



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61L 17/04 (2023.05); A61L 17/145 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2022131342, 01.12.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.12.2022

Дата регистрации:
25.10.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.12.2022

(45) Опубликовано: 25.10.2023 Бюл. № 30

Адрес для переписки:
404102, Волгоградская обл., городской округ г.
Волжский, б-р Профсоюзов, 7 И, офис 6,
АМИРОВ ЗАКАРЬЯ АМИРОВИЧ

(72) Автор(ы):

Максумова Абай Маликовна (RU),
Хидирова Садина Тарлановна (RU),
Магомедов Мустафа Закарьяевич (RU),
Цахаева Райсанат Омариевна (RU),
Хамидов Магомед Ахмедович (RU),
Рагимов Разин Мирзекеримович (RU),
Абдуллаева Наида Муртазаниевна (RU),
Абдулагатов Азиз Ильмутдинович (RU),
Абдулагатов Ильмутдин Магамедович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"Инжиниринговый центр "Цифровые
платформы" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2517121 C2, 27.05.2014. RU
2756124 C1, 28.09.2021. RU 2278693 C1,
27.06.2006. RU 2770277 C1, 15.04.2022. CN
108904869 A, 30.11.2018. CN 106075542 A,
09.11.2016. АБДУЛАГАТОВ А.И. и др.
Атомно-слоевое осаждение и термические
превращения титан-ванадиевых оксидных
тонких пленок. Журнал прикладной химии,
2021, т.94, вып.7, с.835-848. G. KEVIN HYDE
(см. прод.)

(54) Способ получения хирургических шовных материалов с антибактериальными свойствами методом атомно-слоевого осаждения

(57) Реферат:

Изобретение относится к области применения нанотехнологии атомно-слоевого осаждения (АСО) в медицине и ветеринарии, а точнее к разработке способа получения хирургических нитей с антибактериальным нанопокрытием. Предложен способ получения хирургических шовных материалов с антибактериальными свойствами, включающий нанесение на поверхность полипропиленовой хирургической нити методом атомно-слоевого осаждения (АСО) антибактериального функционального

наноматериала - титан-ванадиевая оксидная нанопленка ($TiVO_x$) толщиной 12 нм. В качестве прекурсоров для АСО $TiVO_x$ используют тетрагидрид титана ($TiCl_4$), окситрихлорид ванадия ($VOCl_3$) и воду (H_2O). Температура, при которой проводят АСО, равна 80 °С. Разработанный способ позволяет получить антибактериальное покрытие на поверхности хирургических шовных материалов с хорошей адгезией. 2 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

et al., Atomic Layer Deposition of Titania on Cellulose Acetate for Enhanced Hemostasis. Biotechnol J. 2011 February ; 6 (2): 213-223. doi:10.1002/biot.201000342.

R U 2 8 0 6 0 6 0 C 1

R U 2 8 0 6 0 6 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61L 17/04 (2023.05); A61L 17/145 (2023.05)

(21)(22) Application: 2022131342, 01.12.2022

(24) Effective date for property rights:
01.12.2022Registration date:
25.10.2023

Priority:

(22) Date of filing: 01.12.2022

(45) Date of publication: 25.10.2023 Bull. № 30

Mail address:

404102, Volgogradskaya obl., gorodskoj okrug g.
Volzhskij, b-r Profsoyuzov, 7 I, ofis 6, AMIROV
ZAKARYA AMIROVICH

(72) Inventor(s):

Makumova Abai Malikovna (RU),
Khidirova Sadina Tarlanovna (RU),
Magomedov Mustafa Zakariaevich (RU),
Tsakhaeva Raisanat Omarievna (RU),
Khamidov Magomed Akhmedovich (RU),
Ragimov Razin Mirzekerimovich (RU),
Abdullaeva Naida Murtazanievna (RU),
Abdulagatov Aziz Ilmutdinovich (RU),
Abdulagatov Ilmutdin Magamedovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennostiu
«Inzhiniringovy tseñtr «Tsifrovye platformy»
(RU)

(54) METHOD OF OBTAINING SURGICAL SUTURE MATERIALS WITH ANTIBACTERIAL PROPERTIES BY ATOMIC LAYER DEPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: application of atomic layer deposition (ALD) nanotechnology in medicine and veterinary medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the development of a method for producing surgical sutures with an antibacterial nanocoating. A method of producing surgical suture materials with antibacterial properties is proposed, the said method includes applying an antibacterial functional nanomaterial, a titanium-vanadium oxide nanofilm (TiVO_x), 12 nm thick, to thesurface of a polypropylene surgical suture by atomic layer deposition (ALD). Titanium tetrachloride (TiCl₄), vanadium oxytrichloride (VOCl₃) and water (H₂O) are used as precursors for ACO TiVO_x. The temperature at which ASO is carried out is 80°C.

