



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53837 (13) U
(51) МПК (2009)
C02F 1/50
A61L 2/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ЗАСОБУ "СРІБЛОБЕНЗ" ДЛЯ ДЕЗІНФЕКЦІЇ ОБ'ЄКТІВ ВЕТЕРИНАРІЇ ТА МЕДИЦИНИ

1

2

(21) u201002360

(22) 02.03.2010

(24) 25.10.2010

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) КОВАЛЕНКО ВЯЧЕСЛАВ ЛЕОНІДОВИЧ, ЛОПАТЬКО КОСТЯНТИН ГЕОРГІЙОВИЧ, АФТАНДІЛЯНЦ ЄВГЕНІЙ ГРИГОРОВИЧ, ЯЩЕНКО МИКОЛА ФЕДОРОВИЧ, ЗАСЕКІН ДМИТРО АДАМОВИЧ, СОЛОМОН В'ЯЧЕСЛАВ ВІТАЛІЙОВИЧ

(73) ІНСТИТУТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ УКРАЇНСЬКОЇ АКАДЕМІЇ АГРАРНИХ НАУК

(57) Спосіб отримання засобу для дезінфекції об'єктів ветеринарії та медицини, що включає дис-

пергування срібних гранул імпульсами електричного струму в деіонізованій воді та отримання колоїдного розчину наночастинок срібла, який **відрізняється** тим, що процес диспергування припиняють після досягнення в колоїдному розчині вмісту наночастинок срібла від 60 до 80 мг/л, отриманий колоїдний розчин додають в алкіл диметил-бензил амонію хлорид в співвідношенні об'ємів від 1:1 до 1:1,1, відповідно, а отриману колоїдну суміш розчиняють в дистильованій воді до концентрації наночастинок срібла від $3 \cdot 10^{-5}$ до $2 \cdot 10^{-4}$ мас. % та алкіл диметил-бензил амонію хлориду до концентрації від 0,03 до 0,22 мас. %.

Корисна модель відноситься до сільського господарства зокрема до способу отримання засобів для дезінфекції об'єктів ветеринарії та медицини.

Відомі способи отримання препаратів для дезінфекції, які містять алкілдиметил - бензил амонію хлорид, як головну діючу речовину.

Алкіл диметил-бензил амонію хлорид інша назва «Бензалконію хлорид» (Benzalkonium chloride) відноситься до класу катіоноактивних поверхнево-активних речовин (ПАР) і є одним із найбільш використовуваних антисептиків для місцевого застосування у різних галузях медицини та ветеринарії [1. Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості/ Назарова О.С., Пуртов О.В., Ляпунов М.О., Вербова Ю.М. // Фармаком, № 3, 2009.-С.33-70.

2. Benzalkonium Chloride // European Pharmacopoeia. - 6.0 ed. - Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. - P. 1272-1273.

3. Benzalkonium Chloride // The United States Pharmacopeia. - 30 ed. (NF 25). -Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. - P. 1069.

4. Benzalkonium Chloride Solution // European Pharmacopoeia. - 6.0 ed. -Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. - P. 1273.

5. Benzalkonium Chloride Solution // The United States Pharmacopeia. - 30 ed. (NF 25). - Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. - P. 1070].

Алкіл диметил-бензил амонію хлорид застосовується, наприклад, в препараті для дезінфекції "Бровадез-плюс", який готується наступним чином. Спочатку у змішувач медичних мас (ВВ-ЕПМ 32Ф) вливають 70% визначеної рецептом дози дистильованої води, попередньо підігрітої до 38-40°C. При постійному помішуванні додають дидецилдиметил амонію хлорид та ретельно змішують протягом 10хв. Потім вносять диметил-бензил амонію хлорид і продовжують процес змішування протягом 10хв. Після цього у змішувач додають ЕДТА - кислоту і також змішують протягом 15хв. Всередині процесу змішування додають барвник.

Паралельно переганяють через гомогенізатор А 60/16 субстанцію піноутворюючої речовини протягом 15хв. Додають у змішувач гомогенізовану масу, змішують 5хв. та доводять теплою дистильованою водою до потрібного об'єму та знову змішують ще 20хв. Одержаний препарат розливають в індивідуальну тару, закупорюють та наклеюють етикетки [Деклараційний патент України на корисну модель № 30913. Препарат для дезінфекції "Бровадез-плюс". МПК А61L 2/00. Бюл. №5 від 11.03.2008].

