

На правах рукописи



Хлыстова Татьяна Сергеевна

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ
ДЕПО-МАТЕРИАЛОВ НА ТЕКСТИЛЬНОЙ И
ГИДРОГЕЛЕВОЙ ОСНОВЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПЕЧАТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ИЗ СМЕСИ БИОПОЛИМЕРОВ-
ПОЛИСАХАРИДОВ**

05.19.02 – технология и первичная обработка
текстильных материалов и сырья

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре «Химические технологии и нетканые материалы» института текстильной и легкой промышленности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет технологий и управления имени К.Г. Разумовского (Первый казачий Университет)» и в ООО «Колетекс», г. Москва.

Научный руководитель:

доктор технических наук, профессор **Олтаржевская Наталия Дмитриевна**

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки РФ доктор технических наук, профессор **Киселев Александр Михайлович**
Заведующий кафедрой «Химические технологии и дизайн текстиля»

Санкт – Петербургского государственного университета технологии и дизайна

Кандидат технических наук, с.н.с.

Братченя Людмила Алексеевна
Старший научный сотрудник АО «Научно-исследовательский институт нетканых материалов»

Ведущая организация:

ООО «Инжиниринговый центр текстильной и легкой промышленности»
г. Иваново

Защита состоится «03» декабря 2015 г. в 10-00 ч. на заседании диссертационного совета Д 212.144.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии» по адресу: 117997, г. Москва, Садовническая ул., д. 33., стр.1, к. 156.

Тел.: +7(495)951-41-07, e-mail: asp.mgudt@yandex.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет дизайна и технологии» и на сайте: <http://www.mgudt.ru/aspirantura/dissertations.aspx>

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь совета
Д 212.144.06
Доктор технических наук,
профессор

Кирсанова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание материалов и изделий из них для оказания помощи больным и пострадавшим людям всегда было и будет актуальной гуманитарной задачей. В XXI веке лечебные материалы (ЛМ), раневые покрытия (РП) и повязки становятся все более многофункциональными.

Диссертационная работа посвящена созданию ЛМ с помощью технологии плоскошаблонной текстильной печати, содержащих в качестве загустителей биополимерные композиции и, в частности, альгинат натрия (АН), гиалуроновую кислоту (ГК) и пектин. Это позволило за счет объединения свойств нескольких природных полимеров создать ассортимент депо-материалов с повышенной биологической активностью для применения в различных областях медицины, обладающих атравматичными свойствами, способных ускорять заживление ран и предотвращать риск образования рубцов, усиливать действие лекарств, обеспечивать направленную прогнозируемую и пролонгированную доставку лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных веществ (БАВ) к очагу поражения. Универсальность рассматриваемой технологии позволит использовать ее для создания новых отечественных текстильных и гидрогелевых материалов, содержащих в качестве загустителей при печати биополимерные композиции со специфическими адгезионными, гемостатическими и терапевтическими свойствами, которые можно применять по дополнительному, «второму» назначению, в частности, для направленного подведения ЛП в полости организма. Это актуально для лечения различных заболеваний, в т.ч. урологических, и, безусловно, расширяет области медицинского использования технологии и полученной на ее основе лечебной продукции, повышая значимость диссертационного исследования.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель работы – разработка научно обоснованной эффективной технологии получения медицинских лечебных депо-материалов на текстильной и гидрогелевой основе, обладающих повышенной биологической активностью за счет использования печатных композиций из нескольких биополимеров, с учетом специфики их применения в различных областях медицины (хирургия, комбустиология, ревматология, онкология, косметология, урология). Поставленная цель определяет следующие задачи исследования:

- выбор текстильного материала (ТМ), обеспечивающего доставку иммобилизованного в нем ЛП к патологическому очагу в зависимости от предполагаемой области медицинского применения создаваемого ЛМ;

- оценку целесообразности применения технологии текстильной печати и нахождение вариантов ее модификации в зависимости от медицинских требований к создаваемому ЛМ;

- изучение влияния свойств композиций на массоперенос ЛП из создаваемых ЛМ к патологическому очагу в организме;

- разработку состава полимерной композиции, наносимой на ТМ для подведения введенных в нее ЛП, позволяющего усилить биологическую активность и лечебную эффективность создаваемых изделий;
- изучение влияния ТМ и полимерных композиций на атравматические свойства получаемых РП, разработку путей повышения атравматичности РП;
- создание на основе выбранных ТМ, разработанной композиции и предложенного способа ее нанесения ассортимента ЛМ с учетом области их применения в медицине;
- разработку состава гидрогелевой полимерной композиции, используемой при лечении урологических заболеваний и обеспечивающей заранее заданные по медицинским показаниям свойства, изучение эффективности ее применения;
- разработку технической документации, необходимой для выпуска ЛМ на текстильной и гидрогелевой основе и проведение испытаний создаваемых материалов (токсикологических, технических, клинических и т.д.).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Исследованы особенности реологического поведения (вязкость, индекс течения, коэффициент чувствительности к сдвигу, показатель консистенции, предел текучести) индивидуальных растворов полимеров (гиалуронат натрия (ГН), АН, пектин) и смесей на их основе в различных соотношениях с целью научного обоснования выбора оптимального состава композиций с наилучшими лечебными и технологическими (применительно к технологии плоскошаблонной печати) свойствами.

2. Предложены способы увеличения атравматических свойств РП как за счет подбора состава печатной композиции, наносимой на ТМ, так и за счет создания дополнительного атравматичного слоя из полиэфирной сетки на поверхности РП.

3. На основании анализа диффузионно-сорбционных закономерностей массопереноса ЛП из лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе в модельные внешние среды (бура-янтарный буфер, физиологический раствор, дистиллированная вода) показано, что введение в композицию на основе АН дополнительно биополимеров-полисахаридов (ГН, пектин) позволяет увеличивать ее биологическую активность, не снижает массоперенос иммобилизованных ЛП во внешнюю среду, что подтверждает целесообразность их совместного использования. Введение нескольких полимеров в печатную композицию позволяет управлять скоростью массопереноса, замедляя или ускоряя высвобождение ЛП, получая ЛМ с прогнозируемыми свойствами.

