



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121442** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C08K 9/00
B82Y 30/00
C08K 3/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2019 01627</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.02.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2020</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.07.2019, Бюл.№ 13</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2020, Бюл.№ 10</p>	<p>(72) Винахідник(и): Сирова Ганна Олегівна (UA), Мішина Марина Митрофанівна (UA), Авраменко Вячеслав Леонідович (UA), Макаров Володимир Олександрович (UA), Лапшин Вячеслав Васильович (UA), Мішуров Дмитро Олексійович (UA), Гаркавий Денис Юрійович (UA), Гопта Олена Валеріївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p> <p>(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2631567 C1, 25.09.2017 CN 101824177 A, 08.09.2010 CN 105400041 A, 16.03.2016 RU 2644907 C1, 14.02.2018</p>
---	--

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНО СТІЙКОГО ПОЛІЕТИЛЕНУ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме до медичної хімії, технології пластичних мас, і може бути використаний в медицині, авіаційній, суднобудівній, автомобільній галузях, побутовій, будівельній, військовій техніці для надання виробам з полімерних матеріалів стійких антимікробних (біоцидних) властивостей, причому спосіб включає змішування поліетилену з наночастками срібла, а попередньо поліетилен обробляють 1 % вазелінового масла від маси поліетилену, суміш змішують протягом 30-50 хв. при кімнатній температурі, після чого в склад суміші вводять срібло у вигляді наночасток у кількості 1 % від маси одержаної суміші і одержану суміш змішують ще 30-60 хв. при кімнатній температурі, після чого одержану суміш гранулюють екструзією при температурі 160-190 °С.

UA 121442 C2

Винахід належить до медицини, а саме до медичної хімії, технології пластичних мас, і може бути використаний в медицині, авіаційній, суднобудівній, автомобільній галузях, побутовій, будівельній, військовій техніці для надання виробам з полімерних матеріалів стійких антимікробних (біоцидних) властивостей.

5 Надійність полімерних виробів медичного і технічного призначення визначається їх стійкістю до дії зовнішнього середовища, складовою якого є мікроорганізми (гриби, бактерії, дріжджі) та ін.

Дія на об'єкти медичного і технічного призначення мікроорганізмів- деструкторів (біофактори, біодеструктори) спричиняє їх ушкодження (біоушкодження, мікробіологічні ушкодження), зміну структурних, функціональних характеристик, майже до руйнування.

10 Мікробіологічні ушкодження полімерних матеріалів виникають в умовах експлуатації і приводять: в медицині - до токсичної дії медичних виробів; у техніці - до відмов, несправностей окремих агрегатів і систем літаків, кораблів, автомобільної, будівельної, військової техніки та ін.

15 Мікробіологічна пошкодженість виробів з поліетилену має однакові ознаки незалежно від галузі експлуатації - обростає пліснявою, стає шорсткою, покривається мозаїчно-коричневими плямами.

Використання біоцидів у складі пластиків може переслідувати не тільки технічні, а і санітарно-гігієнічні цілі. В медичних установах позитивно зарекомендували себе полімерні ручки, сидіння унітазів, деталі медичного обладнання, антисептичні підстільки. Вироби, які мають антисептичні властивості і зберігають їх тривалий час, запобігають поширенню інфекцій в лікарняних закладах.

20 Враховуючи вище наведене, актуальною задачею промисловості пластичних мас є надання матеріалам і виробам з них антимікробних (біоцидних) властивостей.

Відомі способи надання мікробіологічної стійкості полімерним матеріалам шляхом введення до їх складу компонентів з антимікробними властивостями - саліциланіліду, 8-оксихіноліну міді, 2-окси-дифенілнітрофенолу, тетрахлорфеноляту натрію, трилану (4, 5 циклогексиламід), миш'як- і оловомісних сполук [Биоповреждения и защита синтетических полимерных материалов / Е.Л.Пехташева, А.Н.Неверов, Г.Е.Замков и др. // Вестник КТУ, Казань. - 2012. - Том 15, № 10. - С. 166-173].

30 Вказаний спосіб дає можливість надати антимікробні властивості синтетичним полімерам, але багато з зазначених компонентів є токсичними, а також не забезпечують тривалої антимікробної дії.

