



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60448 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
D01F 1/00  
D01F 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ БАКТЕРИЦИДНИХ ПОЛІМЕРНИХ МОНОНИТОК

1

(21) u201012188

(22) 15.10.2010

(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) РЕЗАНОВА НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА, МЕЛЬНИК ІРИНА АНАТОЛІЇВНА, ЦЕБРЕНКО МАРІЯ ВАСИЛІВНА, ВІЛЬЦАНЮК ОЛЕКСАНДР АФАНАСІЄВИЧ, ХУТОРЯНСЬКИЙ МИХАЙЛО ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ЛУТКОВСЬКИЙ РУСЛАН АНАТОЛІЄВИЧ

(73) КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

2

(57) 1. Спосіб отримання бактерицидних полімерних монониток, при якому отримують розплав полімеру, вводять добавку, формують мононитки та здійснюють їх термоорієнтаційне витягування, який **відрізняється** тим, що як добавку використовують полігексаметиленгуанідинхлорид або полігексаметиленгуанідинфосфат, при цьому добавку вводять на стадії формування монониток.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як полімер використовують поліпропілен, а добавку вводять в кількості 0,5-3,0 мас. %.

Корисна модель належить до технології хімічних волокон та забезпечує одержання полімерних монониток з інкорпорованими антимікробними та антимікотичними властивостями, які можуть бути використані для виробництва хірургічних шовних матеріалів та як основа для виготовлення сітчастих імплантатів, що застосовуються після хірургічних операцій на органах і тканинах з метою профілактики післяопераційних гнійних ускладнень і створення оптимальних умов для заживлення ран.

Відомий спосіб одержання біологічно активних хірургічних ниток [патент РФ №1776100, МКП D01F6/46, D01F11/04, D06M16/00, D01M101/20, A61L17/00, 1995р.], який полягає у формуванні ниток із розплаву суміші (90÷85) мас. % поліпропілену (ПП) і (10÷15) мас. % полістиролу (ПС), модифікації ниток шляхом сульфуровання полістиролу хлорсульфоновою кислотою у середовищі чотирихлористого вуглецю та насиченні отриманих ниток антибіотиками (синтомицин або тетрациклін) і ферментами (трипсин або пепсин) з водних розчинів. Модифіковані нитки характеризуються підвищеною іонообмінною здатністю, яка забезпечує запропонованим хірургічним матеріалам сорбцію необхідної кількості антибіотиків і ферментів та пролонговану антимікробну дію. Недоліком цього способу є складність та багатостадійність процесу отримання ниток, а також використання значної кількості хімічних реагентів. Крім того, операція сульфуровання проводиться в середовищі чотирихлористого вуглецю, який є розчинником полісти-

ролу, що призводить до зниження механічних властивостей готових хірургічних ниток.

Відомий також спосіб отримання бактерицидних полімерних монониток, описаний в патенті України №27411, Композиційна полімерна нитка з наночастинками срібла і міді, МКП D01F1/10, 2007р., при якому отримують розплав полімеру, вводять добавку, формують мононитки та здійснюють їх термоорієнтаційне витягування. При цьому як добавку використовують наночастинки срібла та міді, які попередньо вводять в полімер різними способами: в процесі полімеризації мономера у присутності добавки, змішування полімеру і добавки у вигляді порошоків або дисперсії наночастинок у розплаві чи розчині полімеру. Недоліком цього способу є те, що використання як бактерицидної та антимікотичної добавок наночастинок срібла і міді ускладнює можливість отримання ниток з однорідними властивостями по їх довжині. Відомо, що надлишкова поверхнева енергія призводить до злипання наночастинок та їх агрегації, і тому навіть додаткова операція попереднього введення нанодобавок в полімер шляхом змішування на вальцах, в циліндрі екструдера чи в змішувачі Бербері не гарантує рівномірного розподілу добавки по довжині нитки. Крім того, використання наноматеріалів для модифікації властивостей ниток різко підвищує їх собівартість.

В основу корисної моделі поставлено завдання створити такий спосіб отримання бактерицидних полімерних монониток, в якому одночасне

(19) UA (11) 60448 (13) U

проведення операцій введення добавки і формування монониток та використання нової добавки забезпечувало б одержання однорідних за властивостями по всій довжині полімерних монониток з інкорпорованими антимікробними і антимікотичними характеристиками, підвищеною міцністю, завдяки чому покращилась би їх якість та розширився б асортимент ниток медичного призначення.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі отримання бактерицидних полімерних монониток, при якому отримують розплав полімеру, вводять добавку, формують мононитки та здійснюють їх термоорієнтаційне витягування, згідно з корисною моделлю, як добавку використовують полігексаметиленгуанідинхлорид або полігексаметиленгуанідинфосфат, при цьому добавку вводять на стадії формування монониток.

