

Popadiuk O.J.

*Dozent des Lehrstuhls für Allgemeine Chirurgie SHBE «Die nationale medizinische Universität Iwano-Frankiwsk»,
st. Wowtschynezka 198/12, Iwano-Frankiwsk, 76000, Ukraine, popadyukoleg@ukr.net*

Genyk S.M.

Dr. med., Professor des Lehrstuhls für Allgemeine Chirurgie, SHBE «Die nationale medizinische Universität Iwano-Frankiwsk» Ukraine

Melnyk D.A.

Dozent des Lehrstuhls für Chemie der Fakultät für Pharmazie, SHBE «Die nationale medizinische Universität Iwano-Frankiwsk», Ukraine

WUNDHEILENDE EIGENSCHAFTEN UND STABILITÄT DER NANOHALTIGEN BIODEGRADIERENDEN POLYMER MATERIALIEN IN VERSCHIEDENEN AUFBEWAHRUNGSZEITEN (EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG)

Abstract. Zusammenfassung: die Behandlung der Kranken mit eitrig-entzündlichen Erkrankungen bleibt weiterhin ein aktuelles ungelöstes Problem. Eine der modernen Methoden der lokalen Wundbehandlung unterschiedlicher Genese ist der Einsatz der Polymerwundüberzüge. Einen wichtigen Platz besitzen die Entwicklung, die Forschung und die Einführung eines solchen Mittels in die Klinik. Es wurden von uns Polymermaterialien in Form der biodegradierenden Polymerbasis «Biodep» und des gesättigten mit nanoskaligen Zinkoxid-Partikeln (ZnO) Folien «Biodep-nano» synthetisiert. Ziel: wundheilende Eigenschaften und die Stabilität der biodegradierenden Polymermaterialien in unterschiedlichen Fristen ihrer Aufbewahrung zu forschen. Forschungsmaterialien und Methoden: Es wurde die Forschung der dampfdurchlässigen Fähigkeit, Ausscheidungseigenschaften, des Schwellungsgrads im Labor «Des Zentrums für Bioelementologie» und des Lehrstuhls für Allgemeine Chirurgie von der SHBE «Die nationale medizinische Universität Iwano-Frankiwsk» durchgeführt, wundheilende Eigenschaften im Experiment in vivo wurden in der klinisch-biologischen Abteilung (Vivarium) von der SHBE «Die nationale medizinische Universität Iwano-Frankiwsk» untersucht. Die Forschung wurde an 24 Meerschweinchen mit dem Gewicht von 300-400 g (die Art *Cavia porcellus*) getestet. Ergebnisse: die Untersuchung der Stabilität zeigte eine allmähliche Verringerung der dampfdurchlässigen Fähigkeit als Basisfolie und Folie vom gesättigten nanoskaligen Zinkoxid bis zu 6%, der Schwellungsgrad der Folie verringert auf 6,5%, die Ausscheidungsfähigkeit zeigte auch die Tendenz zu einem leichten Senkung der Indikatoren. Die Untersuchung der Suffizienz der Schnittwunde zeigte eine leichte Senkung der Materialwirkung auf Narbe, was praktisch keinen Einfluss auf seine Bildung und Reißfestigkeit hatte. Schlussfolgerungen: Die Polymermaterialien haben gute wundheilende Eigenschaften und gute Stabilität unabhängig von der Aufbewahrungsfrist. Die Polymermaterialien sind eine vielversprechende Richtung der Wundchirurgie und erfordern weitere Forschung.

Stichworte: Wunden, Behandlung, Folien, Stabilität

Die Einführung. Das Problem der Behandlung der Patienten mit eitrig-entzündlichen Erkrankungen bleibt weiterhin aktuell. Die Prävalenz der chirurgischen Infektion, neue Stämme von Mikroorganismen und deren Resistenz gegen Antibiotika-Therapie, die ungünstigen Ergebnisse der Behandlung von eitrig Wunden, die mit langen Heilzeiten verbundenen und septischen Komplikationen diktieren die Notwendigkeit, neue Methoden und

Materialien der chirurgischen Wundbehandlung zu suchen [1].