Відомий спосіб одержання полімер композитного складу, що вміщує стабілізовані нетоксичним полімером наночастки міді [Патент 2646465, RU, МПК А61К 33/34, А61Р 31/10, В82В 3/00, В82У 30/00. Способ получения полимер-композитного состава, содержащего наночастицы меди и полимер-композитный состав, полученный этим способом / М.П. Кутырева, О.И. Медведева, Н.А. Улахович, А.Р. Гатаулина - № 2016121974; заявл. 02.06.2016; опубл. 05.03.2018, Бюл. № 7].

40 Цей спосіб також забезпечує надання антимікробних властивостей полімерам, але має багато обмежень: діаметр часток не більш 30 нм, форма часток - сферична або близька до сферичної, фазовий стан - колоїдний розчин. Спосіб характеризується складним апаратурним оформленням, потребує в технології наявності інертних газів, складність і тривалість синтезу і труднодоступність речовин, що використовуються.

45 Також відомий спосіб, який включає введення у склад кополімеру гуанідинвісних добавок, які синтезовані з використанням четвертинних амонієвих солей діалільного ряду [Структура гаунидинсодержащих со(полимеров) и их биоцидные и токсические свойства / Ю.А.Малкандуев, С.Ю.Хаширова, А.И.Сербашева и др. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. - 2012. - № 2. - С. 87-91].

50 Цей спосіб забезпечує біоцидну дію відносно до граммпозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (Staureus), (E.coli), але має недоліки: складний синтез, токсичність компонентів і змивається водою з поверхні виробів, тому має низьку надійність

Відомий також спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену, який включає обробку зверхвисокомолекулярного поліетилену розчином наносрібла в органічному розчиннику (етиленгліколь); з наступним виділенням продукту з розчину; утворенням колоїдного розчину всередині матриці зверхвисокомолекулярного поліетилену шляхом проведення наступних операцій: введенням порошку зверхвисокомолекулярного поліетилену в С₁-С₂ алкогольний розчин срібних солей жирних кислот, що мають загальну формулу C_nH_{2n-1}O₂Ag, де n=12, 14, 16, 18 і концентрацію 10⁻³ моль/л. Після цього продукт виділяють фільтрацією, промивають водою і сушать при 105-200 °С. Як солі застосовують срібні солі пальмітинової, лауринової, стеаринової і меристинової кислот, за рахунок чого наночастки срібла розподіляються по всій поверхні

[Патент 2644907, RU, МПК C08K9/04, B82Y5 30/60. Способ получения сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМП), импрегнированного наночастицами серебра / Блохина Л.И., Богдановская М.В., Глушко В.Н... - Заявка № 2016143629; заявл. 08.11.2016; опубл. 14.02.2018, Бюл. № 5].

5 Цей спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

Способу-аналогу притаманні такі суттєві недоліки: громіздкість, яка обумовлена потребою великої кількості технологічних операцій і хімічних реактивів, що ускладнює процес; наночастки срібла розподіляються тільки на поверхні матеріалу і не можуть проникнути в його об'єм, що знижує антимікробну дію такого поліетилену.

В основу винаходу поставлено задачу спрощення технологічного процесу одержання поліетилену з антимікробними властивостями і забезпечення розподілу наночасток срібла у всьому об'ємі матеріалу.

15 Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі одержання поліетилену з антимікробними властивостями, який включає змішування поліетилену з наночастками срібла, згідно з винаходом, поліетилен попередньо обробляють 1 % вазелінового масла від маси поліетилену, суміш змішують протягом 30-50 хв. при кімнатній температурі, після чого в склад суміші вводять срібло у вигляді наночасток у кількості 1 % від маси одержаної суміші і одержану суміш змішують ще 30-60 хв. при кімнатній температурі, після чого одержану суміш гранулюють екструзією при температурі 160-190 °С.

Технічний ефект винаходу, а саме спрощення технологічного процесу одержання поліетилену з антимікробними властивостями і забезпечення розподілу наночасток срібла у всьому об'ємі матеріалу, обумовлений синергізмом заходів, які заявляються.

25 Принциповою відмінною даного винаходу є те, що поліетилен попередньо обробляють незначною кількістю вазелінового масла. Поліетилен і вазелінове масло мають високу термодинамічну спорідненість, завдяки чому на поверхні гранул або порошку поліетилену утворюється тонка плівка, яка притягує до себе наночастки срібла, які рівномірно розподіляються по всій поверхні поліетилену, після чого суміш гранулюють. При грануляції відбувається інтенсивне змішування поліетилену з наночастками срібла, завдяки чому наночастки срібла рівномірно розподіляються у розтопі по всьому об'єму поліетилену, що забезпечує стійку антимікробну дію.

