

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет технологий и управления
имени К. Г. Разумовского»

На правах рукописи

ХЛЫСТОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

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

Специальность: 05.19.02 - Технология и первичная обработка
текстильных материалов и сырья

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель: д.т.н., профессор Олтаржевская Н. Д.

Москва 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	15
1.1 Современные раневые покрытия. Классификация раневых покрытий. Требования, предъявляемые к раневым покрытиям.....	16
1.1.1 Классификация материалов для закрытия ран.....	16
1.1.2 Требования, предъявляемые к раневым покрытиям.....	19
1.1.3 Раневые покрытия на текстильной основе.....	22
1.1.4 Раневые покрытия с биологически активными веществами и лекарственными препаратами.....	23
1.2 Полимеры, применяемые в медицине. Раневые покрытия на основе полимеров	28
1.2.1 Природные полимеры, применяемые при получении лечебных раневых покрытий.....	29
1.2.2 Свойства альгинатов, обуславливающие их применение для создания лечебных материалов.....	29
1.2.3 Свойства гиалуроновой кислоты, обуславливающие ее применение для создания лечебных материалов.....	32
1.2.4 Свойства пектинов, обуславливающие их применение для создания лечебных материалов.....	36
Заключение по литературному обзору.....	38
2 МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	40
2.1 Объекты исследования.....	40
2.1.2 Ассортимент полимеров - загустителей и лекарственных препаратов, используемых в работе.....	40
2.2 Методы исследования.....	43
2.2.1 Методика определения капиллярности текстильного материала.....	43
2.2 Методы исследования.....	43
2.2.1 Методика определения капиллярности текстильного материала.....	43
2.2.2 Методика определения гигроскопичности текстильного материала.....	43
2.2.3 Методика определения смачиваемости текстильного материала.....	43
2.2.4 Методика определения паропроницаемости текстильного материала.....	43
2.2.5 Методика определения влагоемкости текстильного материала.....	43
2.2.6 Методика определения прилегаемости текстильного материала.....	44
2.2.7 Методика определения разрывной нагрузки и относительного удлинения при разрыве текстильного материала.....	45

2.2.8	Методика определения рН водной вытяжки.....	45
2.2.9	Методика определения степени адгезии текстильного материалы к модели раневой поверхности.....	45
2.3	Методики приготовления композиций, наносимых на текстильный материал.....	45
2.3.1	Приготовление композиции на основе альгината натрия.....	45
2.3.2	Приготовление композиции на основе гиалуроната натрия.....	46
2.3.3	Приготовление композиции на основе пектина.....	46
2.3.4	Методика приготовления полимерных композиций из смесей биополимеров (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин).....	47
2.3.5	Методика приготовления лечебной полимерной композиции на основе биополимеров.....	47
2.4	Методика нанесения полимерной композиции на текстильный материал.....	47
2.4.1	Методика определения привеса текстильного материала после нанесения полимерной композиции.....	48
2.4.2	Методика оценки качества (ровноты) нанесения лечебной печатной композиции на текстильный материал.....	48
2.5	Методика определения реологических характеристик полимерных композиции.....	49
2.6	Методика формования пленок из композиций на основе биополимеров.....	50
2.7	Изучение когезионных взаимодействий в смешанных композициях на основе альгината натрия и гиалуроната натрия	50
2.8	Изучение адгезионных взаимодействий полимерных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия к биологическому материалу.....	51
2.8.1	Методика визуализации адгезионных взаимодействий полимерных композиций с биологическим материалом.....	52
2.9	Методика спектрофотометрических определений.....	52
2.10	Методики получения жидких модельных сред	53
2.10.1	Методика получения физиологического раствора.....	53
2.10.2	Методика получения янтарно-кислотно-боратного буферного раствора.....	54
2.10.3	Методика определения рН- среды.....	54
2.11	Методика исследования кинетики массопереноса лекарственных препаратов из текстильного материала в жидкие модельные среды.....	54
2.11.1	Методика исследования кинетики массопереноса лекарственных препаратов из гидрогелевых композиций материала в жидкие модельные среды.....	55
2.12	Стерилизация в промышленных условиях.....	56

2.13	Определение количества бактерий и грибов содержащихся в печатной композиции.....	56
2.13.1	Микроскопические исследования.....	56
2.14	Методика расчета ошибки эксперимента.....	56
3	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	58
3.1	Выбор текстильного носителя для получения раневых покрытий.....	58
3.1.1	Выбор текстильного носителя для получения раневых покрытий используемых в комбустиологии и хирургии.....	59
3.1.2	Выбор текстильного носителя для получения раневых покрытий, применяемых в онкологии.....	67
3.1.3	Выбор текстильного носителя для получения раневых покрытий, используемых в ревматологии (артрологии).....	70
3.1.4	Выбор текстильного носителя для получения косметических материалов (масок).....	71
3.2	Разработка технологии нанесения печатной композиции на ТМ.....	73
3.3	Выбор полимеров - загустителей.....	76
3.3.1	Изучение реологических свойств исследуемых биополимерных композиций.....	77
3.3.2	Изучение влияния введения лекарственных препаратов и времени хранения в условиях цеха, на реологические свойства исследуемых биополимерных композиций.....	89
3.3.3	Изучение печатно-технических характеристик композиций на основе биополимеров при нанесении на текстильный материал методом плоскошаблонной печати.....	93
3.4	Изучение влияние состава полимерной композиции и наличия поверхности из ПЭ сетки на атравматические свойства лечебных композиционных текстильных материалов	98
3.5	Использование печатной композиции для направленной доставки лекарственных препаратов к очагу поражения у урологических больных.....	101
3.5.1	Изучение реологических свойств биополимерных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия в разбавленных растворах	104
3.5.2	Исследование когезионных взаимодействий в водных композициях на основе альгината натрия и гиалуроната натрия.....	108
3.5.3	Исследование адгезионных свойств водных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия.....	111
3.6	Изучение влияния состава печатной полимерной композиции на процесс	

	массопереноса лекарственных препаратов во внешнюю среду.....	116
3.6.1	Исследование способности смешанных пленок на основе альгината натрия и гиалуроната натрия к набуханию и растворению в водных средах.....	117
3.6.2	Изучение массопереноса (высвобождения) лекарственных препаратов из биополимерных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия с низкой степенью вязкости	119
3.6.2.1	Влияние рН внешней среды на структуру и массоперенос лекарственных препаратов из биополимерных композиций с низкой степенью вязкости на основе альгината натрия и гиалуроната натрия	121
3.6.2.2	Изучение процесса массопереноса лекарственных препаратов из лечебных раневых покрытий.....	123
3.7	Технология и особенности получения лечебных депо – материалов на основе смеси биополимеров для различных областей медицины	129
	Заключение.....	140
	Список сокращений и условных обозначений	143
	Словарь терминов	144
	Список литературы.....	145
Приложение А	Изложение методик проведения экспериментов.....	157
Приложение Б	Токсикологическое заключение	167
Приложение В	Технологические регламенты на производстворазработанных изделий изделий.....	169
Приложение Г	Технические условия (проекты) на выпуск разработанных изделий.....	171
Приложение Д	Инструкции по применению разработанных изделий.....	173
Приложение Е	Отзывы о клиническом применении разработанных изделий.....	177

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание материалов и изделий из них для оказания помощи больным и пострадавшим людям всегда было и будет актуальной гуманитарной задачей. С давних времен люди применяли текстильные материалы для закрытия ран, дополняя их со временем природными заживляющими веществами. Уже тогда повязка должна была не только защитить рану от загрязнений, но и, желательнее, уменьшать боль и облегчать страдания. При этом роль самого текстильного материала в лечении ран оставалась пассивной – защита раны от внешней среды [1,2].

В XXI веке лечебные материалы, раневые покрытия и повязки становятся все более многофункциональными. В их основе не только текстильные, но и многокомпонентные композиционные материалы, состоящие из текстильных и полимерных составляющих (пленки, гидрогели), содержащие введенные в них лекарственные препараты и биологически активные вещества. Желательно, чтобы эти материалы являлись «депо» для введенных в них лекарственных препаратов (ЛП), это позволяет пролонгировать лечебное действие, реже проводить перевязки, меньше травмировать ими пациентов, сократить трудозатраты медперсонала. В настоящее время созданием депо-материалов на полимерной, в т.ч. и текстильной основе сегодня занимаются многие ученые и технологи. Сегодня очень актуальны лечебные материалы, которые позволяют осуществлять доставку лекарственных средств направлено, адресно непосредственно в зону поражения. Такая направленная доставка ЛП и биологически активных веществ (БАВ) становится все более значимой, т.к. позволяет снизить побочные действия, возникающие при системном (таблетки, инъекции) приеме лекарств, когда препараты сорбируются и накапливаются не только в поврежденных, но и здоровых тканях, и одновременно с положительным лечебным действием на патологический очаг оказывают побочное отрицательное действие на здоровые ткани [2-5].

В ООО «Колетекс» в результате многолетних системных исследований разработана технология получения лечебных депо-материалов медицинского назначения на основе использования плоскошаблонного способа печати текстильных материалов с применением в качестве загустителя печатной композиции природного полимера альгината натрия с иммобилизованными в нем лекарственными препаратами [2,3]. Принципиально эта технология позволяет получать различные текстильные лечебные материалы, вводя в них необходимые лекарства. Однако каждая область применения лечебных материалов, специфика заболеваний, при которых они используются, выставляют к ним свои требования, что влечет трансформацию технологии получения, определяет особенности выбора и использования сырья и материалов, в т.ч. текстильных.

Представленная работа посвящена созданию с помощью технологии плоскошаблонной печати лечебных текстильных материалов, содержащих в качестве загустителей биополимерные композиции и, в частности, кроме альгината натрия, гиалуроновую кислоту и пектин для использования в различных областях медицины. Это позволо создать ассортимент материалов с повышенной биологической активностью за счет объединения свойств нескольких природных полимеров в одном лечебном материале. Тот факт, что создаваемые материалы предполагается применять в различных областях медицины (хирургия, комбустиология, ревматология (артрология), онкология, косметология, урология), потребует внесения в существующую (базовую) технологию текстильной печати необходимых изменений, касающихся как условий печати, так и состава печатной композиции и выбора текстильного материала.