In der postoperativen Periode ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für Verlaufsversorgung des Wundprozesses ohne Komplikationen die Vorbeugung der Sekundärinfizierung der Wunden und die Schaffung der günstigen Bedingungen für die Epithelisierung. Eine wichtige Rolle dabei spielen die Verbände [2, 3].

In einer Reihe mit bereits bekannten Verbandsmitteln ist eine der modernen Methoden der lokalen Wundbehandlung verschiedener Genese die Verwendung der polymeren Wundüberzüge, die einen Einfluss in den verschiedenen Phasen des Wundprozesses haben [4, 5, 6].

Solche Materialien müssen bioverträglich, nicht toxisch sein und allmählich mit der Ausscheidungsmöglichkeit des Arzneimittels degradieren [7].

Einen wichtigen Platz besitzen die Entwicklung, die Forschung und die Einführung eines solchen Mittels in die Klinik. Die wichtigste Aufgabe der Entwicklung des neuen fertigen Arzneimittels ist die Forschung seiner Stabilität während der Aufbewahrung, wobei die Eignung des Arzneimittels durch organleptische und physisch-chemische Parameter, mikrobiologische Stabilität und spezifische pharmakologische Aktivität gesteuert wird [8].

Es wurden von uns die Polymermaterialien in Form der biodegradierenden Polymerbasis «Biodep» [9] und der gesättigten mit nanoskaligen Zinkoxid-Partikeln (ZnO) Folie «Biodep-nano» synthetisiert [10].

Das Ziel: wundheilende Eigenschaften und die Stabilität der biodegradierenden Polymermaterialien in unterschiedlichen Fristen ihrer Aufbewahrung zu forschen.

Die Materialien und Methoden: in der Forschung wurden von uns entwickelten biodegradierenden Polymermaterialien in Form der Folien verwendet: 1. biodegradierende Polymerbasis «Biodep»; 2. Biodegradierende Polymerfolie "Biodep-nano". Die Folien wurden unter aseptischen Bedingungen hergestellt und nach der Sterilisation mit UV-Licht innerhalb von 24 Monaten in einem verschlossenen Plastikbeutel luftdicht bei Raumtemperatur und Normaldruck aufbewahrt. Die Forschungen wurden in einer Laufzeit von 12 und 24 Monate entsprechend durchgeführt.

Experimentelle Untersuchung in vivo wurde in der klinisch-biologischen Abteilung (Vivarium) der SHBE « Die nationale medizinische Universität Iwano-Frankiwsk» an 24 Meerschweinchen mit einem Gewicht von 300-400 g (Art *Cavia porcellus*). Die Tiere wurden gehalten und aus dem Experiment gemäß der sanitär-hygienischen

Normen (wissenschaftlich-praktische Empfehlungen zu der Haltung der Labortieren und die Arbeit mit ihnen, 2002), der Anforderungen der «Allgemeinen ethischen Prinzipien der Tierversuchen» erlassen vom I. Nationalkongress für Bioethik (20.09.2004, Kiew, Ukraine), genehmigt mit den «Regeln für die Ausführung der Arbeiten der Verwendung der Versuchstiere», bestätigt mit dem Befehl des Ministeriums für Gesundheitswesen der Ukraine und des Gesetzes der Ukraine «Über den Tierschutz gegen Misshandlung» (Nr. 1759-VI vom 15.12.2009) und den Regeln der Europäischen Konvention über den Schutz der Wirbeltieren (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe. — Strasburg, 1986) beseitigt [11]. Unter Vollnarkose wurde das Operationsfeld vorbereitet und eine Schnittwunde im interskapulären Bereich gemacht, eine Polymerfolie in die Wunde in der Größe von 3 mm zu 20 mm gelegt und in den bestimmten Forschungsfristen (3, 7, 12 Tag) die Einschätzung des Aussehens der Wunde und ihrer Heilung durch die Untersuchung der Angemessenheit der Narbe auf die von uns entwickelten Wundtensiometer durchgeführt [12].

Die Stabilität der Polymermaterialien wurde im Labor «Des Zentrums für Bioelementologie» und des Lehrstuhls für Allgemeine Chirurgie von der SHBE «Die nationale medizinische Universität Iwano-Frankiwsk» geforscht.