Доцільно, щоб як полімер використовували поліпропілен, а добавку вводили в кількості 0,5-3,0 мас. %.

Введення добавки в розплав полімеру на стадії формування спрощує технологічний процес формування монониток. Використання як добавки полігексаметиленгуанідинхлорид (ПГТХ) або полігексаметиленгуанідинфосфат (ПГГФ) дає можливість рівномірно розподілити її в структурі монониток та одержати однорідні за властивостями по всій довжині полімерні мононитки з інкорпорованими антимікробними і антимікотичними характеристиками та з підвищеною міцністю, що дозволяє покращити їх якість і розширити асортимент виробів медичного призначення. Такі мононитки можуть використовуватися як хірургічні шовні матеріали та при виготовленні хірургічних сітчастих імплантатів.

Суть запропонованої корисної моделі полягає в наступному.

Суміщення операцій введення добавки в розплав полімеру і формування монониток забезпечує спрощення технологічного процесу отримання монониток. Це досягається завдяки хімічній будові ПГТХ і ПГГФ, а саме наявності в макромолекулі довгого вуглеводневого радикалу, який обумовлює спорідненість (сумісність) добавки до полімеру. Підвищена сумісність сприяє рівномірному її розподілу в розплав полімеру та забезпечує підвищення міцності монониток у  $(1,1^{*}1,4)$  рази. Полігексаметиленгуанідинхлорид та полігексаметиленгуанідинфосфат є бактерицидними речовинами, переходять у в'язко-текучий стан при підвищених температурах ( $T > 168^{\circ}\text{C}$ ) та зберігають свої бактерицидні властивості в умовах формування монониток і надають останнім антимікробні та антимікотичні властивості по відношенню до хвороботворних бактерій та збудників гнійно-запальних процесів, що розширює асортимент виробів медичного призначення.

Для формування монониток доцільно використовувати поліпропілен марки 21030, який має дозвіл для застосування в медичних výroбах. Вибір ПП обумовлений ще й тим, що серед шовних матеріалів, які не розсмоктуються, найбільш раціональними є поліпропіленові мононитки, оскільки вони характеризуються високою біологічною сумісністю, стійкістю до бактерій, хорошими механіч-

ними властивостями та забезпечують надійну фіксацію хірургічного вузла. Завдяки гладенькій поверхні та монолітності ПП мононитки проявляють мінімальну травматичну дію при проходженні через тканини, забезпечують хороший косметичний ефект та зменшують ступінь больових відчуттів при видаленні швів.

Формування ниток здійснюють на прядильній машині екструзійного типу, що забезпечує однорідне змішування полімеру і добавки, а ПГТХ і ПГГФ додають в кількості  $(0,5 \pm 3,0)$  мас. %. При введенні ПГТХ і ПГГФ менше 0,5 мас. % антимікробний та антимікотичний ефекти проявляються слабо через низьку концентрацію добавки на поверхні монониток та складність рівномірного змішування малих кількостей добавок з розплавом полімеру. Збільшення вмісту добавки вище 3,0 мас. % супроводжується незначним підвищенням антимікробної та антимікотичної дії ниток.

З літератури невідомо введення полігексаметиленгуанідинхлориду або полігексаметиленгуанідинфосфату у розплав полімеру з метою створення однорідних по довжині монониток медичного призначення з підвищеною міцністю та інкорпорованими антимікробними і антимікотичними властивостями.

Таким чином, за способом, що пропонується, отримують полімерні мононитки з інкорпорованими бактерицидними властивостями, з підвищеною міцністю, більш однорідні за властивостями по всій довжині в порівнянні з виготовленими за способом з найближчого аналога.

Корисна модель пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1.