Актуальность данной диссертационной работы связана с возможностью расширения ассортимента современных высокоэффективных лечебных 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 (в онкологии), обеспечивать направленную прогнозируемую и пролонгированную доставку ЛП и БАВ к очагу поражения. Такие материалы необходимы всегда – и в мирное, и в военное время, и в быту и в «медицине катастроф».

Универсальность рассматриваемой в диссертации технологии позволит использовать ее для создания новых отечественных как текстильных, так и гидрогелевых материалов, содержащих используемые при печати в качестве загустителей биополимерные композиции со специфическими адгезионными, гемостатическими и терапевтическими свойствами, которые можно применять по дополнительному, «второму» назначению, в частности, для направленного подведения лекарств в полости организма. Это актуально для лечения различных заболеваний, в т.ч. урологических [6].

Создание помимо раневых покрытий на текстильной основе отечественных лечебных гидрогелевых депо-материалов для урологии, отсутствующих сегодня на Российском фармрынке, позволит отказаться от импортных закупок, т.е. будет способствовать решению поставленной правительством РФ задачи импортозамещения.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многоплановый характер данного исследования обусловил необходимость изучения широкого круга литературных источников, посвященных технологиям производства лечебных текстильных материалов (ТМ) и раневых покрытий (РП), основным исследованием проводимым в области получения и модифицирования для этих целей текстильных и полимерных материалов,

перспективам получения и применения лечебных материалов и раневых покрытий 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 раневых покрытий на текстильной и полимерной основе, при этом актуальным остается решение задач по расширению ассортимента отечественных лечебных материалов 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., Гальбрайха Л. С., 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 применения текстильных и полимерных матриц для иммобилизации ЛП.

Данная диссертационная работа выполнена на кафедре химических технологий и нетканых материалов Института текстильной и легкой промышленности МГУТУ им. К.Г. Разумовского (Первый казачий университет) и в ООО «Колетекс» под руководством д.т.н., профессора Олтаржевской Н. Д. и базируется на ранее проведенных в этих организациях исследованиях, содержание которых отражено в диссертациях и научных работах (Коровиной М. А., Савиловой Л. Б., Валуевой М.И., Даниловой М. А., Левшовой Н. В. и др.). Недостаточная научная проработанность определенных технологических моментов и особенности выбора сырья (ТМ, полимеры, ЛП) для создания эффективной технологии получения лечебных материалов с повышенной биологической активностью для направленной доставки ЛП, с расширением областей применения в медицине, в т.ч. и урологии определила выбор цели и задач проводимого 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 биополимерных печатных композиций, с учетом специфики их применения в различных областях медицины (хирургия, комбустиология, ревматология, онкология, косметология, урология).

Поставленная в работе цель определяет следующие задачи исследования:

- анализ литературных и практических данных о применении различных видов природных полимеров и текстильных материалов в качестве носителей лекарственных препаратов;
- анализ текстильных материалов, используемых в медицинской практике для создания аппликационных депо-материалов с лекарственными препаратами с точки зрения специфических требований, обуславливающих возможности применения их в различных областях медицины;
- выбор текстильного носителя, обеспечивающего доставку иммобилизованного в нем лекарственного препарата в нужной концентрации к патологическому очагу в зависимости от предполагаемой области медицинского применения создаваемого лечебного материала;
- оценку возможности и целесообразности применения при создании лечебных депо-материалов технологии текстильной печати и нахождение вариантов ее модификации в зависимости от требований к создаваемому материалу;
- разработку состава полимерной композиции, наносимой на текстильный материал для подведения введенных в нее лекарственных препаратов, позволяющего усилить биологическую активность и лечебную эффективность разрабатываемых изделий;
- изучение печатно-технических свойств созданной полимерной композиции, ее пригодности для использования в плоскошаблонной печати, оценка возможности и целесообразность использования ее в качестве носителя лекарственных препаратов при получении материалов для различных областей медицинского применения;
- изучение влияния свойств композиций на массоперенос лекарственных препаратов из создаваемых аппликационных депо-материалов к патологическому очагу в организме;
- изучение влияния текстильных материалов и полимерных композиций на атравматические свойства получаемых раневых покрытий, разработка путей повышения атравматичности раневых покрытий;
- создание на основе выбранных текстильных носителей, разработанной композиции и предложенного способа ее нанесения на ТМ ассортимента лечебных депо-материалов на текстильной основе, обладающих лечебным действием, с учетом области их применения в медицине;
- разработка состава гидрогелевой полимерной композиции, обеспечивающей заранее заданные по медицинским показаниям свойства, используемой при лечении урологических заболеваний;
- изучение эффективности использования лечебных гидрогелевых композиций различного состава в урологической практике;
- разработка технологических регламентов получения лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе;
- проведение испытаний создаваемых материалов (технические, клинические и т.д.).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Исследованы реологические свойства (вязкость, индекс течения, коэффициент чувствительности к сдвигу, показатель консистенции, предел текучести) индивидуальных растворов полимеров (гиалуронат натрия, альгинат натрия, пектин) и смесей на их основе в различных соотношениях с целью выбора оптимального состава композиций с наилучшими лечебными и технологическими (применительно к технологии плоскошаблонной печати) свойствами и определены оптимальные составы композиций.

2. 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 полиэфирной сетки на поверхностираневого покрытия.

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

4. На основании анализа диффузионно-сорбционных закономерностей массопереноса лекарственных препаратов 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 альгината натрия дополнительно биополимеров-полисахаридов (гиалуронат натрия, пектин) не снижает полноты и скорости массопереноса лекарственных препаратов, иммобилизованных в структуре разрабатываемых лечебных 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 лекарственных веществ, получая лечебный материал с прогнозируемыми свойствами.

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 препарата (на примере диоксидина) из гидрогелевых композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия во внешнюю среду; полученные 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 гидрогелей-полисахаридов и показано влияние на них строения и концентрации используемых биополимеров (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин).

Установлена возможность управления скоростью массопереноса лекарственных препаратов в модельные внешние среды (бура-янтарный буфер, физиологический раствор, дистиллированная вода), за счет введения в полимерную основу создаваемых лечебных депо-материалов нескольких полимеров – полисахаридов (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин), в различном соотношении.

Практическая значимость проведенных исследований состоит:

- в разработке на основе технологии текстильной печати усовершенствованной технологии производства аппликационных материалов с повышенной биологической активностью на текстильной и гидрогелевой основе с различными лекарственными препаратами, с учетом специфики выбора текстильного материала и биполимерной композиции (загустки) при создании лечебных материалов непосредственно для использования в конкретных областях медицины - хирургии, комбустиологии, онкологии, ревматологии, косметологии, урологии.

- изучены технологические параметры, позволяющие использовать выбранные биополимеры и композиции на их основе 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 лечебных материалов с повышенной биологической активностью.

- предложена технология получения атравматичных лечебных раневых покрытий с повышенной атравматичностью для применения в комбустиологии за счет создания композиционного материала, состоящего из высокосорбционного нетканого материала, адгезионного сетчатого слоя из синтетических полиэфирных волокон и слоя из биологически активной полимерной композиции. Разработан метод закрепления дополнительного атравматичного слоя из полиэфирной сетки на поверхности лечебного текстильного материала путем приклеивания ее с помощью печатной композиции, наносимой на текстильный материал

- 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.

- для конкретных областей медицинского применения разработаны технологические режимы производства лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе, предусматривающие варьирование состава и концентрации биополимеров, входящих в загущающую композицию, специфики выбора текстильных материалов, технологических параметров печати (вязкость композиции, число проходов ракли) условия стерилизации.

- 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 текстильных материалов, текстильного материаловедения и анализа технологических и биологических характеристик материалов, современной химии и физики полимеров, используемые при создании текстильных материалов с комплексом специфических свойств, в том числе при получении лечебных материалов для медицинской практики. Использованы современные, 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. Спектрофотометрический анализ ЛП проводили на спектрофотометре «СФ-102», 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 методом инкубации образца в питательной среде по гостированным методикам в Испытательном центре перевязочных и шовных материалов ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Токсикологические исследования материалов проводили с использованием стандартизированных методик испытаний в Испытательной лаборатории по токсикологическим испытаниям медицинских изделий ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора.

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 поликомпонентных депо-материалов на текстильной основе с повышенной биологической активностью, основанная на использовании плоскошаблонной печати, учитывающая специфику области применения и использования создаваемых материалов.

2. Предложено для повышения эффективности использования создаваемых лечебных депо-материалов применять для нанесения ЛП при плоскошаблонной печати загущенную композицию, состоящую из смеси биополимеров - альгината натрия, гиалуроната натрия, пектина.

3. 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 лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе предложены композиции, содержащие природный полимер - загуститель альгинат натрия, в качестве дополнительных компонентов - биополимеры гиалуронат натрия и пектин, в научно-обоснованных концентрациях.

4. Изучено влияние состава гидрогелевой поликомпонентной композиции на основе биополимеров альгината натрия и гиалуроната натрия на способность создания защитного гидрогелевого слоя на стенках биологических тканей (мочевого пузыря) и показано что, полимерная композиция, содержащая альгинат натрия и гиалуронат натрия способствует защите стенки органа от внешней среды, по сравнению с композицией только на основе гиалуроната натрия.

5. Изучено влияние радиационного способа стерилизации лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе, содержащих в составе загущающей композиции несколько биополимеров (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин). Показана возможность получения лечебных материалов с заданными свойствами: с заданными реологическими характеристиками (для гидрогелевых материалов), с требуемой молекулярной массой полимеров (особенно важно для гиалуроната натрия, т.к. молекулярная масса влияет на лечебные свойства данного полимера) в раневом покрытии и гидрогелевой композиции, с учётом процесса деполимеризации биополимеров при радиационной стерилизации. Основываясь на полученных экспериментальных данных зависимости получаемой молекулярной массы полимеров от дозы облучения при радиационной стерилизации, подобраны начальные молекулярные массы полимеров.