4. Впервые предложено использовать для применения в терапии урологических заболеваний бикомпонентную полимерную композицию на основе АН и ГН при научно-обоснованном соотношении полимеров, что позволяет обеспечить повышенную адгезию композиции к стенкам биологического органа (мочевого пузыря) с целью обеспечения защиты биологических тканей и повышения эффективности лечения.

5. Изучено влияние рН внешней среды (организм человека) на массоперенос ЛП из создаваемого материала и показано, что снижение рН внешней среды приводит к существенному увеличению скорости высвобождения введенного ЛП (на примере диоксида) из гидрогелевых композиций на основе АН и ГН во внешнюю среду; получен-

ные результаты необходимо учитывать при создании материалов для различных областей медицинского применения.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Теоретическая значимость работы заключается в следующем:

Выявлены количественные закономерности, характеризующие реологические свойства смесей биополимеров, необходимые для применения в качестве загустителей при плоскошаблонной печати.

С учетом тенденций современной медицины по эффективному использованию ГК в лечении различных заболеваний предложено, с целью повышения их биологической активности и лечебного эффекта, ее применение как загустителя при получении лечебных текстильных материалов по технологии плоскошаблонной печати.

Установлена возможность управления скоростью массопереноса ЛП в модельные внешние среды за счет использования нескольких полимеров – полисахаридов (АН, ГН, пектин) в различном соотношении.

Практическая значимость проведенных исследований:

Доказана целесообразность использования композиции на основе смесей выбранных биополимеров (АН, ГН, пектин) в качестве загустителей при создании лечебных депо-материалов различного медицинского назначения (раневые атравматические покрытия, гидрогелевые материалы) по технологии текстильной печати, что позволило получить новый ассортимент ЛМ с повышенной биологической активностью.

Предложена технология получения лечебных РП с повышенной атравматичностью для применения в комбустиологии за счет использования слоя из полиэфирной (ПЭ) сетки и биологически активной полимерной композиции. Разработан метод закрепления дополнительного атравматического слоя из ПЭ сетки на поверхности лечебного ТМ путем приклеивания ее с помощью печатной композиции, наносимой на ТМ.

Разработаны технология получения и состав гидрогелевой композиции для введения в мочевого пузыря при лечении урологических заболеваний, позволяющие за счет экспериментально установленных концентраций АН и ГН увеличить адгезию полимерного слоя к стенкам мочевого пузыря, что способствует его защите и лечению.

Проведены успешные токсикологические и технические испытания лечебных аппликационных материалов на текстильной основе для закрытия ран, ожогов и послеоперационных швов, гидрогелевых материалов для лечения урологических заболеваний, а также их клиническое изучение.

Разработаны технологические режимы производства лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе для конкретных областей медицинского применения, предусматривающие варьирование состава и концентрации биополимеров, входящих в загущенную композицию, специфику выбора ТМ, технологических параметров печати (вязкость композиции, число проходов ракля через шаблон), условия стерилизации получаемых изделий.

Разработаны технологические регламенты на выпуск созданных материалов и, совместно с врачами, методики их применения.

Получены положительные клинические отзывы о применении разработанных лечебных депо-материалов «Колегель – ГИАЛ» и «Колетекс – ГИАЛ - АТ» в клинической практике.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологической основой исследования являлись общенаучные и специальные методы в области химической технологии ТМ, текстильного материаловедения и анализа технологических и биологических характеристик материалов, используемые при создании ЛМ для медицинской практики. Использованы объективные методы исследования свойств полимеров: вискозиметрия, спектрофотометрический анализ, методы радиационной химии, стандартные и специально разработанные методики испытаний. Реологические свойства полимерных композиций определяли с использованием ротационного вискозиметра Brookfield DV-II+PRO с программным обеспечением и «РЕОТЕСТ – 2». Спектрофотометрический анализ ЛП проводили на спектрофотометрах «СФ-102» и «СФ - 56», рН среды определяли с использованием рН-метра Piccolo plus. Стерилизацию полученных изделий медицинского назначения в промышленных условиях проводили методом электронно-лучевой обработки на электронном ускорителе ЭУ-003 в ОАО «НИИ ТФА». Стерильность материалов оценивали по гостированным методикам в Испытательном центре перевязочных и шовных материалов ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского». Токсикологические исследования материалов проводили в Испытательной лаборатории ФГБУ «ВНИИИ медицинской техники».

Для обработки полученных экспериментальных данных использовали общепринятые методы математической статистики, стандартные программы (доверительная вероятность 95%).

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Разработана технология получения лечебных аппликационных депо-материалов на текстильной основе с повышенной биологической активностью, основанная на использовании плоскошаблонной печати и загустителей из смеси полимеров – полисахаридов (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин) при их различном соотношении, учитывающая специфику области применения создаваемых материалов.

2. Разработаны оптимальные составы полимерной печатной композиции для получения по технологии печати лечебных депо-материалов, используемых в различных областях медицины. В качестве основы лечебной биополимерной композиции (загустки) для получения ЛМ на текстильной и гидрогелевой основе предложены композиции, содержащие природный полимер – загуститель АН, в качестве дополнительных компонентов - биополимеры ГН и пектин в научно-обоснованных концентрациях.

3. Изучена возможность создания защитного гидрогелевого слоя на стенках биологических тканей (мочевого пузыря) за счет состава гидрогелевой поликомпонентной композиции на основе АН и ГН и показано, что полимерная композиция, содержащая АН и ГН, способствует за счет увеличения адгезии защите стенок органа от внешней среды и пролонгации действия введенных в нее ЛП по сравнению с композицией только на основе ГН.

4. Изучено влияние радиационного способа стерилизации ЛМ на текстильной и гидрогелевой основе, содержащих в составе загущающей композиции полисахариды АН, ГН, пектин на деполимеризацию биополимеров. Показана возможность получения с учётом процесса деполимеризации при радиационной стерилизации, ЛМ с заданными по требованию врачей свойствами биополимеров (молекулярной массой, реологическими характеристиками), что особенно важно для ГН, т.к. его молекулярная масса влияет на лечебные свойства данного полимера в раневом покрытии и гидрогелевой композиции. Основываясь на полученных экспериментальных данных по зависимости молекулярной массы (ММ) полимеров от дозы облучения при радиационной стерилизации, для осуществления технологии отобраны из имеющегося ассортимента полимеры определенной ММ.

