

ИМПРЕГНАЦИЯ СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА НЕСИММЕТРИЧНЫМИ ДИСУЛЬФИДАМИ В СРЕДЕ СУБКРИТИЧЕСКОГО ФРЕОНА

¹Д. Ю. Залепугин*, ²А. В. Максимкин, ^{2, 3}М. В. Киселевский,
¹Н. А. Тилькунова, ^{2, 3}Н. Ю. Анисимова, ¹И. В. Чернышова,
³Т. С. Спирина, ²Ф. С. Сенатов, ¹М. И. Власов

¹ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов» (ГосЗМП), Москва, Россия

²Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва,
Россия

³ФГБУ «Российский онкологический научный центр (РОНЦ) имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва, Россия

*zaledmit@gmail.com

Поступила в редакцию 25.05.2016 г.

Получены образцы сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ), импрегнированные модельными соединениями с антибактериальной активностью — несимметричными аллилдисульфидами: аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом и аллил-(8-хинолил)-дисульфидом. Впервые процесс импрегнации осуществлен в субкритическом фреоне R22 в отсутствие органических растворителей-модификаторов. Показано, что фреон R22 полностью удаляется из импрегнируемого полимерного образца по окончании процесса, что обеспечивает высокую степень чистоты получаемого материала. Потенциальные имплантаты на основе СВМПЭ, импрегнированного аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом и аллил-(8-хинолил)-дисульфидом, обладают антибактериальным и фунгицидным действием.

К л ю ч е в ы е с л о в а: субкритические фреоны, импрегнация, сверхвысокомолекулярный полиэтилен, имплантаты.

ВВЕДЕНИЕ

Технологии, основанные на применении сверхкритических (СК) сред для импрегнации фармацевтическими субстанциями полимерных материалов, используемых в качестве основы медицинских изделий, привлекают растущее внимание исследователей в последние годы. Преимуществом данных технологий является эффективность процесса импрегнации вследствие высокой проницаемости полимеров для СК растворителей, способных растворять фармацевтические субстанции. Традиционно используемый в таких процессах сверхкритический диоксид углерода является дешевым экологически безопасным агентом, легко удаляемым из обрабатываемого полимера в виде газа по окончании процесса импрегнации [1]. Отсутствие органических растворителей при изготовлении продукции медицинского назначения из импрегнированных полимерных материалов особенно важно в случае создания имплантатов, поскольку остаточные количества токсичных органических растворителей в этих изделиях оказывают негативное влияние на реструктуризацию дефекта в области имплантации [2—5]. Характерной осо-

бенностью обсуждаемых технологий является возможность проведения процесса импregnации при относительно низкой температуре, что исключает риск термического разложения как импregnируемых полимеров, так и вводимых в них фармацевтических субстанций [6]. Такой подход успешно применялся в офтальмологии для импregnации полимеров бактерицидными, противовоспалительными и противоопухолевыми препаратами при изготовлении искусственного хрусталика глаза. В качестве импregnируемых полимеров использовали полиметилметакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, акриламид, полилактоиды и их сополимеры с полигликолидами, а вводимых в них веществ — норфлоксацин, флурбипрофен, 5-фторурацил и др. [7, 8]. Ибупрофен в среде СК-СО₂ успешно инкорпорировали в глицеролдиметилакрилат [9] и хитозановые пленки [10]. Альгинатные пленки импregnировали натамицином в СК-СО₂ в присутствии этанола в качестве соразвителя [11]. Скаффолды на основе хитозана импregnировали дексаметазоном в среде СК-СО₂ при давлении от 80 до 140 атм и температуре 35—55 °С; время импregnации варьировалось от 3 до 6 ч. Степень импregnации увеличивалась с ростом температуры, давления и времени обработки [12].

Весьма перспективным направлением импregnации полимеров антимикробными препаратами является насыщение их сверхкритическими растительными экстрактами, обладающими бактерицидным действием. Преимуществом данного метода является возможность совмещения процессов экстракции и импregnации. Так, были получены медицинские изделия с бактерицидным покрытием из N-карбоксиметилхитозана, коллаген/целлюлозы и полимерных матриц на основе гиалуроновой кислоты, импregnированные СО₂-экстрактом плодов железного дерева [13]. Также были изготовлены скаффолды из биорезорбируемого поликапролактона, наполненные экстрактом лишайника семейства *Usnea*, с антибактериальной активностью в отношении *Listeria innocua* и метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus aureus*. Комбинированный процесс СК экстракции/импregnации осуществлялся при давлении 300 атм и температуре 40 °С [14].