EFFECT: developed method makes it possible to obtain an antibacterial coating on the surface of surgical suture materials with good adhesion.

1 cl, 2 dwg, 1 ex

Изобретение относится к области применения нанотехнологии атомно-слоевого осаждения (АСО) в медицине и ветеринарии, а точнее к разработке способа получения хирургических шовных материалов с антибактериальным нанопокрытием. Изобретение наиболее эффективно может быть использовано для борьбы с инфекциями в области хирургических вмешательств.

Сущность изобретения: для получения хирургических швов с антибактериальными свойствами на полипропиленовый шовный материал методом атомно-слоевого осаждения наносится титан – ванадиевая оксидная ($TiVO_x$) нанопленка толщиной 12 нм. Предварительно на полипропиленовый шовный материал методом АСО наносится оксид алюминия (Al_2O_3) толщиной 5 нм для улучшенной адгезии антибактериального наноматериала к его поверхности. В качестве прекурсоров для этого процесса используются триметилалюминий (TMA , $Al(CH_3)_3$) и вода (H_2O). В качестве прекурсоров для получения титан-ванадиевой оксидной нанопленки ($TiVO_x$) используются тетрахлорид титана ($TiCl_4$), оксотрихлорид ванадия ($VOCl_3$) и вода (H_2O). АСО проводится в вакуумной установке для атомно- и молекулярно-слоевого осаждения при температуре $80^\circ C$.

Техническим результатом изобретения является способ улучшения функциональных свойств хирургических шовных материалов за счет нанесения на них антибактериальных наноматериалов на основе титан-ванадиевой оксидной ($TiVO_x$) нанопленки. Нанесение нанопленки $TiVO_x$ толщиной 12 нм на шовный материал осуществляется методом атомно-слоевого осаждения с использованием тетрахлорида титана ($TiCl_4$), оксотрихлорида ванадия ($VOCl_3$) и воды (H_2O) при температуре $80^\circ C$. Данное покрытие имеет прочную адгезию к шовному материалу за счет поэтапного наращивания пленки с использованием поверхностных химических реакций, что дает такие преимущества, как безопасность (стабильность), долговечность и высокая эффективность покрытия.

Аналоги

Медицинские шовные материалы часто способствуют распространению инфекций в области хирургических вмешательств (ИОХМ), поэтому хирургические шовные материалы с антибактериальным покрытием получают все большее распространение в хирургической практике. Традиционные материалы, используемые в клинических условиях, часто вызывают вторичные осложнения, такие как инфекция, реакция на инородное тело или хроническое воспаление. Покрытие шовных материалов антисептиками широкого спектра действия способно внести существенный вклад в решении проблемы инфекций в области хирургических вмешательств (ИОХВ).

Шовные материалы делятся на рассасывающиеся и не рассасывающиеся. От качества, химического состава и структуры шовного материала зависит реакция тканей на его имплантацию. При их изготовлении используются различные материалы, в том числе производные животного происхождения (коллаген), синтетические полимеры (полиглактин 910), плетеные (шелк) и монопнити (нейлон) [1]. Не рассасывающиеся шовные материалы могут способствовать накоплению инфекции в месте осуществления хирургического вмешательства, и длительное нахождение таких швов в организме может привести к хроническим бактериальным осложнениям, не поддающимся лечению обычными антибиотиками (D.J. Hess и др., 2011; Balasubramaniam В. и др., 2021) [2-3].

Объем мирового рынка антибактериальных покрытий оценивался в 8,1 миллиарда долларов в 2020 году и, как ожидается, будет расти со среднегодовым темпом роста 13,1% с 2021 по 2028 год. А объем потребления хирургических шовных материалов на

российском рынке в 2011 г. составил около 1,6 млн. упаковок.

Существует два метода покрытия хирургического шовного материала антибактериальным агентом:

1) помещение в раствор, содержащий противомикробный агент, до тех пор, пока он не свяжется или не впитается в изделие;

2) покрытие полимерной матрицей, содержащей антимикробные агенты.