Для формування монониток використовували ізотактичний поліпропілен марки 21030 з показником текучості розплаву 10г/10хв., вмістом атактичної фракції - 5 мас. % та температурою плавлення -  $169^{\circ}\text{C}$ . Як бактерицидну добавку використовували полігексаметиленгуанідинхлорид. Це термостійка олігомерна сполука з середньою молекулярною масою 5000, яка переходить у в'язко-текучий стан при температурі  $169^{\circ}\text{C}$ . Формування монониток здійснювали на прядильній машині екструдерного типу при температурі (Т)  $(190 \pm 210)^{\circ}\text{C}$ , а термоорієнтаційне витягування - при  $T = 150^{\circ}\text{C}$ , з кратністю  $(4 \div 8)$  раз. Механічні властивості монониток визначали за допомогою розривної машини РМ-3. З метою визначення антимікробної і антимікотичної активності модифікованих ПП монониток, відрізки ниток довжиною 3 см витримували в фізіологічному розчині на протязі 24 годин при температурі  $37^{\circ}\text{C}$ , потім отриману модельну рідину заливали у лунки живильного середовища (м'ясопептонний кров'яний агар, середовище Ендо та середовище Сабуро для культивування грибів), розміщеного в чашці Петрі. Живильне середовище було попередньо засіяне зависсою однієї з мікробних культур, що досліджувались. Кількість мікроорганізмів, здатних давати ріст в 1 мл зависі, складала  $10^9$  КУО/мл. Після цього чашки Петрі з посівами інкубували в термостаті при температурі  $37^{\circ}\text{C}$  протягом 24 годин (методика №1). В другому варіанті модельною рідиною змочували диски фі-

льтрувального паперу діаметром 5,0 мм, а потім їх розміщували зверху на живильне середовище, засіяне бактеріями (методика №2). Величину антимікробної та антимікотичної активності модифікованих ПП монониток визначали за шириною зони затримки росту мікроорганізмів навколо нитки, в міліметрах. Тривалість збереження монониткою антимікробних та антимікотичних властивостей оцінювали в умовах відмивання зразків 100% об'ємом стерильного фізіологічного розчину хлориду натрію з щодобовою його заміною. Посіви інкубували при температурі 37°C протягом 24 годин. Про наявність антимікробних та антимікотич-

них властивостей судили за зонами затримки росту навколо тест-зразків. Досліди продовжували до повної втрати зразками антимікробних та антимікотичних властивостей згідно рекомендацій [Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін. - К.: Державний фармакологічний центр, 2004. - 39с.].

Результати дослідження антимікробних, антимікотичних та механічних властивостей модифікованих ПП монониток наведені в табл. 1-4.

Таблиця 1

Вплив добавок ПГГХ на антимікробні та антимікотичні властивості ПП монониток\*

Вміст ПГГХ, мас. %	Діаметри затримки росту мікроорганізмів, мм						
	S.aureus ATCC 25923	S.aureus ATCC 6538	E.coli ATCC 225922	P.vulgaris ATCC 4636	Ps.aerog. ATCC 27853	Ps.aerog. ATCC 9027	C.albicans ATCC 855/653
0,4	слабий ріст	слабий ріст	слабий ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
0,5	5,8±0,4	6,9±0,5	5,3±0,4	3,4±0,2	3,2±0,3	3,2±0,5	2,6±0,8
1,0	18,0±0,9	19,3±1,2	20,2±0,8	20,3±0,6	19,6±0,8	19,2±0,7	5,8±0,1
1,5	26,7±1,2	27,2±0,8	30,1±0,9	28,5±0,9	24,0±0,9	16,1±0,8	16,9±0,8
3,0	36,0±1,2	34,6±0,8	28,8±0,9	30,0±0,9	24,3±0,9	20,5±0,8	18,5±0,8
3,1	36,4±1,2	34,7±0,8	28,8±0,9	30,3±0,9	24,5±0,9	20,4±0,8	18,5±0,8

\* методика 1

Таблиця 2

Вплив добавок ПГГХ на бактерицидні властивості ПП монониток\*

Вміст ПГГХ, мас. %	Діаметри затримки росту мікроорганізмів, мм						
	S.aureus ATCC 25923	S.aureus ATCC 6538	E.coli ATCC 225922	P.vulgaris ATCC 4636	Ps.aerog. ATCC 27853	Ps.aerog. ATCC 9027	C.albicans ATCC 855/653
0,4	слабий ріст	слабий ріст	слабий ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
0,5	5,0±0,6	6,6±0,5	4,6±0,5	3,7±0,5	3,4±0,5	3,2±0,5	2,8±0,4
1,0	18,7±1,1	19,1±0,8	17,8±0,8	12,4±0,7	14,6±0,6	17,1±0,7	6,2±0,6
1,5	31,4±1,2	30,2±0,8	28,1±0,9	26,5±0,9	23,0±0,9	24,1±0,8	21,8±0,8
3,0	32,0±1,2	31,0±0,8	25,6±0,9	28,0±0,9	26,7±0,9	26,5±0,8	26,1±0,8
3,1	32,3±1,2	31,4±0,8	25,7±0,9	28,2±0,9	26,6±0,9	26,7±0,8	26,1±0,8

\* методика 2

Аналіз даних підтверджує високу антимікробну та антимікотичну дію монониток з добавками ПГГХ до ряду мікроорганізмів та грибів (табл. 1, 2). При цьому кращі властивості мають мононитки, що містять 1,5 мас. % ПГГХ, а найбільший ефект досягається по відношенню до культури S.aureus.