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

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

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием различных методик, выполненных исследований с применением сертифицированного современного оборудования, доказана воспроизводимостью получаемых результатов, апробацией в производственных и клинических условиях. Материалы работы доложены на Всероссийских и Международных научных конференциях: «Нано-,био, информационные технологии в текстильной и легкой промышленности» г.Иваново – 2011, «Современные тенденции развития химии и технологии полимерных материалов» г.Санкт-Петербург – 2012, «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения» г.Иваново – 2012, «Медтекстиль» г.Москва – 2012, «Современные проблемы развития текстильной и легкой промышленности» г.Москва - 2012, Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» г.Москва – 2013, «XXIII International Congress International Federation of Associations of textile chemists and colourists» г.Будапешт – 2013, «Инновации молодежной науки» г.Санкт-Петербург – 2014, «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике» г.Москва – 2014, «Инновационные технологии развития текстильной и легкой промышленности» г.Москва – 2014, «Клиническая онкорadiология» г.Москва – 2015, Международный научно-практический форум «Физика – волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы SMARTEX - 2015» г. Иваново. – 2015, «Получение и модифицирование синтетических волокон и нитей для инновационных материалов, композитов и изделий (Волокна и композиты)» г.Плещ – 2015.

По теме работы опубликовано 24 научных работы, в том числе 6 научных работ, опубликовано в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 14 – в сборниках материалов научно-практических конференций, в том числе международных. Получено 4 патента на изобретение. Диссертация изложена на 156 страницах, содержит 22 таблицы, 41 рисунок, 142 источника литературы. В 6 приложениях представлены методические материалы, разработанная техническая документация, результаты технических, токсикологических и клинических испытаний созданных материалов.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Введение

Разработка технологии получения новых аппликационных материалов медицинского назначения, к которым относятся раневые покрытия¹, и различные перевязочные материалы², является перспективным и важным направлением, т.к. эти изделия используются при лечении больных как в повседневной практике, так и в случаях массовых поражений населения (медицина катастроф) [1].

Современные РП по своему дизайну и свойствам существенно отличаются от традиционных, в т.ч. они не только закрывают рану от внешней инфекции, но и лечат за счет введенных в них лекарственных препаратов. Под термином «раневое покрытие» подразумеваются как привычные текстильные материалы для закрытия ран в виде марли, сетки, трикотажного и нетканого полотен, так и пленки, губки, гели, пасты и комбинации из этих и других различных материалов. Технология разработки РП нового поколения тесно связана с принципами развития самых современных направлений в медицине, а именно с восстановительной медициной, инженерией тканей и органов, адресной (таргетной, целевой) доставкой лекарств из покрытий и их контролируемым высвобождением, с созданием депо-материалов пролонгируемого действия [2,3].

На развитие и расширение областей применения материалов медицинского назначения, в частности, различных видов аппликационных (в т.ч. раневых) покрытий, оказывают влияние научные исследования в области био-, нанотехнологий, открытия в междисциплинарных областях (химической, медицинской, фармацевтической, текстильной). В связи с этим, с учетом стоящей перед нами задачи – разработать и научно обосновать технологию получения лечебных композиционных РП с поликомпонентным полимерным слоем (с целью повышения его биологической активности и расширения областей воздействия) для применения в различных областях медицины: в комбустиологии (лечение ожогов), хирургии, онкологии, ревматологии (лечение заболеваний суставов) и т.д. представляет интерес рассмотрение современных достижений в области создания и использования медицинских изделий, в том числе и на текстильной основе.

¹ Раневое покрытие - изделие, предназначенное для наложения на поврежденную или интактную кожу для защиты поврежденного участка, а так же с лечебной целью. Основное раневое покрытие – повязка, перевязочный материал, аппликации на текстильной и полимерной основе.

² Перевязочный материал - изделия, содержащие текстильную основу с нанесенным лекарственным препаратом соответствующего качества и количества, предназначенные для наложения на поврежденную или интактную кожу с лечебной целью. Основное перевязочное средство - повязка.

1.1 Современные раневые покрытия. Классификация раневых покрытий. Требования, предъявляемые к раневым покрытиям

Лечение ран и ожогов, уход за повреждениями кожи, слизистых оболочек и хирургическими швами на протяжении многих веков является одной из важных проблем в медицине.

В комплексном подходе к проблеме местного лечения ран и ожогов одно из главных мест отводится лечению с использованием раневых покрытий (классический вариант – РП на текстильной основе). Наиболее эффективными являются биологически активные РП, обладающие необходимыми свойствами для нормального течения раневого процесса с учетом стадии, с дополнительным лечебным действием введенных в них ЛП и БАВ [7,8].

Протекание раневого процесса представляет собой сложный комплекс защитных реакций организма, развитие которых происходит как ответная реакция на повреждение тканей [1]. Защитные реакции организма проявляются в виде деструктивных и регенераторных процессов в области раны и общих реактивных изменений со стороны организма. Особенности, вариантов течения раневого процесса и заживления ран много, однако, во всех случаях в раневом процессе принимают участие одни и те же клеточные элементы, определяющие схожесть динамики раневого процесса (воспаление, процесс грануляции ткани и эпителизация) [1,8].

Несмотря на то, что подходы к лечению должны быть едины, принципиально для ран любой этиологии, терапия определяется фазой и глубиной поражения, но необходимо принимать во внимание и особенности течения конкретного раневого процесса [1,9]. Это следует учитывать при разработке технологии получения раневых покрытий (аппликаций), используемых в различных областях медицины.

На сегодняшний день ассортимент РП заметно вырос. Этому способствовали и мощное развитие отечественной фармпромышленности, и массовый приход на наш рынок продукции иностранных производителей [10]. Наиболее активно развиваются научные направления, открывающие новые возможности применения полимерных материалов, в т.ч. волокнообразующих, для создания изделий медицинского назначения нового поколения, а также позволяющие получить материалы с уникальными параметрами и свойствами [10,11].

1.1.1 Классификация лечебных материалов для закрытия ран

Классификация раневых покрытий и материалов для закрытия ран разнообразна и осуществляется по различным характеристикам и признакам: составу и природе используемых для их изготовления соединений (природные, искусственные, синтетические полимеры,

композиционные материалы, биологически активные материалы и т.д.), структуре и форме (волокнистые, тканые, нетканые, пленочные, гидроколлоидные, комбинированные и др.), по целевому назначению в медицинской практике, по функциональным свойствам (сорбционные, стимулирующие, защитные) [10,12]. Ниже приведены варианты классификации существующих материалов для закрытия ран [13]:

- по целевому назначению (в медицинской практике, спорте и т.д.);
- по основным функциональным свойствам (сорбирующие, дренирующие и др.);
- по структуре и форме (волокнистые (вата, корпия, бинт), тканые, нетканые, пленочные, губчатые, порошкообразные, комбинированные);
- по фазам раневого процесса (воспаление, эпителизация и т.д.);
- по составу и природе используемых для их изготовления соединений;
- по степени потенциального риска их применения (4 группы риска) [13] .

Для врачей и младшего медицинского персонала с практической точки зрения удобна классификация [1,12] по назначению (показанию) или цели использования:

- лечебные повязки, накладываемые на поврежденную кожу с лечебной целью;
- профилактические повязки, накладываемые с целью профилактики, как правило, на здоровую кожу (компрессионные, иммобилизующие).

Ниже приведена схема классификации РП по назначению (рисунок 1) [1].



Рисунок 1 - Классификация раневых покрытий по назначению

Стоит отметить, что в целом деление РП по назначению является в некоторой степени условным, хотя и имеет практическое значение, так как некоторые РП можно отнести и к травматическим; лечебные и профилактические свойства обычно соотносятся с одними и теми же качествами повязок. В частности, лечебные материалы, разрабатываемые в данной диссертации, создаются для конкретных областей применения, однако в ряде случаев одни и те же лечебные изделия (повязка, аппликация) могут использоваться в различных областях медицины, например, в комбустиологии, хирургии и артрологии и т.д.

Помимо перечисленных возможностей классификации РП и лечебные материалы так же можно различать и по механизму воздействия на раневой процесс. По этой классификации различают три группы:

- пассивные раневые покрытия – абсорбирующие - марля, вата и влажно-высыхающие повязки на их основе;
- интерактивные раневые покрытия, находящиеся между пассивными и активными, поддерживающие оптимальную для заживления раневую среду - пленки, гели, коллоидные повязки (содержащие в своей структуре коллоидную систему);
- активные (биологически активные) повязки, содержащие и выделяющие в рану БАВ и ЛП.

Среди современных РП основную группу составляют повязки, совмещающие свойства активных и интерактивных, накладываемые на рану с целью оптимизации ее заживления. Такие повязки чаще всего являются многослойными (многокомпонентными), содержащими активные вещества (ЛП и БАВ).

В качестве основы для подобных РП (аппликаций) используют тканые, трикотажные и нетканые текстильные полотна, сетки, пленки, губки, гидрогели, гидроколлоиды, и высокомолекулярные порошки (например, на основе полисахаридов) и пасты, мази, эмульсии, кремы, аэрозоли, а также комбинации различных материалов [1,14 - 18]. С технологической точки зрения и учитывая направление данной диссертационной работы, наиболее важной является классификация по составу (используемых для производства ингредиентов) и структуре получаемых лечебных материалов.

Приведенные выше способы классификации лечебных материалов позволяют говорить о двух моментах: об условности классификаций раневых покрытий, а также о невозможности создания одного лечебного материала (аппликации, салфетки), используемой только на определенной стадии, как и о разработке одного РП, пригодного для всех стадий раневого процесса. Очевидно, что для лечения будут использоваться комбинации из РП (аппликаций) с различными лекарствами и различной структурой. Их выбор и последовательность применения определяет врач. Такой комплексный подход к выбору РП в зависимости от стадии течения

раневого процесса показывает необходимость использования РП с различными свойствами, обеспечивающими наиболее благоприятный микроклимат в ране именно для протекающих в данный момент процессов. Следует добавить, что технология получения различных РП может быть в большой степени унифицирована, однако специфика использования каждого РП будет вносить свои коррективы в технологию ее получения.