(13) U

(11) 53837

(19) UA

Недоліком способу виготовлення відомого препарату "Бровадез-плюс" є велика кількість технологічних операцій, яка пов'язана з наявністю багато компонентного складу препарату та його низька віруліцидна активність, що обмежує застосування препарату.

Відомий спосіб отримання бактерицидної композиції, що включає насичення води іонами срібла шляхом розчинення срібного анода в електролізері при щільності струму через срібний анод в діапазоні 0,15...5,0 мА/см і напрузі на електродах 3...12В, при періодичній зміні полярності на електродах. [Патент России №2165895. Способ бактерицидной обработки воды в электролитическом ионаторе. МПК7 C02F1/146. Опубл. 2001.04.27].

Недоліком відомого способу отримання бактерицидної композиції на водній основі є низька біологічна активність композиції, тому що срібло використовується у вигляді іонів які мають низьку бактерицидну, фунгіцидну та віруліцидну активність.

Відомий спосіб отримання бактерицидної композиції, який передбачає обробку води шляхом пропускання її через електролізер з електродами із сплаву міді і срібла, що переважно містять 97% Cu і 3% Ag, при цьому полярність і потенціал електродів періодично змінюють [Патент US 4680114, C02F1/46, 1987].

Недоліком цього способу є неможливість управління співвідношенням концентрації срібла і міді в розчині.

В останнє десятиліття в якості бактерицидного засобу успішно застосовуються нанорозмірні частинки срібла, які проявляють виражену біологічну (антимікробну) активність.

Наночастинки отримують у вигляді водного розчину або рідкого розчину в граничному вуглеводні. Такі частинки можуть бути отримані на основі методу біохімічного синтезу в зворотних міцелях [Патент RU 2147487, B22F9/24, 20.04.2000].

Недоліком відомого способу є його складність і неможливість отримання наноматеріалу з високою концентрацією в ньому наночастинок срібла.

Відомий спосіб отримання наноматеріалу з біоцидними властивостями, що включає концентрацію наночастинок срібла і міді в рідині шляхом ерозійно-вибухового диспергування мідних і срібних гранул імпульсами електричного струму в деіонізований воді з енергією імпульсів, що перевищує енергію сублімації металу, що диспергується [Патент України на корисну модель №24378. Спосіб отримання срібловмісного реагенту „шумерське срібло" для знезараження води плавальних басейнів. МПК (2006) C02F1/50, A61L2/16. Опубл.25.06.2007. Бюл.№9].

Недоліком відомого способу є низька бактерицидна, віруліцидна і спороцидна активність отриманого наноматеріалу, а також недостатня концентрація в ньому наночастинок срібла.

Найбільш близьким до пропонованого є спосіб отримання наноматеріалу з біоцидними властивостями, що включає концентрацію наночастинок срібла і міді в рідині шляхом ерозійно-вибухового диспергування мідних і срібних гранул імпульсами електричного струму в деіонізованій воді з енергією

імпульсів, яка перевищує енергію сублімації металу, що диспергується, на яких створюють поверхневий електричний заряд і об'єднують наночастинки в агломерати, що є сукупністю коротко замкнутих гальванічних пар з наночастинок срібла і міді [Патент України на корисну модель № 28222. Спосіб отримання наноматеріалу з біоцидними властивостями "Шумерське срібло". МПК (2006) C02F1/50, A61L2/16. Опубл.25.06.2007. Бюл. № 9 - найближчий аналог].

Недоліком способу є складна технологія отримання наноматеріалу з біоцидними властивостями тому, що імпульсами електричного струму відбувається одночасне диспергування як срібних так і мідних гранул. Ускладнення технології пов'язано з тим, що срібло та мідь мають різні оптимальні технологічні параметри отримання наночастинок. Тому при обробки суміші срібних і мідних гранул потрібно використовувати два режиму виготовлення, оптимальних для срібла та міді, що приводить до збільшення часу отримання наноматеріалу з біоцидними властивостями і підвищення його вартості. Крім того, недоліком відомого способу є висока вартість процесу, в наслідок використання у якості розчинника тільки деіонізованої води.