3 Іншого боку, змішані з розтопом наночастки срібла забезпечують стабільність досягнутої антимікробної дії протягом всього терміну експлуатації, оскільки з об'єму виробів виключається міграція наночасток срібла.

Таким чином, попередня обробка гранул або порошку поліетилену вазеліновим маслом забезпечує рівномірне розподілення наночасток срібла в розтопі полімеру у всьому об'ємі матеріалу, забезпечуючи стійку антимікробну дію поліетилену.

40 При використанні запропонованого способу значно зменшується чисельність технологічних операцій виготовлення поліетилену з антимікробною дією, а також зменшується кількість хімічних реагентів.

Спосіб виконують наступним чином: Поліетилен попередньо обробляють 1 % вазелінового масла від маси поліетилену. Суміш змішують протягом 30-50 хв. при кімнатній температурі. Після цього в склад суміші вводять срібло у вигляді наночасток у кількості 1 % від маси одержаної суміші. Одержану суміш змішують ще 30-60 хв. при кімнатній температурі. Після чого одержану суміш гранулюють екструзією при температурі 160-190 °С.

Ефективність способу, що заявляється, доведена експериментально

50 Для одержання зразків для досліджень змішували гранули поліетилену високого тиску марки, яка допущена для застосування в медицині, з наночастками срібла. Процес змішування гранул з наночастками срібла здійснювали згідно способу, що заявляється. Для змішування використовували змішувач типу "П'яна бочка".

З підготовленої таким чином суміші гранул поліетилену з вазеліновим маслом і наночастками срібла виготовляли стренги, розмір яких аналогічний розміру урологічного катетеру.

55 Стренги виготовляли на автоматичній установці "ИИРТ-АМ-1" при температурі 190 °С і навантаженні 2,16 кг (стандартні умови для поліетилену високого тиску).

Після одержання стренг, їх охолоджували на відкритому повітрі, пакували в поліетиленові пакети і передавали на мікробіологічні випробування.

60 В роботі використовували поліетилен високого тиску марки 18103-020, який допущений для застосування в медицині.

Вазелінове масло медичного призначення: ДЗБ Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". -1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство "Науково- експертний фармакопейний центр", 2008. - 620 с ISBN 966-96478-1-9 (ст. "Вазелінове масло" с. 382) або ГОСТ чи ТУ № 3164.

5 Отримані дані порівнювали з даними мікробіологічної стійкості поліетилену, одержаному за способом-аналогом, при якому наночастки срібла змиваються з поверхні поліетилену і він витрачає антимікробну дію.

Визначення антибактеріального ефекту наночасток срібла (Ag) - катетера (фіг. 1) на референс-штами дискодифузійним методом показало, що чутливість мікроорганізмів змінюється залежно від довжини зразка: найбільші значення зони пригнічення росту спостерігались у *Staphylococcus aureus* (фіг. 2) та *Streptococcus pyogenes* при довжині зразка від 1 до 6 мм складають: *Staphylococcus aureus*-19,7±0,23-22,7±0,24 мм, а *Streptococcus pyogenes* 18,7±0,29-22,5±0,25 мм. При довжині зразка 5-6 мм - зона затримки росту мікроорганізмів та бактеріолізу усіх дослідних мікроорганізмів складала від 17,5±0,9 мм (*Escherichia coli*, фіг. 3) до 22,7 мм (*Streptococcus pyogenes*).

15 При визначенні чутливості референс-штамів до наночасток Ag - катетера методом серійних розведень було встановлено, що дослідні штами у кількості 10^4 - 10^6 КУО/мл були чутливі до дії наночасток Ag, але при концентрації 10^8 КУО/мл та більше усі штами виявились стійкими до зразків різної довжини. На фіг. 4 зображений антибактеріальний ефект наночастинок Ag-катетер на *Staphylococcus aureus*, на фіг. 5 - антибактеріальний ефект наночастинок Ag-катетер на *Pseudomonas aeruginosa*.