1.1.2 Требования, предъявляемые к раневым покрытиям

Раневые покрытия накладывают на раны для обеспечения выздоровления больного с целью создания наиболее благоприятных и оптимальных условий для заживления, т.е. в которых будет происходить регенерация тканей, наиболее близко к физиологическому процессу регенерации, в наиболее приемлемые сроки и с наиболее приемлемыми косметическими результатами. В идеальном варианте РП должно обладать свойствами, схожими со свойствами кожи человека [1,9,14], и в настоящее время ведется все больше работ в направлении создания материалов, максимально приближенных к коже по свойствам и структуре [14,15]. Недостатком таких разработок, в настоящее время, является, как правило, малодоступность и дороговизна конечного изделия.

Остановимся подробнее на современной методологии местного лечения ран, т.к. именно это лежит в основе создания РП с прогнозируемым действием. Она основана на местном (направленном) применении РП с заданным воздействием для определенной фазы раневого процесса. Необходимо выявить основные нежелательные процессы на конкретной стадии их протекания, определить наиболее значимую (лимитирующую) стадию, влияющую на скорость протекания этих процессов, и именно на нее направить действие раневого покрытия с ЛП (рисунок 2).

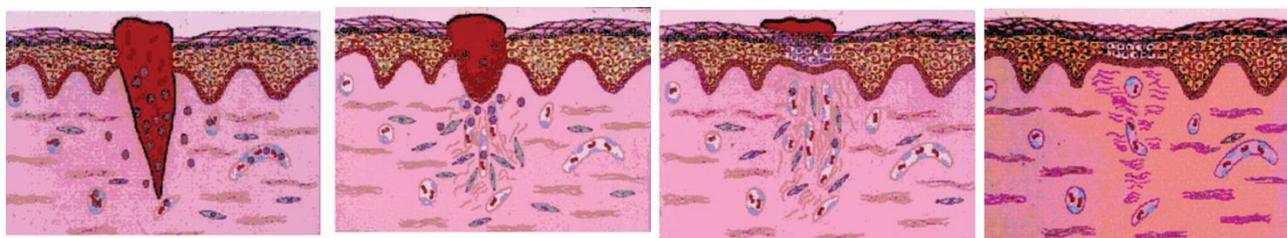


Рисунок 2 – Схема динамики заживления раны [14]

1 – Воспаление (проникновение нейтрофилов³ в область раны); 2 – Миграция (проникновение в область раны клеток эпителия); 3 – Пролиферация (эпителий⁴ полностью

³ Нейтрофилы - клетки крови, отвечающие за защиту организма от бактериальных и грибковых инфекций

⁴ Эпителий - слой клеток, выстилающий поверхность (эпидермис) полостей тела, а также слизистые оболочки внутренних органов, пищевого тракта, дыхательной системы, мочеполовые пути. Кроме того, образует большинство желёз организма.

закрывает рану); 4 – Восстановление (исчезновение капилляров и фибробластов⁵, образовавшихся на ранних стадиях).

Эффективность указанной методологии в значительной степени определяет спектр требуемых РП, уровень их качества, что связано с научно обоснованными данными о механизме воздействия повязок на ткани раны, четко сформулированными показаниями и противопоказаниями к их применению [10]. На основании анализа течения определенного этапа раневого процесса и основанного на этом селективного подхода к разработке перевязочных средств могут быть созданы новые, современные материалы для лечения ран или целенаправленно изменены существующие [11].

Еще раз отметим, что каждая стадия раневого процесса (Рисунок 2) требует своего подхода к ее завершению и переходу на новую. Например, на ранних этапах для раневого процесса характерно большое количество раневого отделяемого, что повышает риск возникновения инфекции, т.к. раневая жидкость (экссудат) образует механические и биологические препятствия процессу заживления; ее отличает высокая вязкость, мешающая удалению экссудата из раны, следовательно, на первый план выходят адсорбционные свойства РП, т.к. при удалении избыточного экссудата из раны одновременно удаляются бактерии, токсины, некротическая ткань. Помимо адсорбции избыточного РП покрытие должно предотвращать его полное испарение (испарение жидкости вызывает значительную плазмо- и теплотерю, замедляет процесс заживления, т.к оно (заживление) может идти только во влажной среде), а так же защищать рану от попадания микроорганизмов [1,10,15]. Большое значение на данной стадии будет играть и атравматичность РП, что обусловлено необходимостью частой замены покрытия при обширных повреждениях, иначе образующаяся грануляционная ткань, имеющая повышенную склонность к склеиванию, будет повреждаться при каждой перевязке. На этой стадии целесообразно использовать ЛП, оказывающие антимикробное, дегидратирующее, некролитическое и, по возможности, обезболивающее действие, способствующие тем самым подавлению роста микрофлоры и очищению раны, создавая условия для наступления следующей фазы заживления. В частности, на этой стадии целесообразно применение протеолитических ферментов, снижающих вязкость в белковом отделяемом, за счет деструкции связей, способствующих его удалению, а так же антибиотиков и антисептиков [1,18].

Вторая фаза раневого процесса характеризуется началом процессов регенерации, где наряду с обеспечением противовоспалительной терапии необходима стимуляция регенерации, обеспечение атравматичности, т.к. активно протекает процесс образования «нежной» соединительной ткани с новообразованными капиллярами. При третьей и четвертой фазах заживления «нежная» соединительная ткань трансформируется в более плотную рубцовую, начинается эпителизация (с краев раны). На стадии эпителизации от раневого покрытия снова требуется гидроактивные и

⁵ Фибробласты - клетки соединительной ткани организма, синтезирующие внеклеточное пространство

атравматичные (если рана сухая, то образуется корка, которая замедляет эпителизацию, т.к. клеткам эпителия сложно проникать под «корку») свойства для защиты раны от высыхания и травматизации при смене повязки. Таким образом, задачи при разработке РП могут быть определены следующим образом: в фазу очищения раны РП способствует оттоку экссудата, в фазу грануляции благодаря созданию влажной среды стимулирует заполнение возникших дефектов, например, коллагеновыми волокнами, на стадии эпителизации ускоряет миграцию клеток и клеточное деление. Очевидно, что очень сложно подобрать (создать) одно идеальное РП, успешно работающее на всех стадиях раневого процесса.

Из анализа литературы можно выделить ряд основных характеристик «идеального» РП [1,7,10,14]:

- создание оптимальной микросреды для заживления;
- проницаемость для воздуха;
- проницаемость для паров воды;
- термоизоляция раны от внешней среды;
- изоляция раны от микробов;
- отсутствие в структуре покрытия свободных частиц, которые, попав в рану, могут нарушить биологию заживления;
- безопасность для организма больного (нетоксичность, неаллергенность);
- отсутствие местнораздражающего действия;
- атравматичность (неприлипаемость к ране);
- обеспечение механической защиты поверхности раны;
- моделируемость неровной поверхности раны;
- комфортность в ношении (для пациента);
- возможность быть носителем – «депо» для лекарственных веществ;
- возможность стерилизовать повязку без утраты свойств;
- простота в обращении (для больного и для медицинского персонала).
- возможность смены повязки самим пациентом;
- умеренная стоимость повязки;
- возможность стандартизации и оценки свойств повязки;
- наличие подходящих размеров и форм для использования в госпиталях (больницах, клиниках) и поликлиниках;
- устранение раневого запаха [1].

Наибольшее сочетание приведенных выше основных характеристик РП в одном лечебном материале приближает их к званию «идеальное РП», но, не смотря на попытки специалистов различных областей создать раневое покрытие, которое можно было бы считать

полностью удовлетворяющим всем выдвигаемым требованиям (с каждым годом они возрастают), получить «идеальную повязку» на сегодняшний день не удалось.

1.1.3 Раневые покрытия на текстильной основе

Перевязочные материалы на текстильной основе испокон веков использовались в качестве первичных перевязочных средств. Традиционно считалось, что текстильные РП и перевязочные материалы - это марля, вата, бинты, тканые холщевые полотна для фиксации и закрытия обработанных ран. Бинт, марля, салфетки и различные индивидуальные пакеты всегда были и остаются на службе у людей, без них не обходится ни одна медицинская операция и на сегодняшний день [2,8]. Эффективность применения данных материалов в медицине обусловлена такими их свойствами как высокая сорбционная способность, эластичность, прилегание к поверхности сложной формы, воздухопроницаемость, легкость и доступность, которые зависят от природы волокон, из которых получают материалы, и технологии их производства.

Марля и вата - это обезжиренные, отбеленные и промытые до нейтральной реакции хлопчатобумажные волокна с добавлением вискозных, выпускаемые в различной форме (от шариков до небольших рулонов) [1]. Попытки соединить дренирующие свойства марли с абсорбирующими свойствами ваты привели к появлению ватно – марлевых повязок [1], состоящих из нескольких слоев медицинской марли, между которыми прокладывают слой медицинской ваты. Их применяют для закрытия ран и ожогов в качестве первичного РП, для лечения обильно экссудующих ран. Их главным достоинством является доступность и дешевизна, при этом, как показывает практика, использование подобных традиционных медицинских материалов становится причиной долгого процесса заживления раны, который протекает менее эффективно по сравнению с использованием современных РП. Еще раз отметим, что в соответствии с сегодняшними представлениями заживлении ран оптимально происходит во влажной среде [1].

Разновидностью основы для текстильных РП являются нетканые материалы (НМ) из натуральных волокон (хлопок, лен) и искусственных (вискозное волокно), изготовленные из таких материалов лечебные РП пластичны, легко моделируются на сложных поверхностях тела, обладают сравнимой с ткаными изделиями абсорбирующей способностью [1,19]. Отличительной особенностью изделий из НМ является их высокая способность сохранять на ране свою целостность и структуру. Как и ватно – марлевые салфетки они быстро впитывают раневое содержимое и обладают хорошими дренирующими характеристиками, могут применяться с мазями как вторичное РП. Стоит отметить востребованность динамично развивающихся и экономичных НМ для медицинского применения, которая обусловлена возможностью создания на их основе многослойных высокосорбционных раневых покрытий многофункционального

действия. В зависимости от варьируемых волокнистого состава и плотности современные НМ обладают хорошим влагопоглощением, гигроскопичностью, воздухопроницаемостью, плотно прилегают к телу, что обусловлено их структурными особенностями: увеличением количества и размеров воздушных промежутков в материале [20]. Использование для получения НМ наряду с вязально-прошивной и иглопробивной современной гидроструйной технологии позволяет получать материалы, свойства которых (поглощительная способность, скорость впитывания, капиллярность) качественно отличаются от свойств традиционно используемой при выполнении перевязок марли. Характеристики структуры делают такие ТМ перспективными для иммобилизации в них ЛП и БАВ [21].