5. Разработана технологическая документация для получения ЛМ с лекарственными препаратами на текстильной и гидрогелевой основе для применения в хирургии, комбустиологии, ревматологии, онкологии, косметологии и урологии.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных методик исследования, сертифицированного оборудования, воспроизводимостью результатов, апробацией в производственных и клинических условиях. Материалы работы доложены на Всероссийских и международных научных конференциях: «Текстильная химия-2011», «Медтекстиль-2012», «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения - 2012», «Современные тенденции развития химии и технологии полимерных материалов -2012», «Современные проблемы развития текстильной и легкой промышленности - 2012», Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство - 2013», «Инновационные технологии развития текстильной и легкой промышленности - 2014»; «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике» - 2014, «Инновации молодежной науки - 2014», «Клиническая онкорadiология» – 2015»; XVIII международном научно-практическом форуме «SMARTEX - 2015»; «Волокна и композиты – 2015»; «XXIII International Congress International Federation of associations of textile chemists and colorists -2013» в гг. Москва, Санкт-Петербург, Иваново, Плес, Будапешт. Опубликовано 24 научные работы, в т.ч. 6 научных статей в рецензируемых журналах из Перечня ВАК. Получено 4 патента на изобретения.

Диссертационная работа изложена на 156 страницах, содержит 22 таблицы, 41 рисунок, 142 источника литературы. В 6 приложениях представлены методические материалы, разработанная техническая документация, результаты токсикологических и клинических испытаний.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многоплановый характер данного исследования обусловил необходимость изучения широкого круга литературных источников, посвященных технологиям производства лечебных ТМ и РП, перспективам получения и применения ЛМ и РП с повышенной

биологической активностью. В настоящее время в литературе представлено достаточно большое количество специальных и в т.ч. диссертационных работ, посвященных разработке медицинских изделий и РП на текстильной и полимерной основе, при этом актуальным остается решение задач импортозамещения и расширения ассортимента отечественных ЛМ и РП для различных областей медицины.

Вопросам создания полимерных материалов для медицины, получения волокон, используемых в медицинской практике, применения текстильных технологий для получения лечебных изделий посвящены работы отечественных ученых: Олтаржевской Н. Д., Кричевского Г. Е., Коровиной М. А., Савиловой Л.Б., Гальбрайха Л. С., Вирником А.Д., Юдановой Т. Н., Кильдеевой Н. Р., Вихоревой Г. А., Филатова В. Н., Рыльцева В.В., Мёдушевой Е.О., Морыганова А. П., Липатовой И. М., Кокшарова С. А., Жуковского В.А. и зарубежных авторов: Tommasina Coviello, Rosiak J. M., Grigoriu A., Mustata A., Rasu C. и др. Их работы являются фундаментальными в области получения и применения текстильных и полимерных материалов в медицине, иммобилизации ЛП.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность решаемой в диссертационной работе задачи, ее социальная значимость, сформулирована степень разработанности рассматриваемой проблемы, положения, выносимые на защиту. Изложена научная новизна, показаны теоретическая и практическая значимость работы. Приведены сведения о степени достоверности результатов и апробации работы, пути ее реализации.

В первой главе представлен анализ литературных данных о способах создания и ассортименте лечебных текстильных материалов, в т.ч. РП под углом зрения проблем, решаемых в диссертации. Проанализированы существующие в настоящее время способы создания РП на основе полимерных материалов, в т.ч. текстильных, используемых для лечения ран и ожогов, а так же применяемых для направленной доставки ЛП к патологическим тканям. Показана целесообразность использования для направленной доставки ЛП к очагу поражения природных полимеров и их смесей с целью получения РП, ЛМ на текстильной и гидрогелевой основе, обладающих повышенной биологической активностью за счет объединения лечебных свойств используемых полимеров. Рассмотрены требования, выдвигаемые к ТМ и биополимерам для использования их в медицине.

Вторая глава посвящена описанию основных характеристик объектов исследования, методов исследования, используемых в работе, методик испытаний, разработанных в т.ч. с участием автора.

В третьей главе изложены результаты экспериментальной работы. В разделе **3.1** научно обоснован выбор ТМ, используемых в качестве основы при получении РП и ЛМ с учетом требований, выставляемых такими областями медицины как комбустиология, хирургия, онкология, ревматология, косметология (дерматология).

Изучены санитарно-гигиенические, физико – механические, технологические свойства ТМ (капиллярность, водопоглощение, гигроскопичность, смачиваемость, воздухопроницаемость, прилегаемость, реакция водной вытяжки, атравматичность, раз-

рывные характеристики), на анализе которых основан выбор ТМ. Для использования в хирургии, комбустиологии, ревматологии целесообразно использовать нетканый холсто-прошивной материал – (ТМ №2 -100% вискозное волокно, поверхностная плотность 130,0 - 180,0 г/м²) и применять дополнительный слой из полиэфирной сетки. Для применения в онкологии - трикотажное полотно ПФ-2 (ТМ №1 -полиэфирная нить 35%, хлопок – вискозная пряжа 65%, поверхностная плотность 180,0 - 200,0 г/м²), для применения в косметологии (дерматологии) – нетканый ТМ (ТМ №3 100% вискозное волокно, поверхностная плотность 150,0 ± 20,0 г/м²), имеющий поверхностный застил.

В Разделе 3.2 обоснован выбор модифицированной технологии плоскошаблонной печати для получения ЛМ, создаваемых в данной работе, показана возможность создания за счет этой технологии композиционного ЛМ, состоящего из нескольких функциональных слоев.