Полиэтилены низкого и высокого давления, модифицированные с использованием СК сред, активно применяют в медицинских целях [15]. Трибологические свойства полиэтилена высокого давления улучшали путем импregnации его в среде СК-СО₂ α-токоферолом (витамином Е) [16]. Установлено, что при обработке полиэтилена высокого давления при температуре 100 °С и давлении 300 атм в среде СК-СО₂ температура плавления полимера снижается на 5—10 °С [17]. Разработан процесс импregnации имплантатов на основе полиэтилена высокого давления гиалуроновой кислотой в среде СК-СО₂ [18]. В процессе импregnации полиэтилена низкой плотности тимолом в СК-СО₂ получены полимерные пленки с антимикробным покрытием, используемые для упаковки пищевых продуктов. В данном случае давление является ключевым параметром, влияющим на эффективность процесса импregnации [19].

В среде СК-СО₂ можно создавать смешанные полимерные материалы. Так, полистирол и полиэтилен импregnировали полидиметилсилоксаном [20], а полиэтилен — полиглицидилметакрилатом в СК-СО₂ [21].

Следует отметить, что одновременно СК-СО₂ является эффективной средой для очистки поверхностного слоя полимера от различных примесей, препятствующих прочной фиксации конструкции имплантата в тканях реципиента [22]. Также низкомолекулярный полиэтилен очищают от летучих примесей в СК-СО₂ в статическом [23] и динамическом [24] режимах, что обеспечивает лучшую приживаемость имплантата. Поверхностный слой СВМПЭ эффективно очищали от антиоксидантной добавки Ethanox 330 в СК-СО₂ в присутствии 10 % метилхлорида

или метанола как модификатора [25]. Экстракция добавок Igranox 1076 и Igrafos 168 с поверхности СВМПЭ в СК-СО₂ не требовала добавления модификатора [26].

Известно, что импрегнацию полимерных матриц фармацевтическими субстанциями успешно используют для создания систем медленного высвобождения лекарств в организме [27–29].

Ранее нами было показано, что некоторые несимметричные аллилдисульфиды обладают выраженным антимикробным действием [30–32]. Также установлено, что два несимметричных аллилдисульфида (аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфид и аллил-(8-хинолил)-дисульфид) растворяются в субкритическом фреоне R22 в 4–5 раз лучше, чем в СК-СО₂, при одинаковых температуре и давлении: 40 °С и 200 атм соответственно [33]. Исходя из полученных ранее результатов, данные несимметричные аллилдисульфиды в настоящей работе предполагается использовать как модельные антибиотики, а фреон R22 — в качестве субкритической среды для насыщения образцов сверхвысокомолекулярного полиэтилена.

Фреон R22 (дифторхлорметан, $t_{\text{кип}} = -40,9$ °С, $t_{\text{кр}} = 96,1$ °С, $P_{\text{кр}} = 50$ атм) — вещество с низкой опасностью для озонового слоя, потенциал разрушения озонового слоя (ODP) составляет 0,05. Потенциал глобального потепления (GWP) — 1580 [34].

Целями настоящей работы являются:

- 1) импрегнация образцов СВМПЭ модельными антибиотиками — несимметричными аллилдисульфидами: аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом и аллил-(8-хинолил)-дисульфидом в субкритическом фреоне R22;
- 2) исследование развития во времени процесса десорбции («drug release») введенных в образцы СВМПЭ аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида и аллил-(8-хинолил)-дисульфида;
- 3) оценка антибактериальных и фунгицидных свойств потенциальных имплантатов на основе полимера СВМПЭ, импрегнированного аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом и аллил-(8-хинолил)-дисульфидом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали фреон R22 производства «РББ Трейд» (Москва). Несимметричные аллилдисульфиды аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфид и аллил-(8-хинолил)-дисульфид синтезированы авторами статьи. Синтез несимметричных аллилдисульфидов и идентификация полученных соединений методом масс-спектрометрического анализа, а также методом ЯМР подробно описаны в [33]. Чистота использованных в работе соединений не менее 99 %.

Для изготовления каркаса имплантата использовали СВМПЭ марки GUR 4120 со средней молекулярной массой $5 \cdot 10^6$ г/моль. Для получения монолитных образцов СВМПЭ подвергали термопрессованию при 180 °С и 70 МПа. Образцы выдерживали под давлением 2 ч, после чего охлаждали на воздухе.

Для окрашивания образцов СВМПЭ в среде субкритического фреона использовали краситель «судан черный» (Sudan Black B, CAS 4197-25-5, Allbis, Санкт-Петербург), содержание основного вещества не менее 90 %.

Экспериментальные образцы СВМПЭ представляли собой цилиндры диаметром $10,0 \pm 0,5$ мм и высотой $3,0 \pm 0,2$ мм.