Медицина предъявляет ряд требований к используемым для ее целей ТМ, которые во многом совпадают с требованиями, выдвигаемыми к «идеальному раневому покрытию».

- текстильный материал должен быть разрешен Минздравом РФ для использования в производстве медицинских изделий.

- высокая гигроскопичность, обеспечивающая впитывание крови и раневого отделяемого;
- хорошая прилегаемость к поверхности тела;
- мягкость;
- воздухопроницаемость;
- неаллергенность;
- возможность стерилизации [9].

На основании данных требований выбирается материал, пригодный для получения лечебного текстильного материала.

Раневые покрытия, как уже отмечалось выше, должны выполнять защитную функцию, атравматично удаляться с поверхности раны, а так же обладать лечебным действием. В связи с этим разрабатываются сегодня и многофункциональные материалы, способные дополнительно к указанным свойствам быть «депо» для введенных в них ЛП, транспортировать, высвободить ЛП из «депо» и доставлять к ране, позволяя создавать текстильные РП с ЛП и БАВ с пролонгированным и направленным (по отношению к очагу поражения) действием.

1.1.4 Раневые покрытия с биологически активными веществами и лекарственными препаратами

В последние годы, благодаря интенсивным научным исследованиям, в медицинскую практику внедрены десятки новых раневых покрытий [22-25], соответствующих выставляемым к ним врачами требованиям и обеспечивающих развитие современной методологии местного лечения ран.

Принципиальное отличие таких РП от традиционных заключается именно в возможности комплексного подхода к терапии раны: адсорбция раневого отделяемого или увлажнение раны за счет объемной структуры текстильной основы; направленная доставка необходимого на данном этапе лечения ЛП или БАВ; защита раны [19,26]. Неоспоримым плюсом биологически активных повязок является местное направленное подведение к очагу поражения ЛП (анестетики, антимикробные препараты, антиоксиданты и т.д.), т.к такой вид доставки ЛП и БАВ является альтернативой пероральному и парентеральному способам их введения [3,5]. К основным преимуществам местного подведения активных веществ к очагу поражения можно отнести:

- возможность точечной направленной доставки действующих веществ в конкретные зоны в высокой концентрации;
- ускоренное воздействие активного вещества;
- постоянное поступление действующего вещества, что способствует уменьшению необходимого количества перевязок;
- возможность снижения дозы вводимого ЛП, что особенно важно для контингента ослабленных больных, получающих большой объем медикаментозной терапии;
- отсутствие возможных неприятных ощущений (рвотные позывы при приеме таблеток, боль при уколах, липкость и загрязнения одежды при использовании мазей и др.);
- отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, снижение аллергических реакций;
- снижение потерь действующего вещества, возникающих в связи с его метаболизмом (усвоением);
- возможность быстрой отмены при возникновении неблагоприятных реакций;
- экономичность за счет снижения затрат на субстанцию препарата и времени занятости медицинского персонала;
- точное дозирование, снижение частоты назначений [2,5,26].

Актуальность проблемы местной терапии ран с помощью биологически активных раневых покрытий обусловлена, прежде всего, низкой эффективностью традиционных средств местного лечения, главный недостаток которых состоит в ограниченном воздействии препаратов лишь на отдельные компоненты раневого процесса. Следует особо отметить, что за рубежом перевязочные средства с лекарственными средствами практически до последнего времени не выпускались, а основная тактика лечения ран была основана на использовании обычных повязок и системном приеме антибактериальных препаратов. Такой подход, по мнению российских специалистов, является не совсем обоснованным из-за значительных побочных эффектов при системном приеме лекарственных препаратов [13,27]

Многолетняя работа ученых в области текстильных технологий совместно с врачами привела к разработке различных способов получения лечебных материалов на текстильной основе с требуемыми по медицинским показаниям свойствами (Рисунок 3). В частности, современные технологии отделочного производства и производства химических волокон обеспечивают возможность придания ТМ набора требуемых параметров, в т.ч. способности быть носителями ЛП [28]. Методологию получения таких материалов можно в определенной степени попытаться сопоставить, с точки зрения химической технологии ТМ, с процессами крашения и заключительной отделки: фиксация красителя или аппрета должна быть максимально устойчива к внешним воздействиям, тогда как ЛП необходимо временно зафиксировать на ТМ лишь лабильно, чтобы при использовании изделия обеспечить высвобождение ЛП в организм человека с заданной по медицинским показаниям, заранее прогнозируемой и контролируемой скоростью, определяемой характером и устойчивостью связи между ЛП и макромолекулами волокнообразующего полимера [20] (рисунок 3).

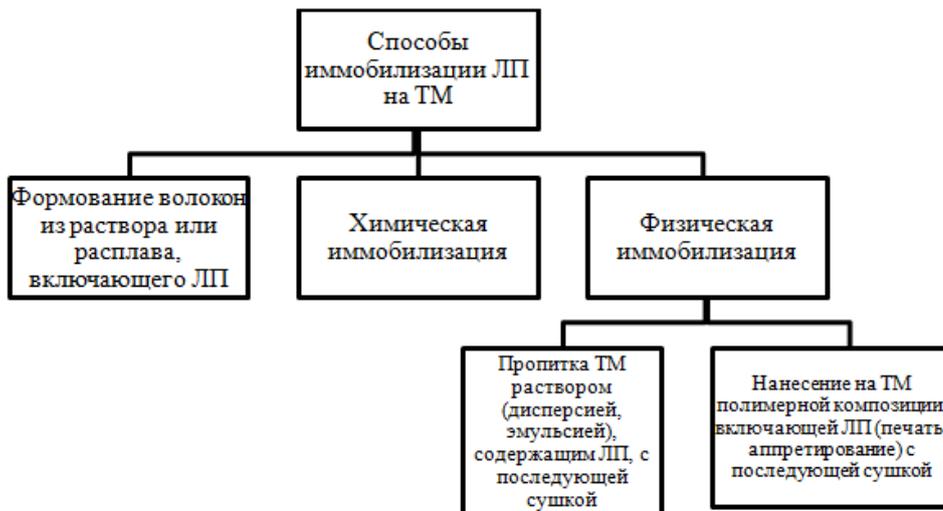


Рисунок 3 – Классификация способов получения лечебных материалов на текстильной основе [20]

Как видно из рисунка 3, существуют принципиально разные способы введения ЛП в структуру ТМ.

Введение ЛП на стадии получения волокна реализуется на заводах-производителях волокон посредством внесения ЛП в прядильный раствор или расплав и получении в последующем на основе сформованных волокон медицинского изделия. К технологическим трудностям получения лекарственно-наполненных волокон следует отнести снижение прочности волокон, получаемых с высоким содержанием ЛП (затруднения при формовании), и необходимость выбора ЛП, устойчивых к высоким температурам (при сухом способе формования) [20].

Химическая иммобилизация ЛП на текстильном носителе предполагает образование химической связи (ковалентной, ионной, координационной) между функциональными группами волокнообразующего полимера и ЛП, которая в дальнейшем должна быть повергнута биодеструкции для высвобождения ЛП в очаг поражения. Тип возникающей химической связи в системе (функциональные группы волокна – ЛП) определяет выбор иммобилизуемых соединений [18]. Осуществление данного метода осложняется необходимостью ограничения круга применяемых волокнообразующих полимеров (например, наличием активных групп у целлюлозных, полиамидных и полиакрилонитрильных волокон), обеспечения сохранения неизменных фармакологических характеристик вводимых веществ, что обуславливает его реализацию только в случае специфических с точки зрения химического строения и наличия активных групп для нуклеофильных реакций (например, ферментов) и дорогих препаратов, используемых в малых концентрациях [8].

Плюсование ТМ раствором ЛП является достаточно простым в исполнении технологическим решением, которое можно сравнить с процессом непрерывного плюсовочного крашения тканей. К его недостаткам следует отнести невозможность получения на ТМ высоких концентраций ЛП, особенно малорастворимых в воде, что существенно усложняет технологический процесс и его технологическое оформление, выдвигая высокие требования к оборудованию. Отсутствие длительной пролонгации действия полученных материалов обуславливает применение данного способа, в основном, для получения одноразовых изделий [20]. Следует отметить встречающуюся наиболее часто низкую растворимость ЛП в воде; возможность растворения ЛП в органических растворителях, например, в спиртах (этиловом) выставляет очень большие требования к оборудованию и существенно усложняет технологический процесс [20].

Для нанесения на ТМ полимерной композиции, включающей ЛП или БАВ, могут быть использованы технологии текстильной печати или шпредингования (аналог аппретирования) [4,5], позволяющие создавать изделия с высокими концентрациями ЛП, в т.ч., малорастворимых, на текстильном носителе (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка количественного нанесения ЛП на текстильный носитель различными технологическими способами [29]

Полимерная основа композиции	Содержание полимера в композиции, %	Способ нанесения	Содержание ЛП на текстильном носителе, мкг/см ²
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	10	Текстильная печать	40 – 3000
		Плюсование	170 – 175
Кальциево-натриевая соль альгиновой кислоты	3	Текстильная печать	35 – 3000
		Плюсование	130 – 800

Как видно из таблицы 1, использование технологии текстильной печати позволяет управлять процессом создания нужной по технологическим и медицинским требованиям концентрации ЛП и БАВ на ТМ, а также создавать на ТМ существенно большую концентрацию ЛП (представленные данные охватывают различные ЛП), чем в случае плюсовочного способа нанесения. С точки зрения эффективного заживления ран текстильная матрица в этом случае рассматривается как лечебный депо-материал и бипористый суперсорбент, в котором должна быть равномерно распределена лечебная полимерная композиция – аналог печатной краски: полимер является загустителем, в который по аналогии с красителем введен ЛП (рисунок 4) [2,29, 30].