В разделе 3.3 проведено изучение реологических характеристик композиций на основе выбранных для работы биополимеров с целью их использования как загустителей при печати. В качестве полимеров – загустителей печатной композиции, наносимой на ТМ, были выбраны схожие по химическому строению биополимеры – полисахариды (АН, ГН, пектины из различного сырья (яблочный, цитрусовый)). Установлено, что для создания РП на текстильной основе по технологии текстильной печати вязкость композиции должна быть от 19,0 Па·с до 35,0 Па·с (при скорости сдвига $\gamma = 5\text{с}^{-1}$). Предварительные эксперименты, анализ литературных данных и результатов работы ООО «Колетекс» показали, что для достижения нужной вязкости оптимальной является концентрация АН (ММ 142 кДа) 7,0% (по сухому веществу). Реологические характеристики ГН (ММ 900 кДа) с увеличением концентрации полимера в растворе возрастают не пропорционально (вязкости растворов на основе 1,0% ГН -1,7 Па·с, 2,5% -25,5 Па·с и 3,0% -48,2 Па·с), исходя из чего предложено использовать 2,5% раствор ГН. Пектины, использованные в работе, относятся к высокоэтерифицированным (степень метоксилирования 62-73%), индивидуальные растворы которых в сравнимой с АН концентрации 7,0% обладают вязкостью от 8,4 до 12,8 Па·с, что является недостаточным для их самостоятельного использования в качестве загустителя при печати через сетчатый шаблон. Изучена зависимость эффективной вязкости от величины напряжения сдвига, характерного для технологии текстильной печати, и по модели Гершеля – Балкли рассчитан индекс течения (m), характеризующий отклонение аномально-вязкой жидкости от ньютоновской. Отмечено уменьшение этого показателя с увеличением консистенции печатной композиции, особенно для композиций на основе нескольких биополимеров. При исследовании реологических характеристик композиций на основе нескольких биополимеров в разных концентрациях установлено, что ГН является компонентом, активно влияющим на реологические характеристики. Сделан вывод, что печатные композиции из смеси АН и ГН должны содержать: 4,0%-6,0% АН и 1,0% ГН; АН и пектина: 5,0%-6,0% АН и 1,0%-2,0% пектина; АН, ГН и пектина: 4,0% АН – 1,0% ГН – 1,0% пектина.

В разделе 3.3.2 рассмотрено влияние введения ЛП (с различной степенью растворимости), БАВ, времени хранения печатных композиций в условиях цеха (комнатная температура) на их реологические свойства. Показано, что введение ЛП и БАВ способно как снижать, так и увеличивать вязкость, что необходимо учитывать при введении кон-

кретных ЛП. Установлено, что в производственных условиях приготовленная печатная композиция в случае необходимости может выдерживаться до нанесения на ТМ от 12 до 48 часов.

Раздел 3.3.3 посвящен изучению влияния состава композиций на печатно – технические свойства (ровнота нанесения, привес полимерной композиции на ТМ), обеспечивающие необходимую концентрацию ЛП и БАВ в РП (нанесение композиции осуществляли через шаблон с размером ячеек 265 мкм). Показано, что на привес композиций, состоящих из нескольких биополимеров, влияют в основном АН и ГН, меняя соотношение которых можно влиять на содержание ЛП и БАВ в РП, создавая депо-материалы с заданными свойствами.

В **разделе 3.4** рассматривались принципиальные возможности использования двух способов повышения атравматичности РП: за счет нанесения полимерной композиции на ТМ и создания дополнительного слоя из ПЭ сетки. Сетка удерживается на ТМ путем нанесения печатной композиции, которая, проникая сквозь сетку, «связывает» ее с текстильной основой.

Изучение атравматических свойств проводилось с использованием биологической жидкости (кровь) по ГОСТ Р 53498-2009 (РП со степенью адгезии к ране ниже 60% считаются атравматичными). Установлено, что на атравматичность получаемых РП можно влиять не только созданием дополнительного слоя из ПЭ сетки или нанесением печатной композиции на ТМ, но и путем изменения состава композиции (рисунок 1).

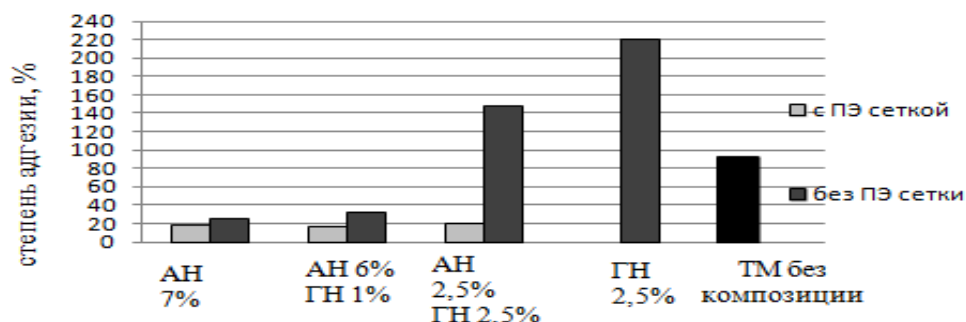


Рисунок 1 – влияние состава печатной композиции на степень адгезии ТМ №2 (нетканое полотно из вискозного волокна 100%) с полимерной композицией к модели раневой поверхности.

Композиция на основе ГН 2,5% обладает высокой степенью адгезии к раневой поверхности, что ухудшает атравматические свойства. При использовании композиций АН 2,5% - ГН 2,5% рекомендовано создание дополнительного слоя из ПЭ сетки. ТМ с композицией АН 6,0% - ГН 1,0% обладают хорошей атравматичностью без использования ПЭ сетки.

В **разделе 3.5** рассматривалась возможность создания композиции на основе АН и ГН в виде гидрогеля для применения в терапии урологических заболеваний (циститов). В данном случае печатная композиция используется по «двойному назначению» – для нанесения на ТМ введенных в нее ЛП и самостоятельно (рисунок 2). В медицинской литературе показано, что ГК и ее соль ГН входят в состав стенок мочевого пузыря и отвечают за защитное действие от патогенных микроорганизмов. Нарушение защитного слоя приводит к возникновению воспалений слизистых стенок мочевого пузыря. Высо-

кая эффективность ГН при лечении циститов доказана клинически, однако существенным недостатком терапии растворами ГН является их быстрое выведение (по физиологическим причинам) из организма.

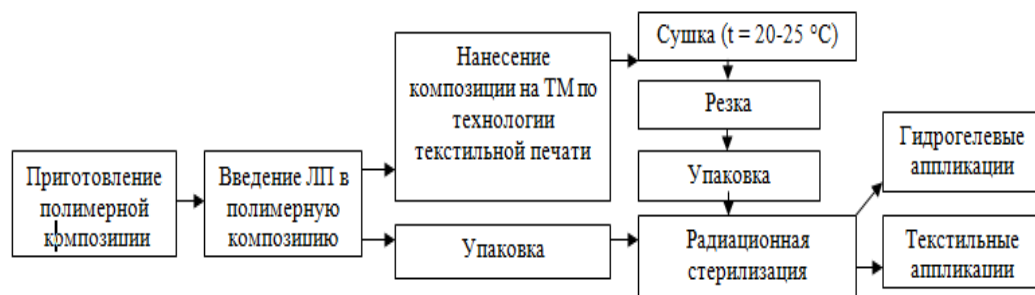


Рисунок 2 – Схема универсальной технологии получения лечебных депозитных материалов с ЛП на текстильной и гидрогелевой основе.