Исследование взаимодействия фреона R22 с СВМПЭ

Непосредственно перед изучением процесса импрегнации образцов СВМПЭ аллилдисульфидами в среде субкритического фреона R22 было необходимо

**Импregnация сверхвысокомолекулярного полиэтилена
несимметричными дисульфидами в среде субкритического фреона**

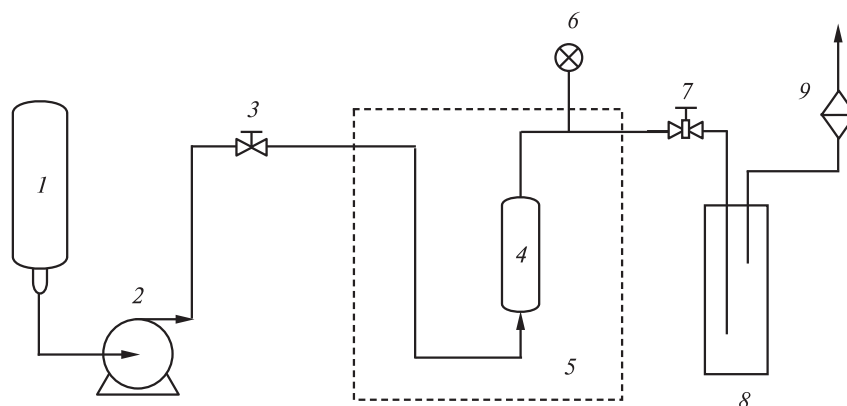


Рис. 1. Принципиальная схема установки насыщения образцов СВМПЭ в среде фреона R22:

1 — баллон с фреоном; 2 — насос высокого давления; 3 — вентиль; 4 — ячейка высокого давления; 5 — термостат; 6 — манометр; 7 — обогреваемый вентиль; 8 — сепаратор; 9 — фильтр

исследовать характер взаимодействия R22 с полимером, в частности, оценить глубину проникновения фреона в полимер (по прокрашиванию красителем «судан черный») и его относительное количество. Эксперименты проводили на установке, принципиальная схема которой изображена на рис. 1.

Образцы СВМПЭ помещали в ячейку высокого давления 4 объемом 32 мл, в эту же ячейку вносили 10 мг красителя «судан черный», затем систему заполняли фреоном R22 с помощью насоса 2, при этом открывали вентиль 3 при закрытом вентиле 7. После заполнения ячейки до заданного давления включали нагрев термостата 5. Эксперимент проводили в статических условиях. В случае необходимости давление корректировали вентилями и насосом. Ячейку высокого давления выдерживали при заданных температуре и давлении в течение 60 мин, затем давление медленно (в течение 10 мин) понижали до атмосферного, ячейку высокого давления открывали, обработанный образец СВМПЭ взвешивали.

После обработки образец разрезали поперек и измеряли глубину обработки (окрашенный слой), соответствующую условиям эксперимента.

Десорбцию фреона R22 из образца СВМПЭ измеряли гравиметрически при комнатной температуре. Измерения проводили с интервалом 12 ч на весах OHAUS Adventurer Pro AV264C, разрешение 0,0001 г.

**Импregnация образцов СВМПЭ несимметричными дисульфидами
в среде субкритического фреона R22**

Процесс импregnации образцов СВМПЭ антибактериальными несимметричными дисульфидами аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом и аллил-(8-хинолил)-дисульфидом в среде субкритического фреона R22 осуществляли на установке, принципиальная схема которой представлена на рис. 2.

До начала эксперимента аллилдисульфиды загружали в дозатор 7; объем дозатора 25 мл, количество вещества, загружаемого в дозатор, 1 г.

Для лучшего распределения в дозаторе и создания развернутой поверхности твердый аллил-(8-хинолил)-дисульфид наносили на силанизированные стеклянные шарики (MERCK, Glass beads 0.2 mm). Равномерное распределение и удержание вещества на поверхности стеклянных шариков осуществлялось за счет

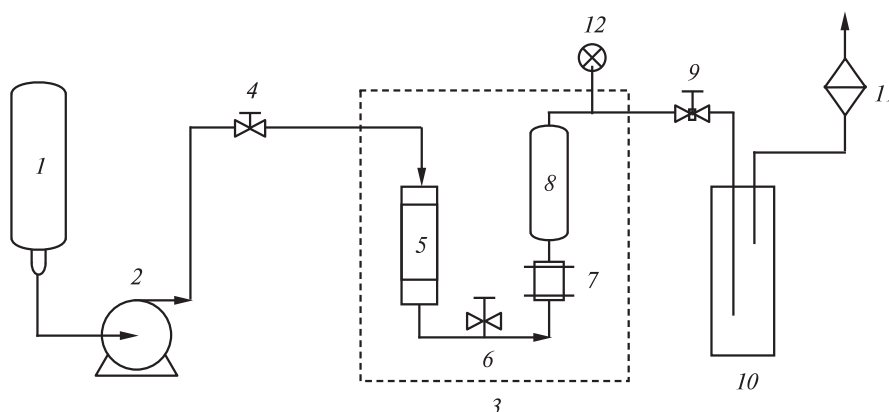


Рис. 2. Принципиальная схема установки для импрегнации СВМПЭ аллилдисульфидами: 1 — баллон с фреоном R22; 2 — насос высокого давления; 3 — термостат; 4, 6 — вентили; 5 — бустерный баллон; 7 — дозатор вещества; 8 — ячейка высокого давления; 9 — обогреваемый вентиль; 10 — сепаратор; 11 — фильтр; 12 — манометр