Рисунок 4 – Иммобилизация ЛП на ТМ с помощью полимерной композиции

Таким способом получается композиционный материал, состоящий из нескольких слоев: Первый слой - текстильная основа. Ее функция- защита раневой поверхности от внешнего воздействия и роль «депо» для второго слоя – полимерного (в т. ч. с ЛП). Исходя из этого формируются как требования к химическому составу и строению этого слоя, так и к возможности требуемого количественного распределения второго слоя в структурном объеме первого. Второй слой – полимерный - является «депо» для введенных в него ЛП и БАВ, находясь в структуре первого слоя, набухая под действием раневой среды или при смачивании, он обеспечивает пролонгированный выход во внешнюю среду ЛП и БАВ. Третий слой композиционного текстильного материала после высушивания находится на внешней поверхности перевязочного материала, составляя часть второго слоя, он содержит «ударную» дозу ЛП или БАВ, которые первыми переходят в раневое отделяемое, т.к. являются авангардом в лечебном воздействии. Такое распределение ЛП и БАВ в текстильной салфетке создает высокий градиент концентрации ЛП и БАВ на границе салфетка - биологическая среда (рана, ожог) и обеспечивает пролонгированный дозированный массоперенос ЛП и БАВ к очагу поражения (рисунок 5).

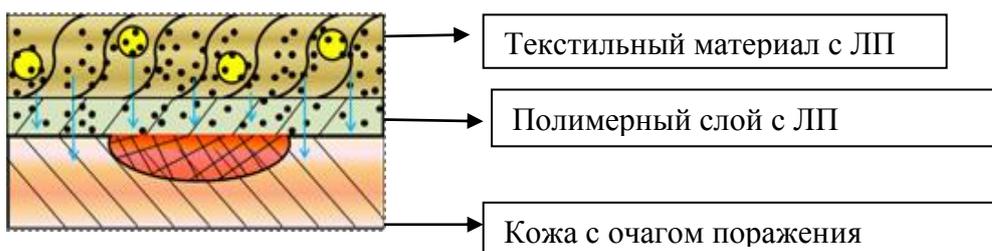


Рисунок 5 – Лечебный композиционный депо- материал с ЛП

Отметим, что инновационными и успешными с точки зрения применения в медицинской практике являются системные исследования и разработки, ведущиеся в области получения по технологии текстильной печати композиционного лечебного материала («Колетекс») с пролонгированным лечебным эффектом [2,4,5,31-33]. Эти материалы в качестве основного полимерного компонента содержат альгинат натрия. Именно они (принцип их создания и действия) и технология их получения (текстильная печать) взяты нами за основу при разработке ассортимента новых лечебных аппликационных материалов в данной диссертации.

1.2 Полимеры, применяемые в медицине. Раневые покрытия на полимерной основе

Ранее были рассмотрены требования, выдвигаемые к современным РП. Отмечено, что главная роль в современных РП, получаемых в том числе по технологии текстильной печати, в обеспечении перечисленных выставляемых к ним требований, как правило, принадлежит полимерной композиции нанесенной на текстильный материал. Многообразие созданных к настоящему времени РП объясняется широким спектром используемых полимеров, поскольку именно комплекс их физико-химических характеристик во многом определяет свойства и функции повязки.

Основными требованиями к полимерной композиции является ее антиаллергенность, биосовместимость и биodeградируемость; также полимер не должен вызывать токсических явлений. Полимер должен транспортировать лекарственное вещество в организм, в том числе в раневое отделяемое, в кровяток и т.д.; не снижать активности введенного в него лекарства; быть способным к биодеструкции, в том числе к гидролизу под действием ферментов организма; быть совместимым с кровью; быть биологически активным, желательно, оказывать собственный лечебный эффект (являясь «пролекарством» - превращаясь в лекарство в результате метаболических процессов) [34]; обеспечивать основные технологические параметры композиции, необходимые для создания лекарственных форм и лечебных материалов [1,5,13,26]. Всем перечисленным требованиям для формирования полимерной композиции (матрицы), отвечают природные полимеры, что обуславливает целесообразность их применения [2-5, 26].

Выбор биополимеров для композиции – сложная проблема, т.к. создаваемая система должна осуществлять направленную доставку лекарственного вещества к поврежденному участку, обеспечивать его высвобождение в нужный момент и в оптимальном количестве, необходимом для лечения. Скорость выделения лекарства контролируется количеством лекарства в матрице (РП), что определяет градиент концентрации на границе рана – повязка, степенью и скоростью гидратации полимерной композиции, кинетикой набухания и биodeградации биополимера. Эту скорость можно направленно менять за счет изменения концентрации ЛП или биополимера (биополимеров) в полимерной матрице, введения сшивающих агентов и т.д. [26].

Для создания полимерных композиций широко используются такие биополимеры как полисахариды (альгинаты, производные хитина, соли гиалуроновой кислоты, пектины) и белки (коллаген, эластин, фиброин, серицин, кератин). Остановимся более подробно на свойствах некоторых из этих биополимеров, объясняющих целесообразность их использования в наших исследованиях [2-5,8].

1.2.1 Природные полимеры, применяемые при получении лечебных раневых покрытий

Одним из перспективных направлений в области медицины в новом тысячелетии является создание медицинских изделий с использованием биополимеров на основе полисахаридов.

Многие биополимеры могут непосредственно оказывать лечебное или профилактическое действие (дезинтоксикаторы, плазмо- и кровезаменители, антидоты и т.д.), т.е. являться «пролекарством» [34]. К ним относятся различные эфиры целлюлозы, йодиол, альгинаты, хитозан, гиалуроновая кислота [26, 35-37].

Также биополимеры используются для нанесения лекарственного препарата на текстильный материал, т.е. в качестве носителя лекарственного препарата, и в качестве регулятора и пролонгатора действия лекарства [3,38,39]. Таким образом, подбираемые биополимеры следует рассматривать как препараты «двойного назначения». При этом, полимер должен иметь технологические свойства, обуславливающие его использование, например, в нашем случае при производстве текстильных материалов по технологии печати, а также иметь разрешение на применение в медицине. На основании предварительного анализа литературных данных, в т.ч. касающихся выбора загустителей при осуществлении технологии текстильной печати, и опыта получения материалов «Колетекс» [3,39,40], данный литературный обзор будет посвящен свойствам природных биополимеров – полисахаридов, а именно – альгината натрия, гиалуроната натрия и пектина.

1.2.2 Свойства альгинатов, обуславливающие их применения для создания лечебных материалов

На сегодняшний день для медицинского применения широко используются альгинаты – натриевые и кальциевые соли природного полисахарида, содержащегося в бурых водорослях холодных морей. Альгинатные системы обладают суперсорбционными свойствами (сорбция воды 300 раз больше собственного веса). Они широко применяются для создания раневых покрытий («Альгипор», «Колетекс», «Активтекс» и т.д.) благодаря гемостатическим и радиопротекторным свойствам, способности регенерировать поврежденные ткани, в том числе за счет наличия в них

большого числа микроэлементов [33,35,36,]. Оценка высоких радиопротекторных свойств альгината подтвердила целесообразность его использования как протектора в лучевой терапии онкологических больных, для лечения и предотвращения лучевых реакций [3,5,33,41]. Альгинат натрия для медицинских целей производят в России (например, Архангельский водорослевый комбинат) и многих зарубежных странах (Канада, Норвегия, Япония, Китай и т.д.)

Альгинаты широко применяются (в технической форме) в текстильной промышленности для печати тканей активными красителями [43]. В «чистой» медицинской форме (ФСП 42 – 0372339202), благодаря низкой себестоимости, доступности возобновляемых источников сырья и высокой биоразлагаемости они находят применение в медицине, фармацевтической, пищевой, косметической и других отраслях промышленности [44].

Впервые открыл и охарактеризовал альгинаты английский химик E.Standford в начале 1880г. С тех пор альгиновая кислота и ее соли использовались в самых разных целях. Ежегодно в мире производится и потребляется более 25 тыс. тонн альгиновой кислоты. В настоящее время единственным источником ее получения являются бурые морские водоросли. Альгинат натрия (АН) имеет эмпирическую формулу (C₆H₇O₆Na) и молекулярный вес в пределах 32 – 200 кД. Структурная формула альгинатов довольно сложна (рисунок 6).

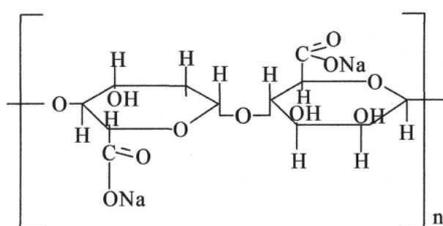


Рисунок 6 – структурная формула альгината натрия [5]

Она состоит из (1-4)-связанных производных глюконовой кислоты – остатков β-D-маннуровой кислоты и C-5 эпимера α-L-гулуновой кислоты.

Макромолекулы альгиновой кислоты соединены в гомогенные «блоки» (примерно 20 ед длиной), состоящие из одного из кислотных остатков, чередующихся с блоками, содержащими оба кислотных остатка в рандомизированных (случайных) количествах. Поскольку данных о ветвлении этих блоков нет, молекула представляется линейной. Относительные количества производных маннуровой и гулуновой кислот варьируются в зависимости от вида водорослей. Эти пропорции очень важны, так как они оказывают влияние на трехмерную структуру биополимера, которая, в свою очередь, влияет на реологические, гель-формирующие и ионообменные свойства композиций на его основе.

Альгинат натрия (АН) – полисахарид, получаемый путем щелочной экстракции бурых водорослей, обладает огромным спектром потребительских свойств и, как было отмечено ранее, находит широкое применение в самых разных областях. Применение альгинатов основано на их

способности к структурированию растворов и стабилизации различных эмульсий. Благодаря своему уникальному биохимическому составу, физико-химическим свойствам, хорошим связующим способностям АН широко используется в профилактической и клинической медицине как биологически активное вещество [3,42,44-46], в пищевой промышленности и биотехнологии [44]. Высокая практическая значимость альгинатов объясняет тот факт, что в большинстве имеющихся в литературе обзоров, посвященных альгиновым кислотам и их солям, содержатся главным образом сведения об их строении, механизме биосинтеза и практически ценных свойствах этих полисахаридов [4,35-37,47].