Поэтому в диссертации разработана композиция на основе нескольких биополимеров, позволяющая увеличить время контакта ГН с поврежденными тканями и обладающая повышенной биологической активностью для пролонгации и усиления лечебного эффекта. Для этого в разделе 3.5.1 изучены реологические характеристики композиций на основе АН и ГН для установления оптимальной для урологической практики концентрации каждого полимера в гидрогеле, обеспечивающей их безболезненное введение в мочевой пузырь через катетер. С реологической точки зрения оптимальным является соотношение биополимеров в смеси: АН 2,0% - ГН 1,0%. Вязкость композиций, вводимых с помощью шприца через катетер в мочевой пузырь, составляет от 0,1 до 0,7 Па·с.

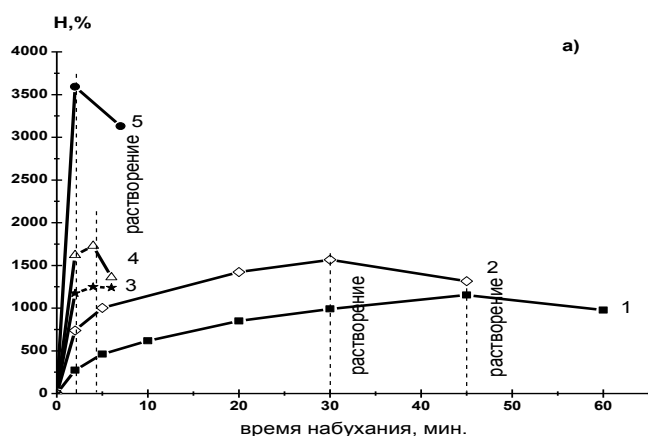
Влияние соотношения АН – ГН на способность компонентов гидрогеля переходить из полимерной композиции во внешнюю среду изучено в разделе 3.5.2. Установлено, что увеличение доли АН в гидрогеле способствует удержанию ГН на биологической поверхности при его контакте с внешней средой, что позволяет повысить эффект лечения.

Для изучения защитных свойств слоя из полимерной композиции на стенках мочевого пузыря от воздействия внешней среды в разделе 3.5.3 использовали в качестве экспериментальной модели изолированный мочевой пузырь крыс.

Установлено, что после быстрой десорбции полимеров – полисахаридов, не контактирующих непосредственно с биоматериалом и удерживающихся за счет сил межмолекулярного взаимодействия, на биологической поверхности сохраняется часть композиции, которая продолжает оказывать защитное действие на стенки мочевого пузыря. Оптимальный состав композиции АН(2%):ГН(1%)=30:70, а его вязкость пригодна для введения урологическим больным через катетер.

В разделе 3.6 оценивалось влияние состава ТМ и полимерных композиций на скорость высвобождения ЛП из материалов на текстильной и гидрогелевой основе, что необходимо для определения времени использования ЛМ и создания методики их применения. Для этого в разделе 3.6.1 было изучено влияние состава полимерных композиций, содержащих АН и ГН, на процесс набухания и растворения пленок на их основе в водной среде. Различия в скорости набухания можно объяснить существенной разницей молекулярной массы АН и ГН (ММ 142 кДа и 990 кДа, соответственно). Пленки из 100%-го ГН, а также с малым содержанием АН, очень быстро набухают, и полимер пе-

реходит во внешнюю среду. При значительном весовом содержании АН (свыше 46% масс.) набухаемость смешанных пленок уже ближе к набухаемости чисто альгинатных пленок (рисунок 3).



Состав полимерной композиции (АН:ГН, масс.%):

- 1) 100:0;
- 2) 50:50;
- 3) 30:70;
- 4) 15:85;
- 5) 0:100.

Н – степень набухания пленок, %.

Рисунок 3 - Кинетические кривые набухания и растворения в воде пленок из 7%-го раствора АН, 2,5%-го раствора ГН и их смесей.

Полученные данные и совместимость АН и ГН при таком соотношении компонентов, позволяют предположить, что присутствие АН в смеси удерживает ГН в набухшей пленке, что подтверждает выводы главы 3.5.3. Регулирование скорости набухания альгинат-гиалуронатных пленок в воде может осуществляться как за счет варьирования соотношения полисахаридных составляющих, так и за счет изменения их толщины, например, технологически, во время процесса печати ТМ при изготовлении РП, за счет изменения числа проходов ракля через шаблон. Это даст возможность регулировать пролонгацию массопереноса ЛП и БАВ во внешнюю среду в зависимости от требований для конкретной области применения.

Одной из задач исследования в разделе 3.6.2 было изучение влияния состава АН – ГН композиций в виде гидрогеля на способность высвобождать иммобилизованный в них ЛП (на примере малорастворимого ЛП диоксидина и растворимого ЛП лидокаина). В случае лидокаина скорость массопереноса оказалась выше для состава с меньшим содержанием АН (при АН 2%:ГН 1%=30:70). Исходя из того, что при протекании патологических реакций, которые сопровождаются повреждением тканей, чаще всего рН среды смещается в сторону слабокислой реакции, раздел 3.6.2.1 посвящен влиянию рН внешней среды на массоперенос ЛП. Снижение рН приводит к существенному увеличению скорости высвобождения ЛП, что особенно важно для применения разрабатываемых композиций в урологии.

Цель раздела 3.6.2.2 - прогнозирование скорости массопереноса ЛП для определения оптимального времени использования лечебных РП. ТМ были напечатаны композициями, содержащими АН, ГН, пектин и смешанными композициями на их основе, включающими ЛП диоксидин (0,9 %). Сравнительные данные по скорости и полноте высвобождения ЛП из ТМ (M=200), получены спектрофотометрически, позволили оценить влияние на массоперенос различных полимеров, их соотношения, свойств самих ЛП и т.д. Наиболее значительный прирост концентрации диоксидина, составляющий «ударную» дозу, наблюдается при условиях эксперимента (M = 200) для всех образцов

в течение первых 5 – 30 минут. Через 40 минут во всех случаях достигается равновесная концентрация ЛП. Наибольшие значения скорости массопереноса и количества ЛП во внешней среде отмечены при использовании композиций, содержащих АН в 5,0%-7,0%, пектин и ГН 1,0% – 2,0%. Наименьшая скорость высвобождения ЛП наблюдается из трехкомпонентной композиции независимо от используемого ТМ.