электростатических сил. В случае жидкого аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида вместо стеклянных шариков использовали стекловату. Импрегнируемый образец СВМПЭ помещали в ячейку высокого давления 8, затем включали насос 2 и термостат 3, задавая температуру эксперимента; при этом вентили 4 и 6 открыты, вентиль 9 закрыт. Для лучшего насыщения потока в дозаторе рабочее давление в ячейке устанавливали постепенно (в течение 10 мин). При заданных температуре и давлении происходило насыщение образца СВМПЭ диаллилдисульфидом. Для обоих использованных аллилдисульфидов процесс импрегнации проводили в одинаковых условиях: температура 40 °С, давление 200 атм, время обработки 60 мин. По окончании эксперимента давление в ячейке и дозаторе сбрасывали; при этом вентили 4 и 6 закрыты, вентиль 9 открыт. Поток фреона R22 после очистки в сепараторе 10 и на фильтре 11 в виде газа направляли в вытяжную вентиляцию, а импрегнированные образцы СВМПЭ извлекали для изучения десорбции аллилдисульфидов во времени.

Для исследования выделения аллилдисульфидов в водную среду импрегнированные образцы помещали на 24 ч в герметично закрытую пробирку, содержащую 1 мл дистиллированной воды, после чего водный раствор удаляли и анализировали, а в пробирку с образцом добавляли свежую порцию дистиллированной воды (1 мл). Эксперимент продолжали до отсутствия аллилдисульфида в пробе.

Количественный анализ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Условия анализа: хроматограф GILSON-307; детектор UV/VIS-155, длина волны детектирования 254 нм; элюент — ацетонитрил/вода/изопропанол 60 : 35 : 5, скорость потока 1 мл/мин, колонка Luna 3 мкм, Phenyl-Hexyl, диаметр 4,6 мм, длина 150 мм. Калибровку проводили методом внешнего стандарта.

Исследование антибактериального и фунгицидного воздействия образцов СВМПЭ, импрегнированных аллил-(8-хинолил)-дисульфидом и аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом

Образцы СВМПЭ, на которые согласно методике, описанной в предыдущем разделе, нанесены аллил-(8-хинолил)-дисульфид или аллил-(бензотиазол-2-ил)-

**Импregnация сверхвысокомолекулярного полиэтилена
несимметричными дисульфидами в среде субкритического фреона**

дисульфид, тестировали на антибактериальную и фунгицидную (противогрибковую) активность. До проведения тестирования образцы СВМПЭ выдерживали при комнатной температуре в течение 5 суток, чтобы обеспечить полную десорбцию фреона R22 из образца. В качестве биообъектов для оценки антибактериальной активности использовали тест-культуры различных микроорганизмов: грамотрицательных бактерий (*A. lwoffii*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneum. pneumoniae*), грамположительных бактерий (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, *B. cereus*) и дрожжевых грибов *Candida albicans*. Выделенные микроорганизмы были идентифицированы на микробиологическом анализаторе BD BBL Crystal Autoreader (Becton Dickinson, USA) и охарактеризованы как чувствительные к воздействию антибиотиков различных групп.

Исследование проводили с использованием диффузионного метода, основанного на проникновении биологически активного соединения из носителя (образец из СВМПЭ) в прилегающую область плотной питательной среды, подавляющего там образование колоний микроорганизмов. С этой целью производили посев стандартизированных взвесей 18–20-часовых тест-культур бактерий (1 ед. McFarland) или грибов (3 ед. McFarland) на агар-агар Мюллера — Хинтона (Pronadisa, Spain) в чашки Петри диаметром 90 мм методом плотного штриха. Испытуемые образцы помещали на поверхность агар-агара после его подсушивания. Инкубировали чашки дном вниз при 37 °С в CO₂-инкубаторе 20 ч. Результаты учитывали, измеряя вокруг образцов ширину зон агар-агара, где отсутствует или изменен рост колоний тест-культуры микроорганизмов. Проводили не менее 11 измерений. Результат статистического анализа первичных данных представлен в виде медианного значения и размаха квартилей.