Одной из основных областей применения АН является его использование в изготовлении РП на различных этапах процесса раневого заживления. В ООО «Колетекс» совместно с ООО «НПО «Текстильпрогресс» разработаны и выпускаются новые лечебные полифункциональные перевязочные средства «Колетекс» и «Колегель», а также широкий ассортимент различных косметических масок для лица на текстильной основе «Тексаль», содержащих в качестве основного полимерного слоя альгинатный [3-5,32,33,40].

В основе способности РП из АН к рассасыванию лежит водо- и плазморастворимость. При контакте с раневым экссудатом или при смачивании покрытий из альгинатов полимерный слой превращается в гидрогель, что обеспечивает безболезненность перевязок. При этом наряду с выраженным поглотительным эффектом альгинатного слоя наблюдается поглощение микроорганизмов в его гелевой структуре, а сама рана поддерживается влажной, что способствует росту грануляций. Пористость РП из альгинатов обеспечивает необходимый для заживления ран газо- и парообмен [48]. Сорбционные свойства альгинатных покрытий по отношению к белковому экссудату выражены умеренно, в связи с чем они в основном применяются для лечения ран, очищенных от некротических тканей и гнойного отделяемого (II-III стадии раневого процесса), особенно учитывая, их способность стимулировать процессы регенерации. Перевязки в основном безболезненны за счет гидрогелевого слоя - «смазки», производятся один раз в 1—3 дня в зависимости от количества раневого отделяемого. Данные покрытия могут применяться так же и для ускорения эпителизации ран. В работе [10] показано, что использование альгинатных РП у больных с глубокими ожогами способствовало подсушиванию оставшихся струпов, появлению полноценных грануляций, что позволяло выполнить первую пересадку кожи в срок от 18 до 23 суток с момента травмы. Полученные результаты показали эффективность применения альгинатных РП при лечении ожоговых больных.

Таким образом, основываясь на вышеизложенных данных, можно заключить, что АН является весьма перспективным полимером, который можно использовать для создания современных РП широкого спектра действия, применяемых в том числе в комбустиологии и хирургии, в практике лечения ожогов и закрытия послеоперационных швов, в целях

направленной профилактики и лечения осложнений, в качестве полимера – радиопротектора в онкологии, для регенерации тканей – в косметологии. Однако можно предположить, что альгинат вместе с другими биополимерами (в качестве матрицы - «депо» для ЛП) позволит достичь синергетического эффекта и дополнительного лечебного действия за счет повышения биологической активности. С технологической точки зрения альгинат натрия является прекрасной основой для создания многокомпонентных гидрогелевых композиций.

Также к природным полимерам относится полисахарид гиалуронат натрия или натриевая соль гиалуроновой кислоты (ГК). Такое вещество как гиалуронат натрия (ГН) отличается прекрасной совместимостью с кожей и слизистыми оболочками, обеспечивая их увлажнение и защиту, что широко используется в косметологии, при этом его использование характеризуется отсутствием аллергических реакций. Являясь неотъемлемой частью межклеточного пространства, он способствует процессам реэпителизации или восстановления [50]. Известно, об эффективности применения (ГК) в онкологии для усиления действия специфических ЛП, например, цитостатиков, в артрологии для лечения артритов и подагры [50 - 52]. На основе гиалуроновой кислоты и ее солей выпускаются такие лечебные материалы как «Гиаплюс», «Куриозон» и т.д.[53,54]. В настоящее время гиалуроновая кислота выпускается во многих странах мира (Россия, Китай и т.д.).

1.2.3 Свойства гиалуроновой кислоты, обуславливающие ее применения для создания лечебных материалов

Гиалуроновая кислота (ГК), несulfатированный гликозаминогликан, является неразветвленным полисахаридом, состоящим из дисахаридных единиц, образованных *N*-ацетил-*D*-глюкозаминном и *D*-глюкуроновой кислотой, соединенных между собой *b*-1,3- и *b*-1,4-гликозидными связями (рисунок 7).

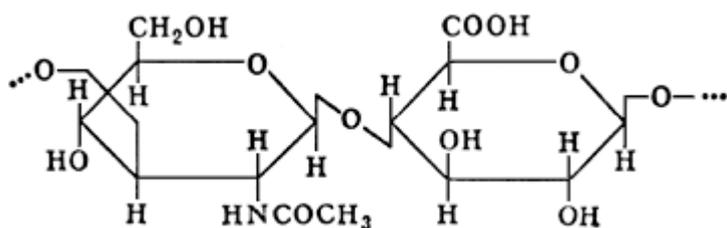


Рисунок 7 – химическое строение макромолекул гиалуроновой кислоты [50]

В организме человека ГК встречается повсеместно в виде натриевой соли (гиалуроната натрия), являясь одним из основных компонентов внеклеточного матрикса (внеклеточные структуры ткани, составляющие основу соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ), стекловидного тела глаза и синовиальной жидкости. В коже наличие гиалуроновой кислоты впервые показано К.Мейером в 1948 году [55]. К настоящему времени установлено, что кожа (как эпидермис, так и дерма) относится к числу тканей с

наибольшим содержанием гиалуроната, который во многом определяет не только структуру, но также свойства и функционирование кожного покрова.

Для молекулы ГК характерно как и для всех полисахаридов наличие большого количества водородных связей. Эти связи формируются как внутри макромолекулы между соседними углеводными остатками, так и между соседними молекулами, а в водном растворе еще и с молекулами воды. За счет наличия карбоксильных групп ГК имеет выраженный отрицательный заряд (является анионным линейным полисахаридом) и высоко гидрофильна. Молекулы ГК обладают свойством принимать расширенные конформации, которые занимают огромный объем относительно их массы, и образуют гели даже при очень низких концентрациях. Высокая плотность ее отрицательных зарядов притягивает катионы, такие как Na^+ , которые являются осмотически активными и вызывают поступление большого количества воды во внеклеточное пространство (матрикс) тканей и органов, за счет чего матрикс противостоит силам сжатия (в противоположность коллагеновым фибриллам, которые обуславливают устойчивость к растяжению). Характерно, что по мере старения кожи ГК переходит из свободного в связанное с белками состояние, которое обладает значительно меньшей водоудерживающей способностью. Это приводит к снижению содержания воды в коже, она становится более сухой, дряблой, появляются морщины и складки [50,55].

Если в дерме ГК образует каркас, к которому присоединяются другие гликозаминогликаны (и прежде всего хондроитинсульфат) и белки, с образованием полимерной сетки, которая заполняет большую часть внеклеточного пространства, обеспечивая механическую поддержку тканей и быструю диффузию водорастворимых молекул веществ и миграцию клеток в матриксе, то в эпидермисе ГК локализуется в межклеточном пространстве, создавая ареол, окружающий клетку и защищающий ее от действия токсичных веществ [56]. Исследования ГК показали, что уникальность этого вещества заключается также и в том, что молекулы ГК с различной длиной полисахаридной цепи оказывают разные эффекты на процессы, протекающие в клетках. Короткие цепи ГК (с молекулярной массой менее 30000) оказывают противовоспалительное действие. Высокомолекулярная ГК (с молекулярной массой более 500000) подавляет ангиогенез (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани), замедляет клеточную миграцию и пролиферацию (разрастание ткани организма путём размножения клеток делением), вследствие чего она нашла широкое применение в офтальмологии и лечении посттравматических и дегенеративных артритов. И лишь фракция ГК с молекулярной массой 50000-100000 обладает нужными для заживления ран свойствами: способностью стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию. Свойства ГК оказывать различное лечебное воздействие в зависимости от ее молекулярной массы необходимо учитывать при разработке технологии получения лечебных (в т.ч. аппликационных) материалов, содержащих этот биополимер. Причем влияние молекулярной

массы ГК на дальнейшее ее поведение необходимо отслеживать как при выборе используемой ГК в зависимости от области применения аппликаций, так и при приготовлении композиций на одной из стадий технологического режима (специализации, при которой за счет радиоллиза может происходить деполимеризация ГК). В живом организме молекулярный вес ГК регулируется самим организмом в процессе ее выработки, а при получении для различных областей медицины и косметологии - в процессе фильтрации и очистки на производстве [50] (рисунок 8).

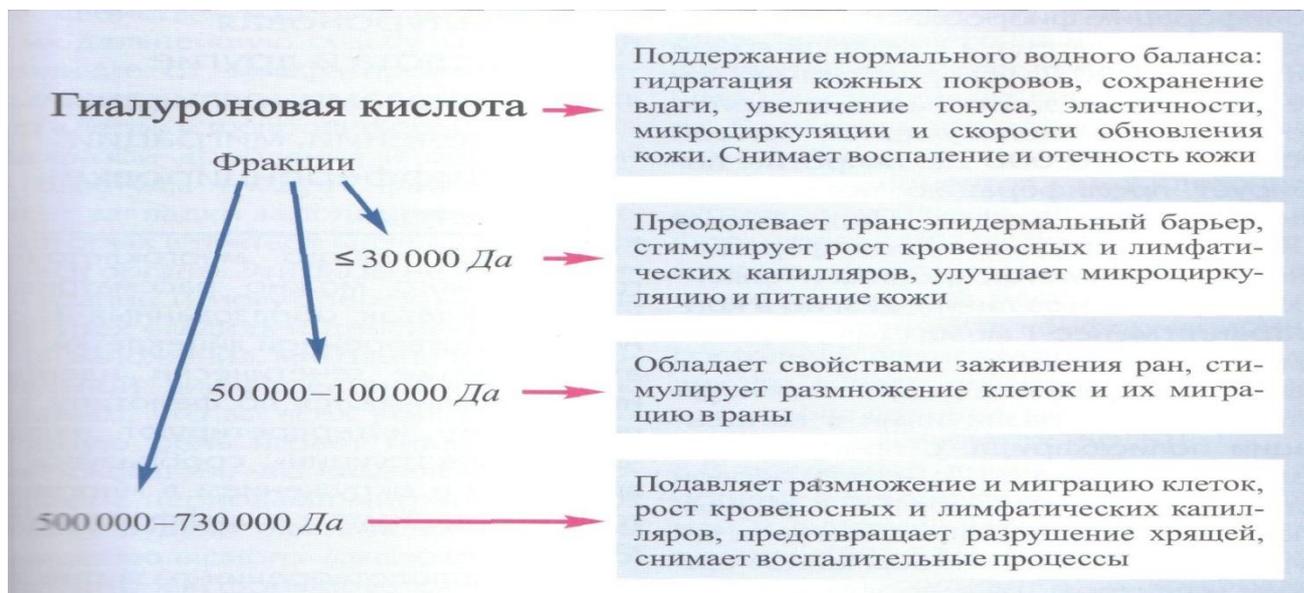


Рисунок 8 - Функции различных по молекулярной массе фракций гиалуроновой кислоты в организме [50]