Налипання малих наночастинок на великих наночастинок завжди супроводжується утворенням пор біля місць контактів сфер, тому агломерати, які отримані відомим способом (Патент України № 28222 – найближчий аналог) контактують з навколишнім середовищем не тільки оболонками, але та ядрами, які мають розміри значно більше нанорозмірної області, що знижує спектр бактерицидної, фунгіцидної та віруліцидної дії та збільшує час початку дії препарату.

Корисною моделлю ставиться завдання - розробка спрощеної технології швидкого отримання засобу «Сріблобенз» з скороченим часом початку та збільшеним часом ефективної віруліцидної дії.

Вказана мета досягається тим, що спосіб отримання засобу «Сріблобенз» для дезінфекції об'єктів ветеринарії та медицини, що включає диспергування срібних гранул імпульсами електричного струму в деіонізованій воді, отримання колоїдного розчину наночастинок срібла, припинення процесу диспергування після досягнення в колоїдному розчині вмісту наночастинок срібла від 60 до 80 мг/л, додання отриманого колоїдного розчину в алкіл диметил-бензил амонію хлорид в співвідношенні об'ємів від 1:1 до 1:1.1, відповідно, та розчиненні отриманої колоїдної суміші в дистильованій воді до концентрації наночастинок срібла від $3 \cdot 10^{-5}$ до $2 \cdot 10^{-5}$ мас. % та алкіл диметил-бензил амонію хлориду від 0,03 до 0,22 мас. %.

Диспергування срібних гранул імпульсами електричного струму в деіонізованій воді до досягнення в колоїдному розчині вмісту наночастинок срібла від 60 до 80 мг/л є оптимальним з точки зору витрат енергоносіїв.

Припинення процесу диспергування після досягнення в колоїдному розчині вмісту наночастинок срібла менш 60 мг/л не доцільно, тому що збільшуються витрати колоїдного розчину для отримання робочого розчину при використанні засобу.

Припинення процесу диспергування після досягнення в колоїдному розчині вмісту наночастинок срібла більш 80 мг/л не доцільно, тому що суттєво збільшуються витрати енергоносіїв для отримання колоїдного розчину з високим вмістом наночастинок срібла.

Додання отриманого колоїдного розчину з наночастинками срібла в алкіл диметил-бензил амонію хлорид в співвідношенні від 1:1 до 1:1.1 (об.), відповідно, дає можливість отримати колоїдну суміш розчинів, яка складається з наночастинок срібла покритих шаром поверхнево активної речовини алкіл диметил-бензил амонієм хлоридом. Застосування такої колоїдної суміші розчинів дає можливість пролонгувати дію препарату «Сріблобенз» в наслідок послідовної дії компонентів: спочатку алкіл диметил-бензил амонію хлорид, а потім наночастинок срібла.

При співвідношенні, по об'єму, колоїдного розчину з наночастинками срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду менше ніж 1:1 збільшується кількість наночастинок срібла не покритих шаром алкіл диметил-бензил амонію хлоридом та зменшується пролонгована дія препарату.

При співвідношенні, по об'єму, колоїдного розчину з наночастинками срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду більш ніж 1:1.1, відповідно, збільшується кількість алкіл диметил-бензил амонію хлориду та зменшується ефективність віруліцидної дії препарату.

Розчинення колоїдної суміші наночастинок срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду в дистильованій воді до концентрації наночастинок срібла від $3 \cdot 10^{-5}$ до $2 \cdot 10^{-4}$ мас. % та алкіл диметил-бензил амонію хлориду від 0,03 до 0,22 мас. % дає можливість отримати робочі розчини препарату «Сріблобенз» для безпосереднього використання при дезінфекції та уникнути такої технологічної операції, як підготовка препарату до використання.

Розчинення колоїдної суміші наночастинок срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду в дистильованій воді до концентрації наночастинок срібла менш $3 \cdot 10^{-5}$ мас. % та алкіл диметил-бензил амонію хлориду менш 0,03 мас. % знижує ефективність дії препарату «Сріблобенз» при дезінфекції.