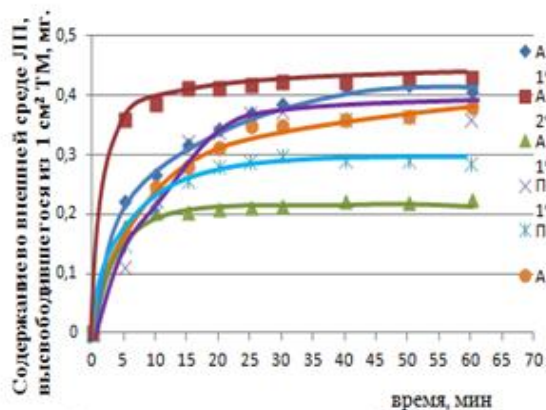


Рисунок 4 – Влияние состава полимерной композиции на массоперенос ЛП диоксидин из ТМ №2 (H₂O; M = 200).

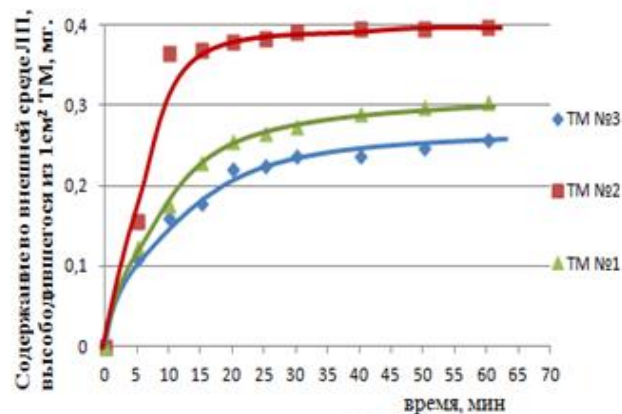


Рисунок 5 - Влияние ТМ (№1, №2, №3) на массоперенос ЛП диоксидин (H₂O; M = 200). Состав композиции: АН 2,5% - ГН 2,5%.

В разделе 3.7 рассмотрены и обобщены основные аспекты технологии создания ЛМ в зависимости от области их применения. Разработка технологии и технологического регламента получения ЛМ с АН, ГН и пектином, используемых в конкретных условиях, подразумевала выбор ТМ, нахождение оптимального состава композиции, а так же технологию ее приготовления. Выбор ТМ и полимеров – основы печатной композиции был проведен с учетом требований, выставляемых каждой из областей применения ЛМ. Для всех рассматриваемых в работе нозологий (комбустиология и хирургия, ревматология, онкология, косметология, урология) предложено использовать композицию, состоящую из двух биополимеров - АН и ГН, исходя из ожидаемого и далее подтвержденного в клинике лечебного эффекта. Для применения в косметологии и комбустиологии предложено введение в композицию третьего биополимера - пектина, что обусловлено его ценными биологическими свойствами. Установлено, что технологичной для нанесения на ТМ следует считать вязкость полимерной композиции в диапазоне от 19,0 до 35,0 Па·с (при скорости сдвига 5 с⁻¹). Вязкость гидрогелевых материалов после приготовления композиции от 4,0 до 6,0 Па·с (при скорости сдвига 5 с⁻¹) можно считать технологичной для получения гидрогелевых материалов, применяемых в урологии. Нужная концентрация ЛП и БАВ на ТМ достигается как введением в композицию необходимой концентрации ЛП, так и варьированием числа проходов ракля через шаблон. Создание атравматичного полимерного слоя на поверхности ТМ обеспечивается за счет привеса композиции 20% - 30%, что так же позволяет получать биологически активные ЛМ с пролонгированным действием ЛП (раздел 3.6.2.1). В случае необходимости создания (комбустиология) дополнительного атравматичного слоя из ПЭ сетки число проходов ракля должно быть увеличено.

При создании материалов для косметологии (косметических масок) ГН можно рассматривать как БАВ, оказывающий влияние на состояние кожи. Состояние кожи па-

циентов оценивали корнеометрическим методом. Наличие ГН и пектина в композиции усиливает эффект от использования маски, что связывается как с дополнительным (к эффекту «компресса») увлажнением и гидратацией кожи, так и увеличением биологической активности изделия при использовании загустителей из смеси биополимеров АН, ГН и пектина.

Важный технологический вопрос - допустимое время хранения приготовленной полимерной композиции в условиях цеха до нанесения ее на ТМ при производстве ЛМ, которые после упаковки проходят радиационную стерилизацию, т.е. определение времени, в течение которого композиция остается биологически устойчивой к действию микроорганизмов. Показано, что вязкость композиций остается неизменной от 1 до 2-3 суток, т.е. несмотря на наличие начальной обсемененности композиции сохраняют свои свойства в течение этого времени. Хранение изготовленных изделий как в виде аппликаций на ТМ, так и в виде гидрогелей более 3 суток без стерилизации даже в промышленных холодильниках нецелесообразно, так как может привести к деполимеризации за счет разрушения полисахаридов микроорганизмами и к утере лечебных свойств.

Конечная технологическая операция - стерилизация готовых упакованных изделий (на промышленной установке с ускорителем электронов У-003). Однако в результате этой операции все используемые полимеры подвергаются деполимеризации. На ТМ с ЛП и АН стерилизация не оказывает существенного отрицательного влияния, в то время как стерилизация гидрогелей с ГК требует особого внимания, т.к. в различных областях медицины рекомендуется использование ГК и ее солей с различной ММ. Известно, что за счет радиолиза деструкция ГН при γ -стерилизации приведет к снижению ММ, но выбирая условия стерилизации можно управлять этим процессом, достигая значений ММ полимеров, требуемых для каждого конкретного случая медицинского применения. Поэтому нами изучалось изменение ММ ГН, используемого в работе, в условиях стерилизации. Особое внимание заслуживает процесс стерилизации гидрогелей для их применения в урологии.