Встановлено, що розроблена мононитка зберігає свою антимікробну активність по відношенню до культури S.aureus протягом 7-ми діб, яка поступово знижується і майже повністю зникає на 30-ту добу (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка змін антимікробних властивостей ПП мононитками по відношенню до S.aureus ATCC 25923

Термін дослідження, доба	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм
початковий рівень	26,7±1,1
1	25,5±0,3
2	24,0±0,9

Продовження таблиці 3

Динаміка змін антимікробних властивостей ПП монопнитками  
по відношенню до *S.aureus* ATCC 25923

Термін дослідження, доба	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм
3	23,3±1,0
4	21,4±0,6
5	19,0±0,2
6	18,3±0,4
7	17,1±0,8

Механічні властивості модифікованих монопниток наведені в табл. 4.

Таблиця 4

## Вплив добавки полігексаметиленгуанідинхлориду на механічні властивості ПП монопниток

Вміст добавки, мас. %	Текс	Міцність при розриві, МПа	Видовження при розриві, %
0	5,0	370	9,8
0,5	5,4	400	7,6
1,0	6,7	510	12,2
3,0	6,5	460	13,0

Одержані результати свідчать, що добавки ПГГХ покращують механічні властивості монопниток: їх міцність при розриві зростає в (1,1÷4,4) рази.

## Приклад 2.

Для одержання модифікованих монопниток використовували ПП, охарактеризований в прикладі 1. Як антимікробну та антимікотичну добавку вводили полігексаметиленгуанідинфосфат (ПГГФ) в кількості 1,5 мас. %. ПГГФ - це термостійка олігомерна сполука з середньою молекулярною масою 4500, яка переходить у в'язко-текучий стан при температурі 168°C. Формування та термоорієнтаційне витягування монопниток здійснювали з використанням обладнання та технологічних параметрів прикладу 1. Антимікробні та механічні властивості визначали за методикою 1, описаною в прикладі №1. Одержані результати свідчать, що добавка ПГГФ забезпечує поліпропіленовим монопниткам бактерицидні властивості аналогічні тим, які одержані при використанні добавок ПГГХ. Найбільший ефект також досягається по відношенню до культури *St. aureus* - діаметр зони затримки росту складає 23,9±1,1 мм. Модифіковані монопнитки зберігають свою високу антимікробну активність по відношенню до культури *St. aureus* протягом 7-ми діб. При цьому міцність ниток також зростає і становить 470 Мпа.

## Приклад 3.

Монопнитки формували із полікапроаміду (ПКА) з наступними властивостями: температура плавлення - 215°C, відносна в'язкість в сірчаній кислоті

- 2,40, вміст низькомолекулярних сполук - 1,32%. Як бактерицидну добавку використовували ПГГХ, охарактеризований в прикладі 1. Кількість добавки - 1,5 мас. %. Монопнитки формували на прядильній машині екструдерного типу при температурі (220÷245)°C, а термоорієнтаційне витягування здійснювали при T=140°C з кратністю витяжки (3÷4) рази. Антимікробні та механічні властивості монопниток визначали за методиками, наведеними в прикладі 1. Одержані результати свідчать про антимікробний та антимікотичний вплив добавок ПГГХ на ПКА монопнитки, який проявляється для всіх досліджених мікроорганізмів. Найбільший ефект досягається по відношенню до культури *St. aureus* - діаметр зони затримки росту складає 23,3±1,2 мм, при цьому монопнитки зберігають антимікробну активність по відношенню до культури *St. aureus* протягом 7-ми діб.

Таким чином, спосіб, що пропонується, дозволяє спростити технологічний процес отримання полімерних монопниток з бактерицидними властивостями пролонгованої дії та отримати модифіковані полімерні монопнитки, які є новими виробами медичного призначення. Створені нитки використовуватимуться як хірургічні шовні матеріали та основа для виготовлення сітчастих імплантатів для попередження ранової інфекції та післяопераційних ускладнень. На відміну від ниток, що виготовляють за способом прототипу, вони характеризуються кращою якістю завдяки підвищеній міцності та високій однорідності бактерицидних властивостей по довжині ниток.