По результатам проведенных измерений оценивали чувствительность тест-культур микроорганизмов к бактериостатическому воздействию исследованных соединений. Тест-культуры считали чувствительными при ширине зоны эффективного воздействия более 3 мм; умеренно-чувствительными — при ширине зоны 1–3 мм; устойчивыми — при отсутствии признаков подавления или торможения колониеобразования в питательной среде (зона эффективного воздействия соответствует 0 мм).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментов по поглощению фреона R22 образцами СВМПЭ представлены в таблице 1. Данные получены по трем параллельным опытам. Внешний вид образцов до и после обработки представлен на рис. 3а и б соответственно, а поперечный и продольный срезы образца — на рис. 3в. Глубина проникнове-

Таблица 1

Сорбция фреона R22 образцами СВМПЭ в зависимости от условий эксперимента

Условия эксперимента			Отношение веса сорбированного фреона к весу образца, %
Температура, °С	Давление, атм	Время, мин	
40	200	60	0,28
80	200	60	0,80
105	200	60	2,30

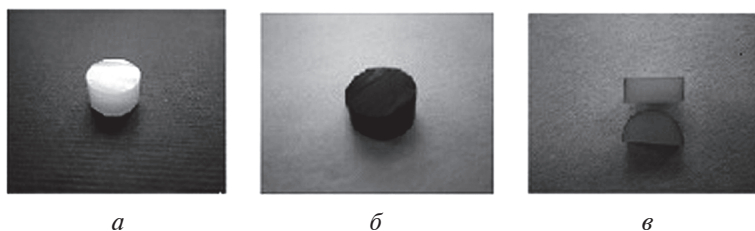


Рис. 3. Фотографии образцов СВМПЭ:

a — исходный образец; *б* — после обработки красителем «судан черный» в среде субкритического фреона R22 при 40 °С и 200 атм (60 мин); *в* — срезы образца СВМПЭ после обработки красителем «судан черный»

ния субкритической фазы фреона в образцы СВМПЭ в условиях эксперимента составляла ~0,2 мм.

Зависимость остаточного количества фреона в образце от времени при его десорбции представлена на рис. 4. Как следует из приведенных данных, из образца СВМПЭ, обработанного фреоном R22 при 40 °С и 200 атм в течение 60 мин, полная десорбция фреона происходит за 72 ч (3 суток).

Усредненные по результатам трех экспериментов кривые выделения аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида и аллил-(8-хинолил)-дисульфида из образцов СВМПЭ представлены на рис. 5. Как следует из приведенных данных, начальные количества выделяемых веществ практически одинаковы (~5 мкг). Однако далее характер выделения двух аллилдисульфидов существенно различен: если аллил-(8-хинолил)-дисульфид (А) выделяется из образца СВМПЭ достаточно быстро (до 10 суток), то выделение аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида (В) происходит более плавно и продолжается более 35 суток. Важно отметить, что по данным рис. 4 полная десорбция самого фреона R22 из образца СВМПЭ, заполненного в аналогичных условиях, продолжается всего 3 суток. Таким образом, десорбция фреона из образцов СВМПЭ не является движущей силой для выделения аллилдисульфидов, которое представляет собой самостоятельный процесс.

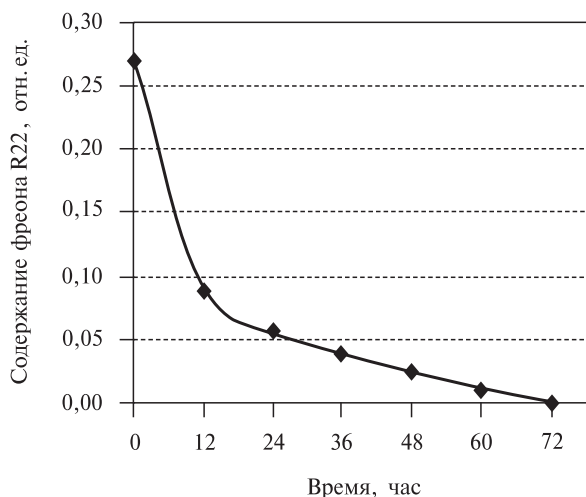


Рис. 4. Зависимость количества (масса, *m*) остаточного фреона R22 при десорбции из образца СВМПЭ от времени (20 °С)

Импregnация сверхвысокомолекулярного полиэтилена несимметричными дисульфидами в среде субкритического фреона