В области шовных хирургических материалов самым широко востребованным и апробированным антимикробным агентом является антисептик широкого спектра действия — триклозан. Он действует на грамположительную и грамотрицательную флору, вследствие чего проявляет и фунгицидную активность. Однако по причине экотоксичности продуктов его окисления в настоящее время существует тенденция к созданию шовных материалов с низким содержанием триклозана.

Наиболее распространенный способ получения антибактериальных шовных материалов описан в патенте (патент US 20040185250). Данный способ включает в себя два этапа. Сначала хирургический шовный материал рассасывающегося типа на основе лактомера 9-1 обрабатывают 2% раствором триклозана. Затем подвергают сушке при температуре 65°C в течение 2 минут. Далее обработанные триклозаном шовные материалы пропитывают смесью, содержащей, равные части гликолида-лактида с стеаратом кальция с разными концентрациями триклозана. В качестве растворителя используют дихлорметан. Недостатки данного метода заключаются в высокой концентрации триклозана в растворе, невозможности контроля его содержания в полученном шовном материале, использовании органического растворителя, усложняющего поддержание концентрации рабочего раствора и проведение процесса пропитки, а также в использовании в составе пропитки гликолида-лактида, повышающего жесткость нити (изменяет исходные свойства нити).

Известен способ получения волокон и тканых материалов, содержащих триклозан, путем их обработки сложными эфирами триклозана – ацетата, пропионата, бензоата, нитробензоата, гексаноата триклозана (Патент US 6299651). Недостатками способа являются высокий расход триклозана и невозможность его контролируемого внедрения в материал.

Известен хирургический шовный материал с антибактериальными свойствами, полученный пропиткой антимикробным препаратом с последующим нанесением оболочки из полиуретана (патент US 4024871). Недостатком данного хирургического шовного материала является использование полиуретана в качестве оболочки, так как он является относительно дорогостоящим полимером. Кроме того, при использовании подобных хирургических шовных материалов с антибактериальными свойствами их активность снижается быстрее, чем происходит процесс заживления раны.

В последнее время в качестве альтернативы триклозану успешно апробирован антисептик хлоргексидин, который активен против большинства патогенов, вызывающих инфекции в месте хирургических вмешательств. На сегодняшний день есть много исследований по внедрению хлоргексидина в шовные материалы (Andreas Obermeier и др., 2014). Obermeier A. и др. пропитывали шовные материалы, изготовленные из полигликолевой кислоты, противомикробным раствором, приготовленным путем растворения в 99,8% этаноле жирных кислот (пальмитиновой и лауриновой) и хлоргексидина. В качестве пропитки были использованы 2 типа растворов: диацетат хлоргексидина в составе лауриновой и диацетат хлоргексидина в составе пальмитиновой кислот. Шовные материалы пропитывали полученными растворами лаурата и пальмитата хлоргексидина. Недостатками способа является длительное время пропитки

и сушки изделий [4].

Известен способ получения медицинских изделий, содержащих триклозан, путем их обработки многокомпонентным раствором, содержащим до 5% триклозана, до 5% хлоргексидина и до 5% полиуретана необходимого для контролируемого высвобождения антимикробного агента (патент US 20010024661). Недостатками способа являются длительное время пропитки и сушки изделий, (до 60 минут и 3 дней, соответственно), использование метанола, являющегося ядовитым, в качестве одного из растворителей, а также необходимость высокой концентрации триклозана.

Известен способ придания антибактериальных свойств хирургическим шовным материалам (патент РФ №2278693), сущность которого заключается в пропитке хирургического шовного материала раствором азотнокислого серебра с последующим химическим восстановлением пропитавшего шовный материал соединения до металлического серебра в щелочном растворе формальдегида. Затем производят промывку шовного материала с целью удаления остаточного содержания реагентов. Несмотря на то, что остатки реагентов после процесса восстановления отмывают, из полученного шовного материала при помещении его в водную среду выделяется формалин (II группа опасности (высокоопасные вещества)) в концентрации до 0,1 мг/л, что превышает его ПДК почти вдвое. Также металлическое серебро, восстановленное из нитрата серебра, обладает меньшим антибактериальным эффектом, по сравнению с наночастицами серебра.

