

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ НАНООКСИДУ ЦИНКУ З РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ БІОДЕГРАДУЮЧОЇ ПОЛІМЕРНОЇ ПЛІВКИ «БІОДЕП-НАНО»

О.Я. Попадюк, М.В. Мельник

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

[olegpopadyuk@yandex.ua](mailto:olegpopadyuk@yandex.ua)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НАНООКСИДА ЦИНКА С РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ БИОРАЗЛАГАЕМОЙ НАНОВМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЛИМЕРНОЙ ПЛЕНКИ «БИОДЕП-НАНО»

О.Я. Попадюк, М.В. Мельник

ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

## EXPERIMENTAL STUDY OF RELEASING NANO ZINC OXIDE FROM WOUND HEALING BIODEGRADABLE POLYMER FILM "BIODEP-NANO"

O.Ya. Popadyuk, M.V. Melnyk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Резюме. Вступ.** Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин та гнійні процеси є одним з ускладнень, що зустрічаються найчастіше у сучасній хірургії. Одним з основних методів місцевого лікування таких захворювань є використання полімерних раневих покриттів, що мають вплив у різні фази раневого процесу. При місцевому лікуванні ран важливою проблемою є досягнення терапевтичної дози наявних в полімерному носії лікарських препаратів в ураженій області зі збереження їх дії на необхідний за медичними показаннями час, тобто пролонгація лікувальної дії.

**Мета.** Метою нашого дослідження було вивчити вивільнення наноксиду цинку із ранозагоювальної біодеградуючої нановмісної полімерної плівки «Біодеп-нано».

**Матеріали та методи.** Нами розроблений новий засіб для місцевого лікування ран різного генезу у вигляді біодеградуючої нановмісної полімерної плівки «Біодеп-нано», насиченої наноксидом цинку. Дослідження проводились на дослідних базах ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», а саме у лабораторії «Центр біоелементології» та на базі кафедри загальної хірургії. Вивчення вивільнення діючих речовин проводили за допомогою колориметричної тест-системи на цинк Aquaquant® з чутливістю 0,1-5 mg/l. фірми Merck KGaA (Німеччина).

**Результати.** Розроблена нами ранозагоювальна біодеградуюча полімерна плівка поступово виділяє діючу речовину, а нанорозмірні частинки наноксид цинку швидше виділяються із запропонованої полімерної композиції, ніж звичайний оксид цинку, що підтверджено в експерименті.

### Висновки

1. Застосовані нами методи дозволяють кількісно вивчати вивільнення наноксиду цинку та оксиду цинку з біодеградуючих ранозагоювальних полімерних плівок.

2. Експериментально встановлено, що ранозагоювальна нановмісна біодеградуюча полімерна плівка «Біодеп-нано» має здатність поступово виділяти іони цинку протягом 2-х діб в ділянку ураження.

3. Наноксид цинку виділяється з біодеградуючої плівки швидше та у більшій кількості, ніж оксид цинку, що вирішує проблему транспортування ефективної дози діючої речовини в зону ураження.

**Ключові слова:** експеримент, полімерна плівка, наноксид цинку, вивільнення.

**Резюме. Введение.** Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей и гнойные процессы является одним из осложнений, встречается чаще всего в современной хирургии. Одним из основных методов местного лечения таких заболеваний является использование полимерных раневых покрытий, имеющих влияние в разные фазы раневого процесса. При местном лечении ран важной проблемой является достижение терапевтической дозы имеющихся в полимерном носителе лекарственных препаратов в пораженной области по сохранению их действия на необходимый по медицинским показаниям время, то есть пролонгация лечебного действия.

**Цель.** Целью нашего исследования было изучить высвобождение наноксидов цинка с ранозаживляющей биоразлагаемой нановместительной полимерной пленки «Биодеп-нано».

**Материалы и методы.** Нами разработан новый препарат для местного лечения ран в виде биоразлагаемой нановместительной полимерной пленки «Биодеп-нано», насыщенной наноксидом цинка. Исследования проводились на опытных базах ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», а именно в лаборатории «Центр биоелементологии» и на базе кафедры общей хирургии. Изучение высвобождения действующих веществ проводили с помощью колориметрических тест-системы на цинк Aquaquant® с чувствительностью 0,1-5 mg / l. фирмы Merck KGaA (Германия).

**Результаты.** Разработанная нами ранозаживляющая биоразлагаемая полимерная пленка постепенно выделяет действующее вещество, а наноразмерные частицы наноксидов цинка быстрее выделяются из предлагаемой полимерной композиции, чем обычный оксид цинка, что подтверждено в эксперименте.