Определение молекулярной массы полимеров проводили методом гелепроницающей хроматографии. Облучение образцов проводили в дозе 6 и 15 кГр. При γ -стерилизации ММ ГН снижается и при дозе 6 кГр имеет значение ~ 39 кДа (используемая концентрация 2,5%). Показано, что при более низкой концентрации ГН 1,0 -1,5% (рекомендована для ЛМ, используемых в урологии), значение ММ будет ниже. Такой вывод можно сделать, сравнивая значения ММ композиции ГН 2,5% и ГН 5,5%. В случае использования смешанной композиции на основе АН и ГН молекулярная масса полимера так же находится в требуемых пределах. АН так же подвергается деполимеризации, но в меньшей степени (АН с исходной ММ 142 кДа после облучения дозой 6 кГр имеет ММ 47,8 кДа). Это необходимо учитывать при подборе дозы облучения и разработке технологического регламента. В работе был проведен ряд экспериментов по изучению снижения вязкости композиции, содержащей ГН, в условиях, подобранных нами для «реальной» стерилизации (6 кГр для гидрогелей, 15 кГр – для лечебного ТМ). Получаемые в этих условиях материалы соответствуют показателям стерильности и апиrogenности.

Исходное количество полимеров АН и ГН в композиции для урологии подбиралось таким образом, чтобы конечная вязкость гидрогеля после стерилизации соответствовала требуемому диапазону вязкости (от 0,1 до 0,7 Па·с). Установлено, что для применения в урологии оптимальной концентрацией АН является его содержание в гидрогеле 2,0%, а ГН до 1,0 % по сух.веществу. Показано, что молекулярная масса ГН, находящаяся до облучения в пределах 900 – 1200 кДа, снижается до значения 100 -120 кДа. ГН с такой ММ рекомендуется в медицинской литературе для заживления ран, что требуется для ЛМ используемых в комбустиологии и хирургии.

Таблица 3 - Технологические аспекты получения лечебных материалов в зависимости от области применения

Область применения *	Текстильная основа	Состав полимерной композиции, %	Технологические показатели			Форма выпуска
			Число проходов ракля	Вязкость печатной композиции, Па·с	Доза γ -облучения, кГр	
Комбустиология	ТМ №2	АН 5-6% ГН 1%	6	30 - 35	15	аппликация
	ТМ №2 с ПЭ сеткой	АН 2,5 ГН 2,5%	10	30 - 35	15	аппликация
		АН 4% ГН 1% Пект 1%	10	30- 35	15	аппликация
	ТМ №1	АН 5-6% ГН 1%	6 -7	30 - 35	15	аппликация
		АН 2,5 ГН 2,5%	6-7	30 - 35	15	аппликация
Хирургия	ТМ №2	АН 5-6% ГН 1%	6	30 - 35	15	аппликация
	ТМ №2 с ПЭ сеткой	АН 2,5 ГН 2,5%	10	30 - 35	15	аппликация
Ревматология	ТМ №2	АН 2,5 ГН 2,5%	6	30 - 35	-	аппликация
Онкология	ТМ №1	АН 2,5 ГН 2,5%	6 -7	30 - 33	15	аппликация
		АН 5-6% ГН 1%	6 -7	30 - 35	15	аппликация
Косметология	ТМ №3	АН 5-6% ГН 1%	6	20- 22	15	косметическая маска
		Пект 5% ГН 1%	6	20 - 22	15	косметическая маска
Урология	-	АН 1,5-2,5% ГН 1,0-2,0%	-	4-6**	6	шприц

На основании проведенных исследований разработаны и утверждены технологические регламенты на получение лечебных материалов на текстильной основе «Колетекс – ГИАЛ» (материал текстильный с АН и ГН) и «Колетекс – ГИАЛ - АТ» (материал текстильный с АН, ГН и дополнительным слоем из ПЭ сетки), а так же материалов гидрогелевых «Колегель – ГИАЛ» (на основе АН и ГН). Проведены токсикологические и успешные клинические испытания созданных материалов (приведены в приложении Г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С целью разработки технологии производства ЛМ на текстильной основе для различных областей медицины, обладающих высокой биологической активностью, проведен анализ литературных и практических данных о возможных способах получения этих материалов и применения различных видов природных полимеров в качестве носителей ЛП, на основании чего предложено использовать для указанной цели модифицированную технологию текстильной печати.

2. Разработаны технологические аспекты получения по технологии текстильной плоскошаблонной печати лечебных депо-материалов с учетом различных областей их применения в медицине (хирургия, онкология, ревматология, комбустиология, косметология, урология), включающие выбор текстильной основы, определение состава и реологических характеристик загущающей полимерной композиции, число проходов ракля и привес наносимой композиции, условия и дозу стерилизации.

3. На основании анализа требований, выдвигаемых к ТМ различными областями их использования в медицине, изучены санитарно-гигиенические и физико-механические свойства трикотажных и нетканых полотен, разрешенных для медицинского использования, обоснован выбор нетканых гигроскопичных вискозных полотен (развес 150 ± 20 г/см²) для закрытия ран в комбустиологии и хирургии, а так же применения в ревматологии; нетканых вискозных полотен с застилом (для применения в косметологии (дерматологии)) развесом 150 ± 20 г/см² и трикотажного хлопко-вискозного материала ПФ-2 для лечебных аппликационных материалов, применяемых в онкологии (развес 180 ± 20 г/см²).

4. Экспериментально определены количественные и качественные составы композиций на основе исследуемых биополимеров (АН, ГН и пектины (из различного сырья)) и их смесей, обеспечивающие реологические и технические характеристики, необходимые для их нанесения на ТМ, с целью получения ЛМ по технологии текстильной плоскошаблонной печати.

5. Предложены способы увеличения атравматических свойств раневых покрытий как за счет подбора состава печатной композиции, наносимой на ТМ, так и за счет создания дополнительного атравматичного слоя из ПЭ сетки на поверхности РП. Разработаны технологические решения для получения лечебных раневых покрытий с повышенной степенью атравматичности к ране.