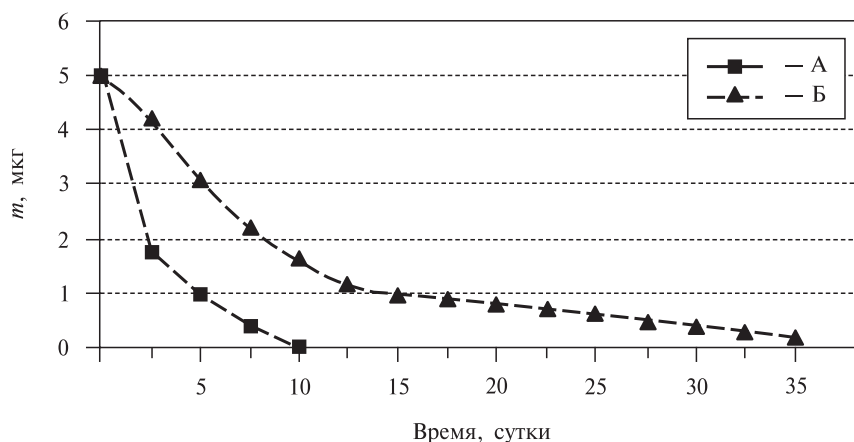


Рис. 5. Зависимость количества (масса, m) аллил-(8-хинолил)-дисульфида (А) и аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида (Б) в пробе от времени при выделении из образцов СВМПЭ

Результаты оценки чувствительности тест-культур микроорганизмов к бактериостатическому воздействию исследованных соединений приведены в таблице 2 и проиллюстрированы на рис. 6.

Таблица 2

Оценка воздействия образцов СВМПЭ, импрегнированных аллил-(8-хинолил)-дисульфидом (А) и аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом (В), на колониеобразование микроорганизмов

Тест-культура		Зона эффективного действия на колониеобразование, мм				Оценка чувствительности тест-культуры	
Окраска по Граму	Вид	Подавленное		Отсроченное		А	В
		А	В	А	В		
Грамположительные	<i>E. faecalis</i>	0 (0–1)	2 (1–2)	—	—	у*	у/ч**
	<i>B. cereus</i>	6 (5–6)	3 (2–3)	—	—	ч***	у/ч
	<i>B. subtilis</i>	6 (5–6)	6 (6–7)	5 (4–6)	—	ч	ч
	<i>S. epidermidis</i>	1 (1–2)	10 (9–10)	8 (7–9,5)	—	у/ч	ч
	<i>S. aureus</i>	1 (1–2)	7 (5–8)	6 (5–7)	—	у/ч	ч
	<i>Candida albicans</i>	3 (2–4)	4 (3–4)	7 (6–8)	—	у/ч	ч
Грамотрицательные	<i>A. lwoffii</i>	0	0	0	0	у	у
	<i>P. vulgaris</i>	0	0	0	0	у	у
	<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	у	у
	<i>E. coli</i>	0	0	0	0	у	у
	<i>K. pneum. pneumoniae</i>	0	0	0	0	у	у

* Устойчивые; ** умеренно-чувствительные; *** чувствительные.

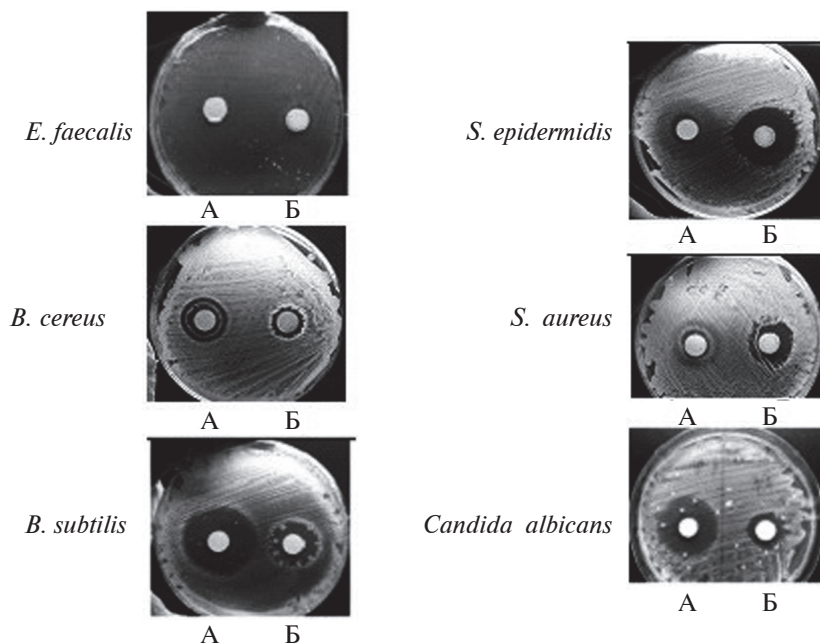


Рис. 6. Зона эффективного воздействия на колониобразование микроорганизмов вокруг образцов СВМПЭ, импрегнированных аллил-(8-хинолил)-дисульфидом (А) и аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом (Б)