### Выводы

1. Действующие нами методы позволяют количественно изучать высвобождение наноксидов цинка и оксида цинка с биодegradуемых ранозаживляющих полимерных пленок.

2. Ранозаживляющая нановместимая биоразлагаемая полимерная пленка «Биодеп-нано» обладает способностью постепенно выделять ионы цинка в течение 2-х суток в область поражения.

3. Установлено, что наноксид цинка выделяется из биоразлагаемые пленки быстрее и в большем количестве, чем оксид цинка, решает проблему доставки эффективной дозы действующего вещества в зону поражения.

**Ключевые слова:** эксперимент, полимерная пленка, нано-оксид цинка, высвобождения.

**Abstract.** Soft tissues pyo-inflammatory diseases and purulent processes are one of the most common complications of modern surgery. One of the main methods of topical treatment of these diseases is the use of polymer wound dressings acting in different phases of wound

healing. In local treatment of wounds important issue is to achieve a therapeutic dose of available in polymer carrier drugs in the affected area as well as to preserve their action for the time being required for medical grounds, namely, prolongation of therapeutic effect.

**The objective** of our research was to examine the release of nano zinc oxide from wound healing biodegradable polymeric film “Biodep-nano” containing nano-particles.

**Materials and methods.** We have developed a new tool for local treatment of wounds in the form of biodegradable polymer film “Biodep-nano” containing nano particles and saturated with nano zinc oxide. The research was carried out at the experimental bases of the Ivano-Frankivsk National Medical University, namely the laboratory “Center of Bioelementology” and the Department of General Surgery. The study of releasing active substances was performed using a colorimetric test system for precise and accurate determination of zinc in serum Aquaquant® with a sensitivity of 0.1-5 mg/l. manufactured by Merck KGaA (Germany).

**Results.** Developed wound healing biodegradable polymer film gradually releases the active substance and nanoscale particles of nano zinc oxide from the proposed polymer composition faster than ordinary zinc oxide, which is confirmed by the experiment.

**Conclusions.** 1. The applied methods allow us to study the release of nano oxide zinc and zinc oxide from wound healing biodegradable polymer films quantitatively. 2. Wound healing biodegradable polymer film “Biodep-nano” containing nano particles was experimentally found to be able to gradually release zinc ions into the area of injury for 2 days. 3. Nano zinc oxide releases from biodegradable film more quickly and in greater numbers than zinc oxide, which solves the problem of delivering an effective dose of the active ingredient to the affected area.

**Keywords:** *experiment; polymer film; nano zinc oxide; release.*

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** В даний час пацієнти з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин становлять 40-45% хворих хірургічного профілю. Саме гнійні процеси є одним з ускладнень, що зустрічається найчастіше. Ці дані свідчать про актуальність і не вирішеність проблеми лікування гнійних довгочасно загоювальних ран та має значну соціальну та економічну значимість. Одним з основних методів місцевого лікування гнійно запальних захворювань є використання полімерних раневих покриттів, що мають вплив у різні фази раневого процесу [1, 2].

Завдяки цим лікувальним полімерним плівкам, що вводяться в порожнині організму, лікувальний засіб вивільняється з полімерного матеріалу за рахунок його набухання та розчинення і надходить безпосередньо до уражених ділянок. Системи доставки ліків мають бути стабільними та зберігати хімічну структуру протягом певного періоду і водночас бути придатними до біодеградації [3].

Основними природними полімерами у системах доставки ліків є колаген, желатин, фібрин, хітозан, альгінат тощо [4].

При місцевому лікуванні локальних патологій (ран, виразок, та ін.) важливою проблемою є досягнення терапевтичної дози наявних в полімерному носії лікарських препаратів в ураженій області зі збереження їх дії на необхідний за медичними показаннями час, тобто пролонгація лікувальної дії. Оптимальним вирішенням такої проблеми є використання нових способів та систем введення лікарських засобів, що дозволяють при одноразовому застосуванні підтримувати необхідну концентрацію лікарських препаратів в ураженій області протягом тривалого періоду часу. Такі полімери використовують для спрямованого введення препаратів в хірургії при лікуванні опіків, ран і кісткової патології, що супроводжується деструкцією кісткової тканини, в ЛОР-практиці і стоматології, в дерматології та в онкології [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Враховуючи вищевказані особливості та проблеми з тривалою пролонгованою видільною здатністю лікувального засобу з полімерних раневих покриттів нами розроблений новий засіб для місцевого лікування ран у вигляді біодеградуєчої нановмісної полімерної плівки «Біодеп-нано», насиченої наноксидом цинку.

#### Мета дослідження

Метою нашого дослідження було вивчити вивільнення наноксиду цинку із ранозагоювальної біодеградуєчої нановмісної полімерної плівки «Біодеп-нано».