Von uns wurde die Untersuchung der Veränderungen des Schwellungsgrades, der durchlässigen und ausscheidenden Eigenschaften der Proben von Polymermaterialien durchgeführt, jede Untersuchung wurde dreimal gemacht.

Für die Untersuchung des Schwellungsgrades wurden dir vorher gewogenen Proben in einem Glas mit Wasser platziert, die in bestimmten Zeitfristen herausgenommen wurden, das Wasser wurde mit Filterpapier abgetrocknet und wurden wiederholte Wägungen des Gewichts mit Wagen AXIS AD200 mit einer Genauigkeit von 0,001 G) in 1 Stunde und 12 Stunden durchgeführt [13].

Die durchlässige Fähigkeit wurde mit der Platzierung der Folienproben auf den Kolben mit destilliertem Wasser und weiterer Wägung des Kolbens in 1 Stunde und 24 Stunden geforscht [14].

Die Ausscheidungseigenschaften wurden

mittels kolometrischen Testsystems auf Zink Aquaquant® mit einer Empfindlichkeit von 0,1-5 mg/l der Firma MerckKGaA (Deutschland) geforscht [15].

Alle Untersuchungen wurden dreimal mit der Bestimmung der Mittelwerte und der statistischen Bearbeitung der Daten mit der Eintragung der Ergebnisse in die entsprechenden Tabellen durchgeführt. Es wurde die parametrische beschreibende Statistik angewendet und wurden die Lizenzpaketen der statistischen Analyse Microsoft Excel[16] benutzt.

Die Einschätzung der Forschungsergebnisse der dampfdurchlässigen, ausscheidenden Fähigkeit und des Schwellungsgrades wurde durch die Berechnung der Verhältnisse der erhaltenen Mittelwerten der durchgeführten Untersuchungen in 12 und 24 Monate zu den erhaltenen Werten der durchgeführten Untersuchungen, die gleich nach der Herstellung der Proben von Polymermaterialien erhalten wurden, nach der folgenden Formel durchgeführt:

$$a = \frac{a_2 - a_1}{a_1} \cdot 100\%$$

wo, α – Forschungsgrad;

α_2 –die Werte der Untersuchungen, die in verschiedenen Aufbewahrungszeiten erhalten wurden;

α_1 – die Werte der Untersuchungen, die gleich nach der Herstellung erhalten wurden.

Ergebnisse. Bereitgestellte Muster haben im Laufe der Untersuchung ihre Farbe und organoleptischen Eigenschaften nicht verändert. Flexibilität und Elastizität bleiben unverändert. Die Untersuchung von dampfdurchlässigen Eigenschaften hat eine leichte Verringerung der Wasserdampfdurchlässigkeit der Polymerfolien gezeigt, um 1,8% pro eine Stunde bei Raumtemperatur im Laufe von 12 Monaten und um 4,7% im Laufe von 24 Monaten und in einer anderen Untersuchung beträgt diese Verringerung schon 24 Stunden später etwa 2% in 12 Monaten und 4,1% in 24 Monaten. Die Untersuchungsergebnisse bei der Temperatur 37°C zeigten auch eine Tendenz zur Verringerung der Wasserdampfdurchlässigkeit maximal bis 6,5%. Die erhobenen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Verringerung der Dampfdurchlässigkeit von Polymermaterialien in 12 und 24 Monaten.

Muster	12 Monate		24 Monate	
	1 Std.	24 Std.	1 Std.	24 Std.
Basisstoff	1,87%	1,9%	4,7%	5,2
Basisstoff +ZnO5%	2%	1,95%	4,1%	5,8%
Basisstoff bei 37°C	2,1%	2,5%	5,1%	5,4%
Basisstoff +ZnO 5% bei 37°C	2,4%	2,9%	5.7%	6,5%

Eine weitere Untersuchung von Polymerfolien zeigte Tendenz zur Verringerung ihres Quellwerts um 6,2% in 24 Monaten im Laufe erster Untersuchungsstunde und um 7,3% in 24 Untersuchungsstunden. Die Folie, die mit nanoskaligem Zinkoxid gesättigt wurde, zeigte ebenfalls eine Verringerung der *Quelleigenschaften* um 6,9% in 24 Monaten während der ersten Untersuchungsstunde und dementsprechend um 7,7% in 24 Untersuchungsstunden (Tabelle 2).