6. На основании анализа диффузионно-сорбционных закономерностей массопереноса ЛП из лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе в модельные внешние среды (бура-янтарный буфер, физиологический раствор, дистиллированная вода) показано, что введение в композицию на основе АН дополнительно биополимеров-полисахаридов (ГН, пектин) не снижает полноты массопереноса ЛП, иммобилизованных в структуре разрабатываемых лечебных депо-материалов, во внешнюю среду, что подтверждает целесообразность и возможность их совместного введения в композицию. Кроме того, введение нескольких полимеров в одну печатную композицию позволяет управлять скоростью массопереноса, замедляя или ускоряя высвобождения ЛП, что позволяет получать ЛМ с прогнозируемыми свойствами. Наличие дополнительного слоя

из ПЭ сетки снижает скорость массопереноса, способствуя тем самым пролонгации высвобождения ЛП, что позволяет снизить количество перевязок.

7. Для гидрогелевых материалов, создаваемых для применения в урологии, установлено влияние соотношения АН–ГН на защитное действие, оказываемое ими на стенки биологического органа (мочевой пузырь). Установлено, что добавление АН к ГН способствует удержанию ГН на стенках органа и более длительному лечебному воздействию; это способствует восстановлению поврежденных тканей уротелия и защищает их от агрессивного воздействия биологических жидкостей. Показано, что композиции на основе АН и ГН высвобождают введенные в них ЛП, усиливая тем самым лечебный эффект.

8. Изучено влияние радиационного способа стерилизации лечебных депо-материалов на текстильной и гидрогелевой основе на деполимеризацию биополимеров (АН, ГН, пектин). Показана возможность получения с учётом процесса деполимеризации биополимеров лечебных депо-материалов с заданными свойствами: реологическими характеристиками (для гидрогелевых материалов), с требуемой молекулярной массой полимеров (особенно важно для ГН, т.к. ММ влияет на лечебные свойства) в раневом покрытии и гидрогелевой композиции. Основываясь на экспериментальных данных зависимости получаемой ММ полимеров от дозы облучения при стерилизации определены требуемые начальные ММ полимеров.

9. Проведены токсикологические испытания разработанных лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе. Показано, что разработанные материалы по токсиколого-гигиеническим и санитарно-химическим показателям отвечают требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, контактирующим с раневой поверхностью, нетоксичны, стерильны.

10. Разработаны и утверждены технологические регламенты получения лечебных раневых покрытий: «Колетекс - ГИАЛ» и «Колетекс – ГИАЛ - АТ». Разработаны и утверждены технологические регламенты получения лечебных гидрогелевых материалов «Колегель - ГИАЛ», а так же методики их применения.

11. Разработаны совместно с врачами методики применения лечебных гидрогелевых материалов в урологической практике.

12. Получены положительные клинические отзывы о применении разработанных лечебных депо-материалов «Колегель – ГИАЛ» и «Колетекс – ГИАЛ - АТ» в клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные рецензируемых журналах из Перечня ВАК:

1. Никитенкова, В.Н. Разработка технологии создания изделий медицинского назначения с радиопротекторными свойствами /В.Н. Никитенкова, Т.С. Хлыстова // Текстиль. промышленность. – 2012. – № 1. – С. 38 – 41.

2. Никитенкова, В.Н. Влияние технологических факторов на реологические свойства биополимерных композиций на основе полисахаридов [Электронный ресурс] / В.Н. Никитенкова, Т.С. Хлыстова // ЭНИ «Технологии XXI века в пищевой, перерабатываю-

щей и легкой промышленности». 2011.—№ 5.—Режим доступа: http://roszhitp.ru/xxivek/page_0282/page_0284/index.html.ru

3. Валуева, М.И. Лечебные гидрогелевые материалы различной степени структурирования на основе природных полимеров / М.И. Валуева, Т.С. Хлыстова, И.В. Гусев, Н.Д. Олтаржевская // Известия высших учебных заведений. Технология легкой промышленности. – 2012. – № 3. – Т. 17. – С. 59 – 61.

4. Валуева, М.И. Исследование эффективности применения лечебных гидрогелевых материалов «Колегель» в клинической практике для профилактики и лечения лучевых реакций / М.И. Валуева, Т.С. Хлыстова, Н.Д.Олтаржевская, М.А.Коровина, В.П.Сокуренок, Л.И. Корицова, А.В.Мешечкин // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике» Материалы конференции. Москва 20-21 марта 2014. Российский биотерапевтический журнал. № 1 - Том 13. – 2014. - с.71.

5. Колаева, А.В. Разработка технологии стерилизации гидрогелевых лечебных материалов на основе альгината натрия / А.В. Колаева, И.В. Гусев, Т.С. Хлыстова, М.И. Валуева, А.А. Фенин, Т.С. Быркина, Н.Д. Олтаржевская // Бутлеровские сообщения. – 2014. Т. 38. - № 4. С. 73-78.

6. Хлыстова, Т.С. Лечебные гидрогелевые композиции для применения в урологической практике / Т.С. Хлыстова, М.А. Коровина, Н.Д. Олтаржевская, Я.Б. Миркин // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т.14. - №1. – С. 77.

Патенты на изобретения:

1. Пат. 2508091 Российская Федерация, МПК А61К9/10, А61К31/734, А61К45/06, А61Р11/04, А61Р15/02, А61Р37/04. Способ получения гидрогеля лечебного назначения / Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Никитенкова В.Н., Хлыстова Т.С., Гусев И.В.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс»; 2012143488/15; заявл. 10.11.2012; опубл. 27.02.2014, Бюл. №6.

2. Пат. 2519010 Российская Федерация, МПК А61К31/728, А61К31/734, А61К9/08, А61Р13/10. Композиция для лечения цистита / Миркин Я.Б, Хлыстова Т.С, Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс»; 2013112475/15; заявл. 20.03.2013; опубл. 16.06.2014, Бюл. №16.

3. Пат. 2537031 Российская Федерация, МПК А61К31/167, А61К31/498, А61К31/711, А61К31/728, А61К31/734, А61Р13/00. Способ лечения цистита / Миркин Я.Б, Хлыстова Т.С, Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс»; 2013112474/15; заявл. 20.03.2013; опубл. 27.12.2014, Бюл. №36.

4. Пат. 2557949 Российская Федерация, МПК А61К31/167, А61К31/498, А61К31/711, А61К31/728, А61К31/734, А61Р13/10. Способ лечения лучевого и интерстициального цистита / Миркин Я.Б, Хлыстова Т.С., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс»; 2014133468/15; заявл. 14.08.2014; опубл. 27.07.2015, Бюл. №21.