Розчинення колоїдної суміші наночастинок срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду в дистильованій воді до концентрації наночастинок срібла більш $2 \cdot 10^{-4}$ мас. % та алкіл диметил-бензил амонію хлориду більш 0,22 мас. % приводить до збільшення витрат препарату без суттєвого підвищення ефективності його дії.

Розчинення колоїдної суміші наночастинок срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду в дистильованій воді зв'язано з зниженням вартості отримання засобу «Сріблобенз».

Розчинення колоїдної суміші наночастинок срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду в деіонізованій воді не доцільно оскільки вартість деіонізованої води у 2-3 рази більше ніж дистильованої.

Розчинення колоїдної суміші наночастинок срібла і алкіл диметил-бензил амонію хлориду в водопровідній воді не доцільно оскільки відбува-

ється взаємодія домішок водопровідної води з наночастинками колоїдного розчину та погіршення ефективності дії засобу «Сріблобенз».

Приклад реалізації корисної моделі.

Спосіб отримання засобу «Сріблобенз», який пропонується, здійснювали таким чином. Гранули срібла (розміри та форму гранул визначали відповідно патенту на корисну модель № 38458) завантажували в розрядну камеру, після чого в її заливали деіонізовану воду, вмикали генератор розрядних імпульсів, який працював до отримання колоїдного розчину з певним вмістом наночастинок срібла, після отримання колоїдного розчину з певним вмістом наночастинок срібла генератор розрядних імпульсів вимикався і отриманий колоїдний розчин з наночастинками срібла розчинявся в алкіл диметил-бензил амонію хлориді, а потім колоїдна суміш наночастинок срібла та алкіл диметил-бензил амонію хлориду розчинялась в дистильованій воді.

Отримання наноматеріалу з біоцидними властивостями "Шумерське срібло" за відомим способом (найближчим аналогом) відбувалось відповідно до патенту України № 28222.

Фазовий та хімічний склад наночастинок відбувалось після їх виділення з розчинів шляхом сушіння крапель розчинів. Фазовий та хімічний склад наночастинок вивчалася методом рентгенівської дифракції. Рентгенографічні дослідження

проводились в монохроматичному $\text{CuK}\alpha$ - випромінюванні на дифрактометрі ДРОН-УМ1. Хімічний стан поверхневих атомів наночастинок вивчався методом рентгенівської фотоелектронної спектроскопії (РФЕС) на спектрометрі ЕС-2401.

Для визначення віруліцидних властивостей засобів, отриманих різними способами, була виконана робота з підготовки лабораторного посуду, приготування реактивів, живильних середовищ та перевірки обладнання - термостатів, водяних бань, мікроскопів тощо.

Роботу з визначення віруліцидної дії різних концентрацій засобів, отриманих різними способами, та параметрів їх застосування виконували на вірусах ньюкаслської хвороби птиці (штам Ла-Сота). Дослідження було сплановано і проведено, керуючись загально прийнятими рекомендаціями по застосуванню та багаторічним науково-практичним досвідом. Концентрації засобів, що досліджувались, витримували упродовж 30 хвилин.

Дослідження проводили суспензійним методом з використанням 9-ти денних курячих ембріонів для визначення залишкової інфекційності вірусів хвороби Ньюкасла. Вихідний титр вірусу ньюкаслської хвороби птиці $10^{9,5} \text{ ЕД}_{50}/\text{см}^3$. В дослідках по визначенню віруліцидної активності різних засобів використовували робочу концентрацію.

Також в якості тест-вірусу використовували ембріональну рідину 9-ти денних курячих ембріонів, в яких відбувалося розмноження вірусу ньюкаслської хвороби птиці (штам Ла-Сота). Вірусмісну рідину змішували з рівним об'ємом розчину різних концентрацій засобів, витримували 10, 30 хв.

Після вказаної експозиції залишки препаратів нейтралізували за допомогою 1% розчину гіпосульфату натрію, а самі проби розводили 10-тикратно в фізіологічному розчині та інфікували 9-тиденні курячі ембріони дозою по 0,2 мл, використовуючи по 4 ембріони на кожне розведення.