Полученные в ходе описанного эксперимента данные позволили констатировать, что исследуемые модельные системы угнетали колониобразование только грамположительных микроорганизмов (бактерий и грибов), что может быть связано с наличием у грамотрицательных культур более мощной и сложной по строению клеточной стенки с внешней мембраной. При этом при тестировании образцов с аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом наблюдали торможение колониобразования 4 видов тест-культур: бактерий видов *B. subtilis*, *S. epidermidis*, *S. aureus* и грибов вида *C. albicans* без признаков формирования зон с отсроченным колониобразованием. К воздействию аллил-(8-хинолил)-дисульфида была более всего чувствительна культура *B. cereus*, тогда как на культурах *B. subtilis*, *S. epidermidis*, *S. aureus* и *C. albicans* наблюдали не столько угнетение, сколько изменение их колониобразования, что позволило характеризовать эти культуры как умеренно-чувствительные к данной модельной системе. Это, вероятно, свидетельствует о краткосрочном бактериостатическом эффекте данного вещества по отношению к перечисленным культурам, при котором соединение препятствует делению живых колониобразующих единиц микроорганизмов. Бактерии вида *E. faecalis* были устойчивы к воздействию системы на основе аллил-(8-хинолил)-дисульфида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены образцы СВМПЭ, импрегнированные модельными антибиотиками — несимметричными аллилдисульфидами: аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом и аллил-(8-хинолил)-дисульфидом. Впервые процесс импрегнации осуществлен в субкритическом фреоне R22 в отсутствие органических растворителей-модифи-

каторов, что обусловлено достаточно высокой растворимостью аллилдисульфидов в данной среде. Показано, что фреон R22 полностью удаляется из импрегнируемого полимерного образца по окончании процесса, что обеспечивает высокую степень чистоты получаемого материала. Изучено выделение («drug release») аллилдисульфидов, введенных в образцы СВМПЭ, причем в случае аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида (35 суток) этот процесс был гораздо более продолжительным, чем в случае аллил-(8-хинолил)-дисульфида (10 суток). Важно отметить, что десорбция фреона R22 из образца СВМПЭ происходит существенно быстрее (3 суток). Показано, что потенциальные имплантаты на основе полимера СВМПЭ, импрегнированного аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфидом и аллил-(8-хинолил)-дисульфидом, обладают антибактериальным и фунгицидным действием, причем образцы на основе аллил-(бензотиазол-2-ил)-дисульфида по целому ряду тест-культур проявили более высокую активность, что может быть связано с различным характером выделения дисульфидов из образцов. Таким образом, полученные импрегнированные полимерные системы можно рассматривать как прототипы для создания новых имплантатов.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014—2020 годы» при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России, соглашение № 14.578.21.0055 от 19 сентября 2014 г. Уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI57814X0055.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Theilgaard N., Svensson A., Olsen A., Thomsen P., Alm M. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2013. Vol. 2. Suppl. 1. O014.
2. Ahern R.J., Crean A.M., Ryan K.B. J. of Pharmaceutics. 2012. Vol. 439. P. 92.
3. Duarte A.R.C., Santo V.E., Alves A., Silva S.S., Moreira-Silva J., Silva T.H., Marques A.P., Sousa R.A., Gomes M.E., Mano J.F., Reis R.L. J. Supercrit. Fluids. 2013. Vol. 79. P. 177.
4. Quirk R.A., France R.M., Shakeshelf K.M., Howdle S.M. Current Opinion in Solid State and Materials Science. 2004. Vol. 8. No. 3—4. P. 313.
5. Duarte A.R.C., Caridade S.G., Mano J.F., Reis R.L. Materials Science and Engineering C. 2009. Vol. 29. P. 2110.
6. Champeau M., Thomassin J.-M., Tassaing T., Jerome C. J. of Controlled Release. 2015. Vol. 209. P. 248.
7. Chomon C.G., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C. Materials. 2011. Vol. 439. No. 4. P. 1927.
8. Chomon C.G., Braga M.E.M., de Sousa H.C., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C. European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2012. Vol. 82. No. 2. P. 383.
9. Restani R.B., Correia V.G., Bonifacio V.D.B., Aguiar-Ricardo A. J. Supercrit. Fluids. 2010. Vol. 55. No. 1. P. 333.
10. Tang C., Guan Y.-X., Yao S.-J., Zhu Z.-Q. International J. of Pharmaceutics. 2014. Vol. 473. No. 1—2. P. 434.
11. Bierhalz A.C.K., da Silva M.A., de Sousa H.C., Braga M.E.M., Kieckbusch T.G. J. Supercrit. Fluids. 2013. Vol. 76. P. 74.
12. Duarte A.R.C., Mano J.F., Reis R.L. European Polymer Journal. 2009. Vol. 45. No. 1. P. 141.
13. Dias A.M.A., Rey-Rico A., Oliveira R.A., Marceneiro S., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A., Júnior R.N.C., Braga M.E.M., de Sousa H.C. J. Supercrit. Fluids. 2013. Vol. 74. P. 34.
14. Fanovich M.A., Ivanovic J., Mistic D., Alvarez M.V., Jaeger P., Zizovic I., Eggers R. J. Supercrit. Fluids. 2013. Vol. 78. P. 42.
15. Morley K.S., Webb P.B., Tokareva N.V., Krasnov A.P., Popov V.K., Zhahg J., Roberts C.J., Howdle S.M. European Polymer Journal. 2007. Vol. 43. No. 2. P. 307.
16. Gamse T., Marr R., Wolf C., Lederer K. Hem. Ind. 2007. Vol. 61. No. 5. P. 229.