Die Forschung der Ausscheidungsfähigkeit zeigte ebenfalls eine Tendenz zur Verminderung in 12 Monaten und 24 Monaten dementsprechend, aber schon in 48 Stunden war die Abscheidung von ZnO fast gleichwertig im

Verringerung des Quellwerts

	Zeitspanne, Monat	Verminderung des Quellwerts, %	
		in 1 Std.	in 24 Std.
Basisstoff	12	5,3%	6,3%
	24	6,2%	7,3%
Basisstoff + Zink 5%	12	5,7%	5,9%
	24	6,9%	7,7%

Tabelle 2

Vergleich zu Primäresultaten gleich nach der Herstellung (Tbl. 3).

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten auch Tendenz zu einer geringen Verringerung von der Wirkung der Folien innerhalb von 6%. So

Tabelle 3.

Die Ausscheidungsfähigkeit von Polymerfolie mit 5% nanoskaligem Zinkoxid (ZnO).

Aufbewahrungszeit, Monate	Verringerung der Ausscheidung Zn ²⁺ , %		
	1 Std.	24 Std.	48 Std.
12	4,8%	5,4%	1,3%
24	5,7%	5,1%	1,8%

zeigten die durchgeführten Untersuchungen in 12 Monaten eine Verkleinerung der Narbe nach einer Schnittwunde bei der Anwendung des Basispolymerfolien am dritten Forschungstag um 4,6%, am siebten Tag um 5,8,0% und am zwölften Tag um 4% im Vergleich zu ähnlichen Forschungen gleich nach der Herstellung der Folie. Ähnlich waren die Ergebnisse in 24 Monaten. So ergeben Folien mit nanoskaligen Zinkoxid-Partikeln unwesentlich bessere Ergebnisse in 12 und 24 Monaten: am dritten Tag betrug die Verringerung 4,3%, am siebten Tag - 6,2%, am zwölften Tag - 2.4 %.

Diskussion: die von uns ausgewählte und durchgeführte experimentelle Tierforschung wurde heute sehr häufig eingesetzt und erlaubt uns, das untersuchte Objekt objektiv zu bewerten [17].

Die von uns erzielte Ergebnisse bestätigen große Bedeutung und Potenzial der von uns entwickelter moderner bioabbaubarer Systeme mit der möglichen berechneten Dosis von Arzneimitteln an dem *Verletzungsbereich* bei der Wundbehandlung, was eigentlich auch weltweit bekannte wissenschaftliche Studien beweisen [18].

Es muss darauf hingewiesen werden, dass das Vorhandensein von aktiven Elementen in den Folien, in dem Fall von Nanopartikeln des Zinkoxids, keinen wesentlichen Einfluss auf die Größe der Verringerung der *Wasserdampfdurchlässigkeit* und anderer Eigenschaften der Folien hatte.

Schlussfolgerungen 1. Die von uns untersuchten bioabbaubaren Polymerfolien verlieren ihre wundheilenden Eigenschaften während langer Aufbewahrungszeit nicht.

2. Während der Aufbewahrungszeit verlieren Polymermaterialien etwas an Stabilität, was wiederum ihre Eigenschaften nicht beeinflusst.

3. Bioabbaubare Polymerfolien benötigen

weitere experimentelle Untersuchungen.

Perspektiven für weitere Forschung:

Die Untersuchungen von neuen chirurgischen Folien zum Zweck der Behandlung von Wunden unterschiedlicher Herkunft und Vorbeugung der Wundkomplikationen ist eine vielversprechende Richtung in der *chirurgischen* Wundversorgung. Die von uns entwickelten bioabbaubaren Polymermaterialien sind flexibel, so dass sie an verschiedene anatomische Strukturen und Wunden gelegt werden können, haben gute dampfdurchlässige Eigenschaften, dies gewährleistet ziemlich feuchte Umgebung in der Wunde, haben die Fähigkeit, den Wirkstoff abzuscheiden und allmählich zu verfallen, besitzen stabile Eigenschaften zu unterschiedlichen Aufbewahrungszeiten, was in der Gesamtheit ihre hohe Wirksamkeit bei der Wundbehandlung beweist. Die durchgeführte Forschung der Stabilität und wundheilenden Eigenschaften von entwickelten Polymermaterialien lässt sich sicher über ihre Qualität, Relevanz und Zukunftsaussichten der weiteren experimentellen Forschungen sowie bei der Wundbehandlung und als auch bei der Vorbeugung von Komplikationen behaupten.