Прототип и его недостатки

В качестве прототипа предлагаемого способа приводится патент РФ 2517121С2. Данный способ заключается в том, что суспензией, приготовленной путем смешивания порошкообразного серебра с размерами частиц 300-500 мкм и порошкообразного диоксида титана в соотношении 1:30 с дистиллированной водой до концентрации комплекса TiO_2-Ag 2,5-3 мг/кг., обрабатывают хирургический шовный материал в ультразвуковой ванне (WUC-A06H) с частотой колебаний 20-30 кГц в течение 30-60 минут и высушивают 6-8 часов при температуре 50-70°C в сушильном шкафу. На один метр хирургического шовного материала наносят 70-80 мг суспензии. Способ позволяет исключить развитие послеоперационных осложнений в виду длительного сохранения антибактериальных свойств шовного материала.

Для тестирования антибактериальных свойств шовного материала, пропитанного суспензией, содержащей комплекс TiO_2-Ag , готовили суспензию микроорганизмов рода *Streptococcus* в физиологическом растворе концентрацией 500 млн. КОЕ/мл. В приготовленную суспензию помещали отрезки исследуемого шовного материала длиной 5 см. Через 5 мин. шовный материал извлекали из суспензии микроорганизмов и высушивали в стерильных чашках Петри. Затем исследуемый шовный материал помещали в пробирки с 5 мл мясопептонного агара (МПА). В качестве контроля использовали раствор МПА. Пробирки помещали в термостат ($t=37^\circ C$). Через 24 часа от начала опыта производили учет результатов по изменению оптической плотности МПА на спектрофотометре «Multiskan». Максимальный антибактериальный эффект наблюдался у хирургического шовного материала с нанесенной суспензией наночастиц серебра с диоксидом титана, а нить с нанесенным металлическим серебром, исследованная для сравнения, проявила незначительные антибактериальные свойства.

Критика прототипа

Способ получения хирургического шовного материала с антибактериальными свойствами для снижения гнойно-воспалительных процессов в месте хирургических вмешательств, который предложен для прототипа, заключается в том, что хирургический

шовный материал в ультразвуковой ванне обрабатывают суспензией, содержащей наночастицы серебра и субмикронные частицы диоксида титана.

Недостатки данного способа по сравнению с предлагаемой нами технологией атомно-слоевого осаждения:

5 1. Плохая адгезия к субстрату, приводящая к недолговечности покрытия (не стабильность покрытия), в отличие от АСО, в основе которого лежит технология поэтапного наращивания пленки с использованием поверхностных химических реакций, что дает такие преимущества, как долговечность (стабильность) и высокая эффективность покрытия;

10 2. Небезопасность. Вследствие отсутствия адгезии материала к субстрату с течением времени из такого шовного материала начнут десорбироваться частицы тяжелых металлов и проникать в организм. Этого можно избежать при использовании технологии АСО, так как на поверхности полипропиленового шовного материала образуется равномерная нанопленка, которая не деградирует со временем и вероятность попадания ионов металлов в ткани (диффузия в организм), подвергшихся хирургическому
15 вмешательству, здесь минимизируется;

3. Неравномерность и неконформность покрытия, вследствие пропитки шовного материала суспензией диоксида титана, содержащего наночастицы серебра ($\text{TiO}_2\text{-Ag}$). В АСО происходит равномерное осаждение (100 % конформность покрытия) нанопленок
20 на шовный материал с контролем их состава и толщины на атомарном уровне;

4. Дороговизна. Использование наночастиц серебра для увеличения антибактериальной активности TiO_2 экономически невыгодно, вследствие дороговизны серебра. Предлагаемый нами подход прецизионного легирования оксида титана атомами ванадия на основе АСО позволяет активировать его антибактериальные свойства при
25 солнечном свете за счет смещения области активации TiO_2 в видимую область спектра, а прекурсоры, используемые для этого (TiCl_4 , VOCl_3 и H_2O) коммерчески доступнее и их можно синтезировать в лабораторных условиях.

Целью данного изобретения является разработка способа улучшения
30 функциональных свойств хирургических шовных материалов за счет нанесения на них антибактериальных наноматериалов на основе титан-ванадиевой оксидной (TiVO_x) нанопленки, полученной методом атомно-слоевого осаждения, с целью предотвращения инфекций в области хирургического вмешательства.