Контролем слугували вірус ньюкаслської хвороби птиці (штам Ла-Сота), який був оброблений наноматеріалом з біоцидними властивостями (прототип).

Параметри відомого способу (варіант 1 – найближчий аналог), способу, що заявляється (варіанти 2-4) та параметри способу, що виходять за межі, які заявляються (варіанти 5, 6) наведені в таблиці 1, а отримані результати - в таблиці 2.

З приведених в таблиці 1 даних видно, що при застосуванні способу, який пропонується скорочується час отримання колоїдного розчину наночастинок срібла в деіонізованій воді в 2-3 рази.

З даних наведених в таблиці 2 видно, що при застосуванні препарату, отриманого відомим способом (варіант 1 – найближчий аналог), при експозиції протягом 10 хв. інактивується до 35,3% від загальної кількості вірусних часток, а при 30 хв. експозиції - до 41,7%.

Отриманий за допомогою способу, що заявляється засіб «Сріблобенз» має суттєві переваги, а саме: при експозиції протягом 10 хв. інактивується до 98-100% від загальної кількості вірусних часток, а при 30 хв. експозиції - 100%. Видно, що за допомогою способу, що пропонується можливо отримувати препарат ефективності віруліцидної дії якого в 2,4 - 2,8 більше ніж препарату отриманого за допомогою відомого способу найближчий аналог.

При параметрах за пропонованою межею не спостерігається ефективна віруліцидна дія при більших експозиціях (варіанти 5, 6).

Таким чином, використання способу, який пропонується дозволяє отримувати віріліцидні засоби які мають підвищену ефективність та час протівірусної дії.

Істотними відмінностями корисної моделі є:

- послідовність операцій отримання засобу «Сріблобенз»;
- час роботи генератора розрядних імпульсів;
- створення колоїдної суміші наночастинок срібла та алкіл диметил-бензил амонію хлориду з певним співвідношенням;
- використання у якості розчинника колоїдної суміші дистильованої води.

Таблиця 1.

Параметри відомого способу отримання наноматеріалу з біоцидними властивостями (варіант 1 – найближчий аналог), способу що заявляється (варіанти 2-4) та ті, що виходять за межі параметрів, що заявляються (варіанти 5, 6).

№ варіанту	Колоїдний розчин наночастинок в деіонізованій воді, мг/л			Співвідношення в колоїдній суміші, об'ємні частини		Склад робочого розчину для використання, мас. %		
	Вміст срібла	Вміст міді	Час виготовлення, хв.	Наночастинок срібла	Алкіл диметил-бензил амонію хлорид	Наночастинок срібла	Алкіл диметил-бензил амонію хлорид	Решта (розчинник колоїдної суміші)
Відомий спосіб – найближчий аналог								
1	50	10	34	-	-	-	-	-
Пропонований спосіб								
2	60	-	10	1	1.00	$3,00 \cdot 10^{-5}$	0,03	Дистильована вода
3	70	-	15	1	1.05	$1,05 \cdot 10^{-4}$	0,11	Дистильована вода
4	80	-	17	1	1.10	$2,00 \cdot 10^{-4}$	0,22	Дистильована вода
5	50	-	8	1	0.90	$2,50 \cdot 10^{-5}$	0,02	Деіонізована вода
6	90	-	18	1	1.20	$2,25 \cdot 10^{-4}$	0,27	Водопровідна вода

Таблиця 2.
Ефективність інактивації вірусу ньюкаслської хвороби птиці робочими розчинами препаратів, отриманих за допомогою відомого засобу (варіант 1 – найближчий аналог), способу, що заявляється (варіанти 2-4) та з параметрами, що виходять за межі, які заявляються (варіанти 5, 6).

№ варіанту	Експозиція, хв.	Ефективність інактивації вірусу ньюкаслської хвороби птиці, (%)
Відомий засіб – найближчий аналог		
1	10	35,3
	30	41,7
Пропонований засіб		
2	10	98
	30	100
3	10	99,8
	30	100
4	10	100
	30	100
5	10	72,6
	30	79,6
6	10	89
	30	92,8