Literatur:

1. Veligotsky NN, Bugakov IE. Modern methods in treatment of patients with purulent vulneric processes. Ukrainian Journal of Surgery. 2009;1:22-3.
2. Reshetov IV, Judanova TN, Matorin OV. Plenochnye pokrytija, soderzhashhee hlorgeksidin i lizocimdljalechenijaran. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2004;7(38):41-3.
3. Boateng SJ, Matthews HK, Stevens NEH, Eccleston MG. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. Journal of Pharmaceutical sciences. August 2008;8(97):2892-923. DOI 10.1002/jps.21210.
4. Laube S. Skin infections and ageing. Ageing Res. Rev. 2004;3:69-89.
5. Privol'nev VV, Karakulina EV. Basic principles of local treatment of wounds and wound infection. CMAC. 2011;3(13):214-22.
6. Pereira GG, Guterres SS, Balducci AG. Research Article Polymeric Films Loaded with Vitamin E and Aloe vera for Topical Application in the Treatment of Burn Wounds. Bio Med Research International. 2014; Article ID 641590: 9 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/641590>

7. Okoye EI, Okolie TA. Development and invitro characterization of ciprofloxacin loaded polymeric films for wound dressing. *Int J Health Allied Sci* 2015;4:234-42.

8. Herbina NA. Study of stability and definitions of expiration date for suppository «diafenat». *Farmaceutichnij chasopis*. 2016;1:46-9.

9. Popadyuk OY, Mel'nyk MV, Mel'nyk DO. Biodegradujucha polimerna osnova «Biodep». Patent na korisnu model' [Biodegradable polymer base "Biodep". Patent for utility model].UA 112145. 2016. Bul. № 23.

10. Nychytaylo MY, Popadyuk OY, Genyk SM, Mel'nyk DO, Mel'nyk MV. Biodehraduyucha polimerna plivka "biodep-nano" Patent nakorysnu model' [Biodegradable polymer film "biodep-nano" Patent for utility model] UA 110594. 2016. Bul. №19.

11. Popadyuk OY. Pathomorphological Features of Restoring Damaged Soft Tissue Using Bio-Soluble Polymer Film in the Experiment. *Ukrainian Journal of surgery*. 2013;4(23):67-72.

12. Popadyuk OYa. Mechanical woundtensiometer – MR1. Patent application for utility model.U 2017 08685 from 28.08.2017.

13. Mel'nik MV, Popadyuk OJa, Genyk SM, Mel'nik DO. Investigation of the influence of the

ratio of components of medicinal filmstotheirability to swell [Electronicresource]. *Farmatsevychnyi zhurnal*.2011;6:66-67.

14. Popadyuk OY, Genyk SM, Melnyk MV, Pizhuk AV. Moisture retaining and vapor-permeable characterisrics of wound healing nano containing biodegradable polymers. *Buk Med Herald*. 2016;4(20):147-51

15. Popadyuk OYa, Melnyk MV. Experimental study of releasing nano zinc oxide from wound healing biodegradable polymer film "Biodep-Nano". *Archive of Clinical Medicine*. 2016;1(22):63-5.

16. Popadyuk OY. Assessment of degradable and mechanical properties of nano-containing wound healing polymer materials. *Novosti hirurgii*. 2017;5(25):454-9.

17. Nikitjuk IE, Kubasov VA., Petrash VV, Afonichev KA. Experimental application of early coatings with properties of photoniccrystals for reconstruction of deep skin cover defects. *Pediatric traumatology, orthopaedics and reconstructive surgery*.2016;3(4):63-70.

18. Hurler J, Škalko-Basnet N. Potentials of chitosan-based delivery systems in wound therapy: Bioadhesion study. *J Funct Biomater*. 2012;(3)37-48