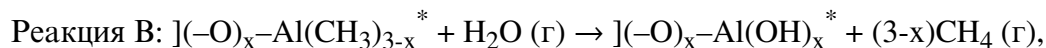
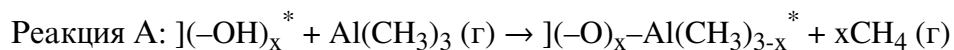
Пример конкретного выполнения способа

35 Способ получения титан-ванадиевой оксидной АСО пленки, обладающей антибактериальными свойствами, на полипропиленовом хирургическом шовном материале состоит из следующих этапов:

1. Очищение и обезжиривание поверхности шовного материала изопропанолом;
2. Помещение шовного материала в камеру вакуумной АСО установки (фиг. 1) и ее
40 нагрев до температуры 80 °С;

3. Атомно-слоевое осаждение Al_2O_3 с использованием триметилалюминия (ТМА) и H_2O ;

Предварительное нанесение АСО пленки Al_2O_3 на полипропиленовый шовный
45 материал позволяет добиться лучшей адгезии TiVO_x на его поверхность, вследствие создания дополнительных реакционных групп и лучшего роста пленки на них. Процесс атомно-слоевого осаждения Al_2O_3 , состоящий из повторяющихся поверхностных реакций между ТМА и H_2O , можно представить следующим образом:



где] — поверхность; * — поверхностные реакционные группы; x — доля лигандов, оставшихся после дозирования прекурсоров; CH₄ — газообразный продукт реакций.

Время напуска и продувки прекурсоров во время одного цикла атомно-слоевого осаждения Al₂O₃ обозначали как: t₁/t₂/t₃/t₄, где t₁ — время напуска ТМА; t₂, t₄ время продувки; t₃ время напуска H₂O. Для нанесения 5 нм АСО Al₂O₃ использовали 50 циклов с временными параметрами 2/30/2/30 секунд.

5. Атомно-слоевое осаждение антибактериальной TiVO_x нанопленки с использованием TiCl₄, VOCl₃ и H₂O.

Процесс подачи реагентов для данного процесса, который составлял один АСО суперцикл, показан на фигуре 2. Согласно данной схеме осаждения, после напуска TiCl₄ на поверхности образуется монослой титаноксохлоридных групп, а напуск паров H₂O приводит к замещению ионов хлора (Cl⁻) на гидроксильные группы (OH)⁻, которые в дальнейшем вступают в реакцию с VOCl₃. После этого на поверхности образуется монослой ванадийоксохлоридных групп, а напуск паров H₂O приводит к регенерации поверхностных гидроксильных групп. Данный суперцикл повторяется заданное количество раз, в зависимости от требуемой толщины пленки. Для получения АСО пленки TiVO_x толщиной 12 нм проводили 50 АСО суперциклов с временными параметрами процесса 2/30/2/30/2/30/2/30 секунд. Время напуска и продувки прекурсоров во время одного суперцикла атомно-слоевого осаждения TiVO_x обозначали как: t₁/t₂/t₃/t₄/t₅/t₆/t₇/t₈, где t₁ — время напуска TiCl₄; t₂, t₄, t₆, t₈ время продувки; t₅ — время напуска VOCl₃; t₃, t₇ — время напуска H₂O.

Для тестирования антибактериальных свойств хирургических шовных материалов готовили суспензию микроорганизмов штамма E. Coli в физиологическом растворе концентрацией 500 млн. КОЕ/мл. По 5 мл данной суспензии высевали на мясопептонный агар (МПА) в стерильных чашках Петри. В приготовленные среды помещали отрезки исследуемого шовного материала длиной 2 см. После этого чашки Петри помещали в термостат (t=37 °C). Через 24 часа производили наблюдение за зоной роста вокруг шовного материала. В случае хирургической нити с антибактериальным покрытием зона отсутствия роста (зона подавления колонизаций бактерий) оказалась больше чем у не покрытой нитки, что свидетельствует об антибактериальном эффекте данного шовного материала, по сравнению с образцом, где покрытие отсутствовало.

1. Infection after spinal surgery and procedures / A. Di Martino, R. Papalia, E. Albo [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2019 – №23 – P. 173–178. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469318/> (дата обращения: 07.11.2022).

2. Gentamicin promotes Staphylococcus aureus biofilms on silk suture / D.J. Hess, M.J.H. Stanley, C.L. Wells [et al.] // J. Surg. Res. – 2011 – №2 – P. 302–308. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816417/> (дата обращения: 07.11.2022).