#### Матеріал і методи

Дослідження проводились у лабораторії «Центр біоелементології» та на базі кафедри загальної хірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Нами використовувались біодеградуєча нановмісна полімерна плівка «Біодеп-нано» на основі желатину, полівинілового спирту, молочної кислоти та гліцерину насичені

діючою речовиною наноксиду цинку з розмірами частинок 30 нм (YURUI (SHANGHAI) CHEMICAL CO., LTD, CHINA) у концентрації 5%. Для порівняння ми застосували розроблену нами біодеградуєчу полімерну основу «Біодеп», яка була насичена діючою речовиною оксиду цинку у 5% концентрації.

Дослідження вивільнення діючих речовин проводили за допомогою колориметричної тест-системи на цинк Aquaquant® з чутливістю 0,1-5 mg/l. фірми Merck KGaA (Німеччина).

Визначення середньої маси проводили на вазі AXIS AD200 з точністю 0,001 г.

Вивчення за допомогою колориметричної тест-системи на цинк Aquaquant® проводили чітко з дотриманням інструкції. Зразки плівок поміщали у хімічні стаканчики 100,0 мл дистильованої води та відбирали проби розчину (перша проба 5мл, друга і третя по 1 мл, доводили до 5 мл дистильованою водою, а решта проб по 0,5 мл з доведенням водою до 5мл) через 5, 15, 30, 60 хв, 24 та 48 годин відповідно.

#### Результати дослідження

Іони цинку у кислому середовищі реагують з іонами тіоціанату та барвником бриліантовим зеленим, утворюючи синьо-зелене забарвлення розчину. Концентрація цинку оцінюється за допомогою еталонів кольорів. Чутливість методу 0,1-5 мг/л цинку.

Пробу розчину (5мл) вносили у пробірку, додавали 4 краплі розчину кислотного буферу (реагент Zn1), перевіряли кислотність середовища за допомогою універсального індикатора (0,9-1,0), додавали реагент «Zn2» і перемішували до розчинення та додавали реагент «Zn3», очікували 5 хв перед додаванням реагенту «Zn4» (бриліантовий зелений). Визначали концентрацію іонів Zn за шкалою інтенсивності кольорів, що відповідала певним його концентраціям у діапазоні 0,1-5 мг/мл.

Контрольний зразок – дистильована вода, давав жовте забарвлення 0,0 мг/л за шкалою. Розрахунок маси  $Zn^{2+}$ , та ступеня виділення  $Zn^{2+}$  проводили за формулами, а результати (середні значення) дослідження у таблиці 1.

$$mZn^{2+} = \frac{\frac{mZ}{l} * 5ml * 100}{1000 * V_2} \quad 1$$

$$\%Zn^{2+} = \frac{mZn^{2+}}{mZn^{2+} \text{ у зразку}} \quad 2$$

$$mZn^{2+} = \frac{mZn0(\text{в плівці}) * mZn^{2+}}{m(\text{плівки})} \times \frac{mZn^{2+}}{mZn0} \quad 3$$

Для достовірності даних дослідження повторили 3 рази.

Табл. 1. Результати дослідження

Зразок, №		1	2
Маса плівки, г		3,587±0,15	3,720±0,17
Маса зразку, г		0,19±0,15	0,21±0,17
Маса ZnO у зразку, г		0,250±0,17	0,250±0,17
Маса, Zn <sup>2+</sup> , мг		10,59	11,29
час	5 хв.	мг/л	2,5
		м, Zn <sup>2+</sup> , мг	0,25
		%	2,36
	15 хв.	мг/л	2,5
		м, Zn <sup>2+</sup>	1,25
		%	11,80
	30 хв.	мг/л	5,0
		м, Zn <sup>2+</sup> , мг	2,5
		%	23,36
	1 год.	мг/л	7,0
		м, Zn <sup>2+</sup> , мг	7,0
		%	66,15
	24 год.	мг/л	10
		м, Zn <sup>2+</sup> , мг	10
		%	85,42
	48 год.	мг/л	10,1
		м, Zn <sup>2+</sup> , мг	10,1
		%	95,27

### Обговорення

Отримані результати проведених досліджень показали, що розроблена нами ранозагоювальна біодеградуєча полімерна плівка поступово виділяє діючу речовину, а нанорозмірні частинки наноксид цинку швидше виділяються з запропонованої полімерної композиції, ніж звичайний оксид цинку (Діаграма 1).

Ефективність застосування желатиновмісних полімерних плівок, як носіїв лікувальних засобів знайшло підтвердження у сучасних джерелах літератури. Оприлюднені дані вказують, що саме на основі природних біодеградуєчих полімерів у поєднанні з активними діючими речовинами можна створювати композитні матеріали із заданими видільними властивостями [11], а наноксиди металів добре виділяються з полімерного носія, що значно підвищує ефективність лікування із застосуванням меншої дози препарату [12].