20 При визначенні дії наночасток Ag на здатність тест-штамів мікроорганізмів до формування біоплівки та на добові біоплівки використовували якісний та кількісний методи оцінки. Для отримання біоплівки на склі (якісний метод) використовували стерильні полімерні чашки Петрі, діаметром 40 мм. У кожену чашку поміщали по 4 мл бульйону Мюллера-Хінтона і вносили добову культуру тест-штамів мікроорганізмів. Інкубували протягом 24 годин при + 37 °С (рН = 7,2-7,4). Після інкубації поживне середовище зливали, двічі ополіскували поверхню чашок розчином Хенкса (по 2 мл), фіксували 10 % розчином формаліну, висушували, забарвлювали 1 % розчином кристалвіолета і промивали дистильованою водою.

25 Мікроскопія препаратів проводилась за допомогою мікроскопа Granum з масляною імерсією (фіг. 6). Цифрові зображення бактерій і їх біоплівки отримували за допомогою відеокамери (відеоокуляра) TopCam 3.1 MP і зберігали в форматі jpeg.

30 Аналізуючи отримані результати щодо дії наночасток срібла на здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів встановлено, що здатність до формування біоплівки знижується у 3,5 разу у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 5,5 разу у штамів *Klebsiella pneumoniae* (фіг. 1), у 3,8 разу у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 3,3 разу у штамів *Staphylococcus aureus*, у 3,8 разу у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 3,4 разу у штамів *Candida albicans* (фіг. 8) порівняно з контрольними значеннями без впливу наночасток срібла (фіг. 9).

40 Оцінюючи результати, які були отримані після визначення дії наночасток срібла на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів, було встановлено дезорганізацію біоплівки дослідних штамів мікроорганізмів (фіг. 10), порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показника щільності: у 1,4 разу у штамів *Escherichia coli* та *Streptococcus pyogenes*, у 1,5 разу у штамів *Pseudomonas aeruginosa* та у штамів *Staphylococcus aureus*, у 1,6 разу у штамів *Klebsiella pneumoniae* та *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночасток срібла (фіг. 11).

45 Визначено концентраційні закономірності інгібуючої дії наночасток срібла на планктонні форми існування мікроорганізмів і формування біоплівки. Показано, що наночастки срібла викликають руйнування (дезорганізацію, деградацію) добових біоплівки і загибель клітин в них.

50 З наведених прикладів видно, що запропонований спосіб має значні переваги перед способом-аналогом, а саме необхідна мікробіологічна стійкість поліетилену досягається за нетривалий час, не передбачає використання токсичних речовин і має значне спрощення технологічного процесу за рахунок виключення багатьох його стадій.

55 Техніко-економічними перевагами запропонованого способу у порівнянні з відомими є: можливість одержання мікробіологічно активного поліетилену, який вміщує антимікробний агент у всьому об'ємі виробу;

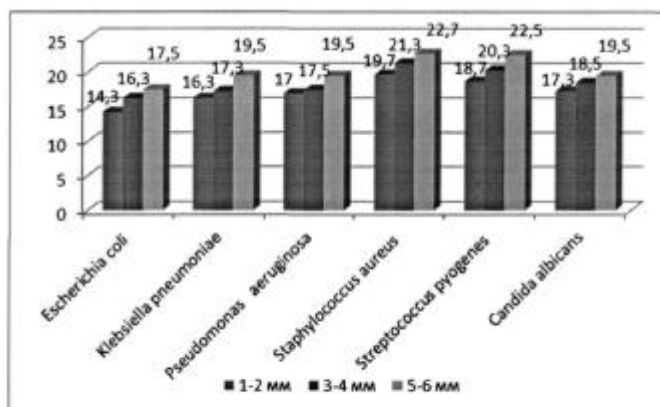
значне спрощення технологічного процесу одержання мікробіологічно стійкого поліетилену; скорочення часу одержання мікробіологічно стійкого поліетилену; відсутність в технологічному процесі шкідливих речовин (розчинників та ін.).

60

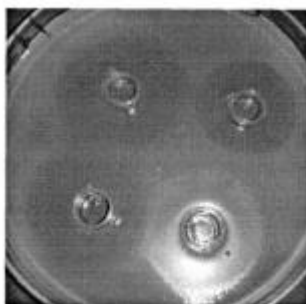
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 Спосіб одержання поліетилену з антимікробними властивостями, який включає змішування поліетилену з наночастками срібла, який **відрізняється** тим, що поліетилен попередньо обробляють 1 % вазелінового масла від маси поліетилену, суміш змішують протягом 30-50 хв. при кімнатній температурі, після чого в склад суміші вводять срібло у вигляді наночасток у кількості 1 % від маси одержаної суміші і одержану суміш змішують ще 30-60 хв. при кімнатній температурі, після чого одержану суміш гранулюють екструзією при 160-190 °С.