17. Cucek D., Perko T., Ilic L., Znoj B., Venturini P., Knez Z., Skerget M. J. *Supercrit. Fluids*. 2013. Vol. 78. P. 54.
 18. Fernandez-Ronco M.P., Kluge J., Krieg J., Rodriguez-Rojo S., Andreatta B., Luginbuehl R., Mazzotti M., Sague J. J. *Supercrit. Fluids*. 2014. Vol. 95. P. 204.
 19. Torres A., Romero J., Macan A., Guarda A., Galotto M.J. J. *Supercrit. Fluids*. 2014. Vol. 85. P. 41.
 20. Bavraktar Z., Kiran E. J. *Supercrit. Fluids*. 2008. Vol. 44. No. 1. P. 48.
 21. Daneshvar M., Kamali H., Masoomi M., Ghaziaskar H.S. J. *Supercrit. Fluids*. 2012. Vol. 70. P. 119.
 22. Kohli R. *Contaminant Removal and Monitoring*. 2013. P. 1.
 23. Cristancho D., Guzman J.D., Taylor C., Ortiz-Vega D., Acosta H., Hall K.R. J. *Supercrit. Fluids*. 2012. Vol. 69. P. 124.
 24. Zhou L.Y., Ashraf-Khorassani M., Taylor L.T. J. *J. of Chromatography A*. 1999. Vol. 858. No. 2. P. 209.
 25. Pinto A.M., Taylor L.T. J. *J. of Chromatography A*. 1998. Vol. 811. No. 1–2. P. 163.
 26. Arias M., Penichet I., Ysambertt F., Bauza R., Zougagh M., Rios A. J. *Supercrit. Fluids*. 2009. Vol. 50. P. 22.
 27. Kaparisedes C., Alexandridou S., Kotti K., Chaitidou S. J. *Nanotechnol.* 2006. P. 2.
 28. Pasut G., Veronese F.M. *Prog. Polym. Sci.* 2007. Vol. 32. P. 933.
 29. Mandal S.C., Mandal M. *Pharma Times*. 2010. Vol. 42. P. 13.
 30. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Власов М.И., Мулюкин А.Л. *СКФ-ТП*. 2014. Т. 9. № 3. С. 73.
 31. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Яшин Ю.С., Чернышова И.В., Мишин В.С., Мулюкин А.Л. *СКФ-ТП*. 2010. Т. 5. № 1. С. 88.
 32. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Мулюкин А.Л. *СКФ-ТП*. 2012. Т. 7. № 4. С. 72.
 33. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Власов М.И. *СКФ-ТП*. 2015. Т. 10. № 4. С. 73.
 34. Камачев В.А., Шадрин А.Ю., Мурзин А.А., Шафиков Д.Н. *СКФ-ТП*. 2007. Т. 2. № 3. С. 48.
-
-

IMPREGNATION OF ULTRA HIGH DENSITY POLYETHYLENE WITH UNSYMMETRICAL DISULFIDES IN SUBCRITICAL FREON MEDIA

**¹D.Yu. Zalepugin, ²A.V. Maksimkin, ^{2,3}M.V. Kiselevsky, ¹N.A. Tilkunova,
^{2,3}N.Yu. Anisimova, ¹I.V. Chernyshova, ³T.S. Spirina, ²F.S. Senatov,
¹M.I. Vlasov**

¹Federal State Unitary Enterprise «State Plant of Medicinal Drugs», Moscow, Russia

²National University of Science and Technology «MISIS», Moscow, Russia

³Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For the first time ultra high density polyethylene (UHDPE) samples impregnated with antibacterial unsymmetrical disulfides (allyl benzothiazol-2-yl disulfide and allyl 8-quinolyl disulfide) were obtained in subcritical freon R22 in the absence of organic solvents as modifiers. Freon R22 was completely removed from the impregnated samples that provided a high purity of the final material. Potential implants based on the UHDPE impregnated with unsymmetrical disulfides were shown to manifest antibacterial and antifungal activity.

Key words: subcritical freons, impregnation, ultra high density polyethylene, implants.