### Висновки

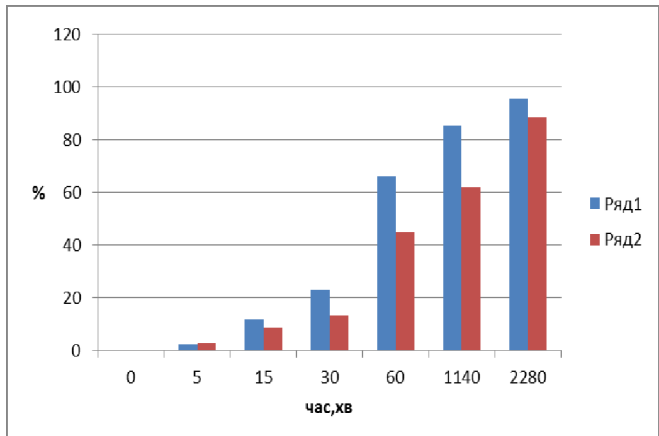
1. Застосовані нами методи дозволяють кількісно вивчати вивільнення наноксиду цинку та оксиду цинку з біодеградуєчих ранозагоювальних полімерних плівок.

2. Експериментально встановлено, що ранозагоювальна нановмісна біодеградуєча полімерна плівка «Біодеп-нано» має здатність поступово виділяти іони цинку протягом 2-х діб в ділянку ураження.

3. Встановлено, що наноксид цинку виділяється з біодеградуєчої плівки швидше та у більшій кількості, ніж оксид цинку, що вирішує проблему доставки ефективної дози діючої речовини в зону ураження.

### Перспективи подальших досліджень

Застосування чутливих напівкількісних методів у вивченні вивільнення нанорозмірних часточок із ранозагоювальних біорозчинних полімерних матеріалів є перспективним та дозволить в подальшому проводити такі дослідження для розробки та вивчення нових полімерних ранозагоювальних композицій з метою підвищення ефективної поступової доставки лікарських засобів у ділянку ураження та покращення лікування ран різного генезу.



Діаграма 1.

загоювальних композицій з метою підвищення ефективної поступової доставки лікарських засобів у ділянку ураження та покращення лікування ран різного генезу.

### Література

1. Засорина М.А. Профилактика абсцедирования воспалительных инфильтратов мягких тканей в амбулаторной хирургии. / М.А. Засорина // Лечащий врач. - 2007. - № 5. - С. 83-85.
2. Привольнев В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2011. - № 3, Т. 13. - С. 214-222.
3. Torchilin V. Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers / V. Torchilin // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. - 2009. - V. 71. - P. 431-444.
4. Malafaya P. B. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications / P. B. Malafaya, G. A. Silva, R. L. Reis // Advanced Drug Delivery Reviews. - 2007. - V. 59. - P. 207-233.
5. Бойко, А.В. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных / А.В. Бойко, Л.И. Корытова, Н.Д. Олтаржевская. - М.: ИМК, 2013. - 194 с.
6. Жуковский, В.А. Научное обоснование и разработка технологии волоконистых хирургических материалов со специальными свойствами: дис. д-ра техн. наук: 05.17.06/ Жуковский Валерий Анатольевич. - СПб., 2013. - 288с.
7. Энциклопедический справочник. Современные лекарства / под ред. К. Людис. О. Гусарова. - М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2008. - 1024. с. 4.
8. Гафуров, Ю.М. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана / Ю.М. Гафуров, В.А. Рассказов // Материалы международной конференции. М.: ВНИРО, 2008. - С. 153-155.
9. Qin, Y.M. Advanced wound dressings / Y.M. Qin // J. of the Textile Institute. - 2001. - V. 92. - № 1. - P. 127-138.
10. Парамонов, Б.А. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана / Б.А. Парамонов, Л.Г. Карпухина, Д.Ю. Андреев и др. // Материалы 8 международной конференции. М.: ВНИРО, 2006. - С. 236-238.
11. Бокерия Л.А. Пленочные композиции на основе желатина, структурированные разными способами / Л.А. Бокерия, С.П. Новикова, О.Л. Бокерия, В.И. Костров и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2014. - № 4, Т.15. - С. 60-72.
12. Archana D. Chitosan-PVP-nano silver oxide wound dressing: In vitro and in vivo Evaluation / D. Archana Brijesh K. Singh, Joydeep Dutta, P.K. Dutta // Biological Macromolecules. - 2015. - vol. 73. - P. 49-57.

Одержано 04.04.2016 року.