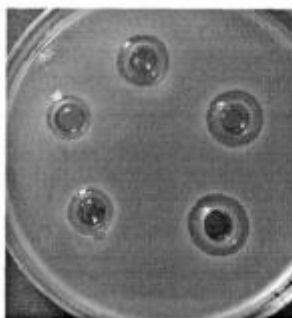
10



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

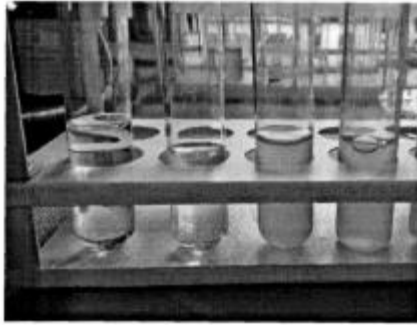


Fig. 4

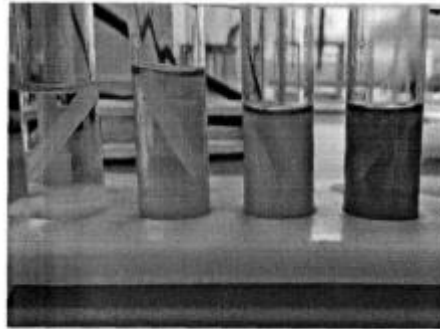


Fig. 5

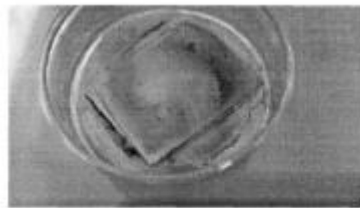


Fig. 6

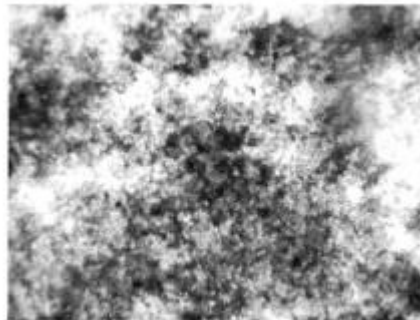
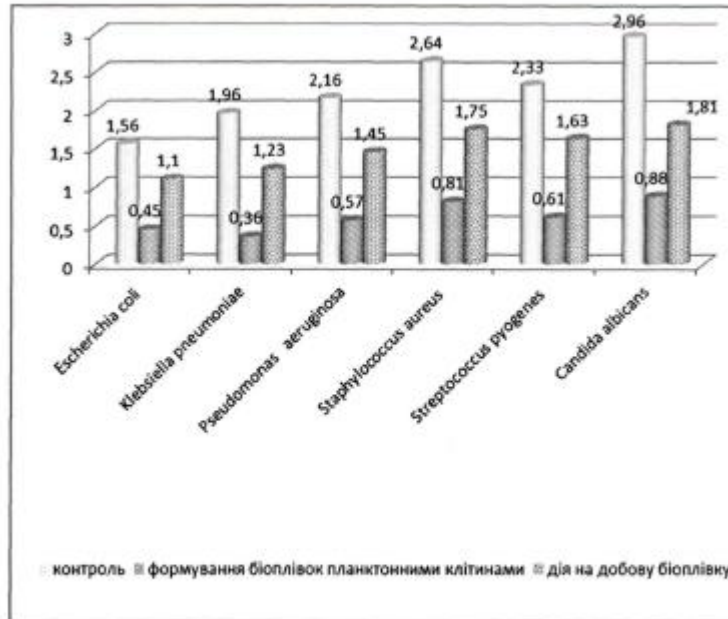
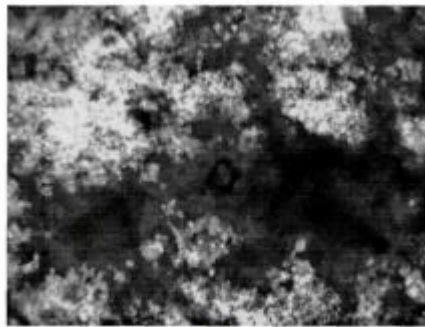


Fig. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Fig. 11

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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