3. Antibacterial and antiviral functional materials: Chemistry and biological activity toward tackling COVID-19-like pandemics / B. Balasubramaniam, Prateek, S. Ranjan [et al.] // ACS Pharmacol. Transl. Sci. – 2021 – №3-4 – P. 54. – URL: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acspsci.0c00174> (дата обращения: 08.11.2022).

4. Novel High Efficient Coatings for Anti-Microbial Surgical Sutures Using Chlorhexidine in

Fatty Acid Slow-Release Carrier Systems / A. Obermeier, J. Schneide, S. Wehner // Plos One. – 2014 – V. 9. – № 7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24983633/#affiliation-1> (дата обращения: 08.11.2022).

5

(57) Формула изобретения

Способ получения хирургических шовных материалов с антибактериальными свойствами на поверхности полипропиленовой хирургической нити, включающий в себя нанесение на них антибактериального функционального наноматериала - титан-ванадиевая оксидная нанопленка ($TiVO_x$) толщиной 12 нм, с использованием
10 тетраоксида титана ($TiCl_4$), окситрихлорида ванадия ($VOCl_3$) и воды (H_2O), на основе метода атомно-слоевого осаждения при температуре 80 °С.

15

20

25

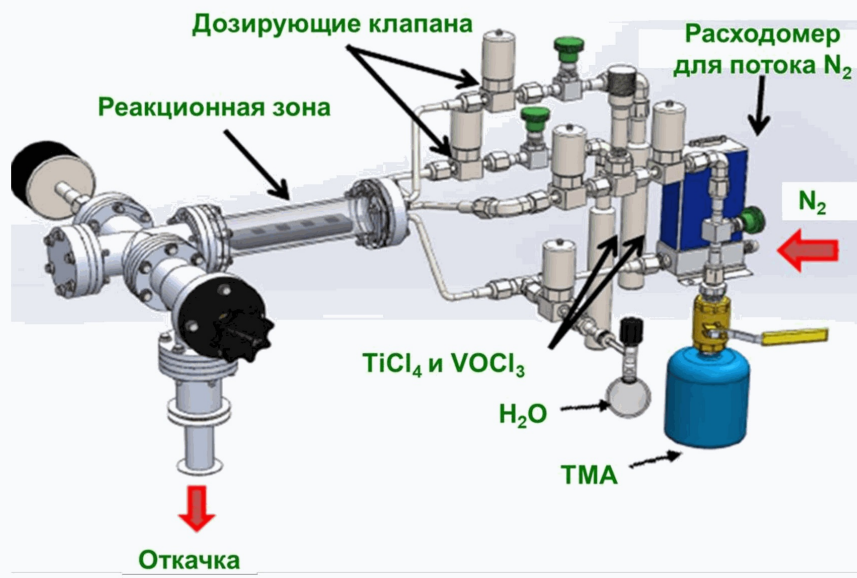
30

35

40

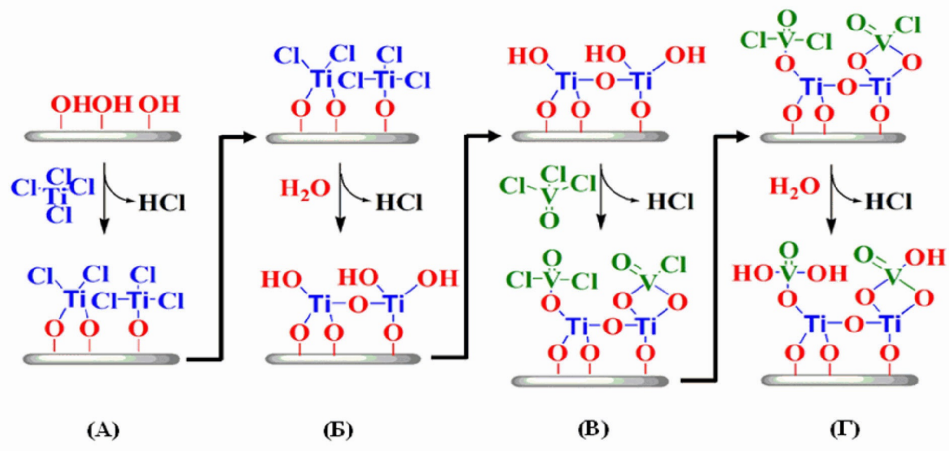
45

1



Фиг. 1

2



Фиг. 2.