2,45	2,77	3,25	3,50
5	Хлоргексидин біглюконат, %	-	0,25	0,28	0,32	0,38
6	Вода, %	81,98	83,63	83,6	83,51	83,80
7	Разом	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
8	Розмір макропор, μm	-	142±22	167±35	209±48	274±65
9	Максимальне набрякання, г ексудату/г полімерів	11,5±1,5	57,2±1,5	61,7±1,1	64,5±2,7	65,2±1,8
	Гель фракція, %	80,1±2,2	97,3±2,2	98,2±1,9	96,5±2,3	96,1±1,5

Таблиця 2

Площа інгібування патогенних мікроорганізмів зразками желатин-альгінатних гідрогелів

Номер прикладу (таблиця 1)	Площа пригнічення росту культур клітин, см		
	Staphylococcus aureus (S. aureus)	Escherichia coli (E. coli)	Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)
1	0,317±0,011	0,483±0,065	0,467±0,027
4	0,470±0,065	0,490±0,062	0,480±0,012

Згідно з корисною моделлю, запропонований спосіб дозволяє одержати новий макропористий матеріал на основі желатину та альгілату натрію при структуруванні дигліцидиловим етером поліетиленгліколю-400 у вигляді стабільної желатин-альгінатної піни, яку далі заморожують та піддають ліофілізації, що дозволило досягти повного видалення води та збереження макропористої структури. Отриманий макропористий матеріал не потребує очистки від непрорсагованих сполук та не має цитотоксичних проявів при використанні. Зміна структури одержаного гідрогелю (макропористість) порівняно з желатин-альгінатним гідрогелем (найближчим аналогом) мала позитивний вплив на властивості матеріалу, зокрема встановлено, що макропористий желатин-альгінатний гідрогель має більший вміст гелі-фракції та значне зростання значення максимального набрякання в рановій рідині (ексудаті). Здатність пригнічувати ріст культур клітин мікроорганізмів забезпечується вмістом в складі макропористого гідрогелю антибактеріальних препаратів хлоргексидину біглюконату та полігексаметиленгуанідину гідрохлориду.