ГК играет важную роль в заживлении повреждений кожи. В первые сутки нормального самозаживления ран отмечается увеличение ГК. В поврежденном месте (ране) ГК связывается с фибриновой сеткой, образуя переходный матрикс, который стимулирует активацию гранулоцитов, макрофагов и фибробластов. Благодаря созданию влажной среды на раневой поверхности улучшается перенос факторов роста, освобождающихся из клеток, усиливается миграция фибробластов и пролиферация эпителиальных клеток. Короткие молекулы ГК, образующиеся при распаде и перестройке матрикса, обладают действием, усиливающим ангиогенез [50].

ГК применяется не только в виде раневых покрытий, но так же и для производства средств, используемых в офтальмологии (дефицит слезной жидкости, повреждение слезных каналов, неглубокие ожоги роговицы глаза).

В работе [57] показана высокая эффективность ГК в комплексном лечении ожогов, гнойных и огнестрельных ран, трофических язв, пролежней и постлучевых поражений кожи, при выполнении хирургических операций пластического характера с целью профилактики келоидообразования (келоидных рубцов) и формирования косметического послеоперационного рубца. Хорошие результаты достигнуты при применении салфеток с ГК (повязки «ГИАЛЮКС») у ожоговых больных. ГК оказывает противовоспалительный эффект, уменьшает отечность, при

курсовом применении снижает количество микробных тел в ожоговых ранах и повышает к концу курса чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам [53,57,58]. Применение ГК при подготовке ожоговых ран к кожной пластике обеспечивает приживание кожного лоскута по всей поверхности с хорошим косметическим эффектом, а также ускорение заживления ран донорских мест [53]. Эти положительные результаты нацелили нас на использование ГК при создании аппликационных материалов на текстильной основе для комбустиологии, хирургии и онкологии по технологии печати.

Необходимо отметить работу [6], в которой изучено лечебное воздействие ГК на стенки мочевого пузыря при терапии циститов различной этиологии. Исследования в этом направлении показали, что ГК является основным компонентом гликозамингликанового слоя мочевого пузыря, служащего для защиты от токсического действия мочи и ее компонентов; при разрушении данного слоя болезнетворные бактерии беспрепятственно закрепляются на незащищенных стенках уротелия (ткани - выстилающие мочевой пузырь и мочевыводящие пути), вызывая воспалительные реакции, которые приводят к возникновению циститов. Авторами показано, что внутрипузырное введение растворов ГК способствует восстановлению здоровых функций защитного слоя мочевого пузыря. Кроме того ГК связывает свободные радикалы и выступает в роли иммуномодулятора. Недостатком же внутрипузырного введения ГН при терапии циститов можно назвать кратковременность контакта ГН с поврежденными стенками уротелия за счет быстрого растворения физиологическими жидкостями и как следствие возникновение необходимости дополнительных введений ГН, что не удобно по ряду причин – инстилляции мочевого пузыря проводятся только медицинским персоналом, являются болезненными манипуляциями. Материалы на основе ГН и ГК для внутрипузырной терапии, представленные на данный момент на фармацевтическом рынке, являются дорогостоящими импортными препаратами и не имеют отечественных аналогов.

Проведенный анализ литературных данных [6,50,53-58] позволяет говорить о ГК (и в особенности о ее натриевой соли) как о перспективном компоненте раневых покрытий для заживления ран, ожогов и для применения в таких областях медицины как онкология, урология, а так же использовать для косметического применения. Особенно важно то, что ГН и АН являются подобными по структуре и химической природе линейными полисахаридами, что дает нам возможность, учитывая направленность данной диссертационной работы, говорить о перспективах получения лечебных материалов с повышенной биологической активностью и обладающих пролонгированным действием за счет объединения в полимерной «депо» - матрице двух биополимеров АН и ГН. Так же представленный анализ литературных данных показывает, что ГК (ГН) является более ценным с точки зрения многофункциональности компонентом для

различных областей медицины, чем АН. Кроме того данный биополимер вырабатывается самим организмом, т.е. является родственным для организма веществом.

Таким образом, по нашему мнению, изучение возможностей применения ГК и ее солей в медицинской практике и разработка новых пролонгированных форм для введения и доставки с ее помощью ЛП является перспективным направлением как для врачей, пациентов, так и для химиков – технологов. Предполагаем, что она будет являться ценным компонентом как при создании лечебных РП на текстильной основе (при успешной разработке технологии ее введения в ТМ и печатную композицию), так и при самостоятельном применении этой композиции.

Еще один класс применяемых в медицине полимеров – пектиновые вещества – представляет собой сложный комплекс высокомолекулярных соединений – полисахаридов, входящих в состав клеточных стенок и межклеточных образований растений совместно с целлюлозой, гемицеллюлозой, лигнином. Пектиновые вещества обладают гемостатическим и противовирусным действием, повышают сопротивляемость организма, а также обладают гелеобразующими свойствами. На основе пектина сегодня изготавливают медицинские препараты (например, энтеросорбент на основе пектина «ПЕКТО» разработан в ОКБ «МАРС»), но также есть возможность использования пектина для создания лечебных раневых покрытий пролонгированного действия [59], например, в виде гидроколоидов, как это сегодня делают при создании лечебных материалов «Галактон» и «Галагран» производства НПО «Биотехнология».

Можно предположить, что применение бикомпонентных полимерных систем альгинат – пектин, как и альгинат – ГК, и альгинат – ГК – пектин - позволит объединить в один комплекс их положительные биологически активные свойства, в т.ч. при получении лечебных РП, позволит влиять на пролонгированность действия введенных в них ЛП.

1.2.4 Свойства пектинов, обуславливающие их применения для создания лечебных материалов

Пектин является природным полимером Д-галактуроновой кислоты, представляет собой сложный комплекс высокомолекулярных соединений – полисахаридов, входящих в состав клеточных стенок и межклеточных образований растений совместно с целлюлозой, гемицеллюлозой, лигнином, основными структурными компонентами которых являются звенья галактуроновой кислоты, ее метоксилированные производные, а также кальциевые или магниевые соли, образующие поперечные сшивки между полимерными цепями (рисунок 9) [60].

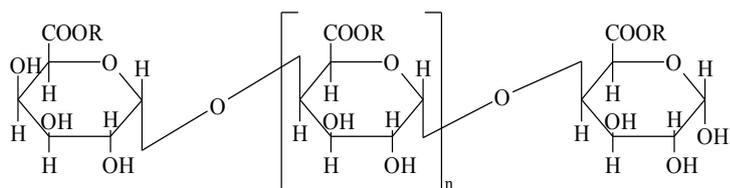


Рисунок 9 - химическое строение макромолекул пектина

Традиционными культурами для получения пектинов являются свекла, яблоки, цитрусовые. В настоящее время проводятся исследования, направленные на выделение пектина из нетрадиционных сырьевых источников (отходов льняного производства, экстрактов солодки или лопуха), актуальные в связи с отсутствием его стабильной сырьевой базы в РФ [59, 61]. Пектины относятся к пищевым волокнам - природным энтеросорбентам, обладают сорбционной активностью, бактерицидными и регенеративными свойствами. На основе пектина изготавливают медицинские препараты, т.к. пектиновые вещества обладают гемостатическим и противовирусным действием, повышают сопротивляемость организма, способствуют снижению кровяного давления, выведению из организма холестерина, используются при интоксикации организма [56,60,61].

Благодаря своим ценным физическим свойствам пектины широко используются в качестве загустителей, гелей, адгезивов, эмульгаторов и стабилизаторов растворов [60,61]. Растворимость пектина в воде возрастает с увеличением степени метоксилирования и с уменьшением степени полимеризации [61]. Клинические наблюдения показали, что местное применение пектинов хорошо переносится больными, не вызывает побочных явлений и осложнений. Использование пектинов с ранних сроков течения раневого процесса (3-4 суток) при ожогах IIIA-IIIБ степени оказывает выраженный сорбционный эффект, быстро и хорошо подсушивает поверхность струпа, что выгодно для подготовки ран IIIБ степени к некрэктомии, а в ряде случаев не дает ране углубляться и позволяет обойтись без операции.

Таким образом, использование РП, содержащих пектин, позволяет улучшить результаты оказания помощи больным с термическими поражениями. Такие РП, являются эффективными перевязочными средствами, обеспечивают благоприятное течение раневого процесса, комфорт пациентам, удобство в работе медперсонала и незаменимы для лечения обожженных как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

В работе [33] изучены гелеобразующие свойства пектинов и показано, что пектины из традиционных источников (например, из яблочного сырья), широко доступные для применения в качестве полимерного слоя раневого покрытия, не обладают достаточными технологическими характеристиками (низкая вязкость получаемой гидрогелевой композиции), что может привести к большим экономическим затратам при производстве таких материалов (необходимость

увеличения концентрации сырья). Однако, учитывая лечебные свойства пектина и полученные положительные данные, о применении его, в частности, в терапии ожогов [62], нами в данной работе предложено использование пектина в композиции с другими биополимерами (альгинат натрия, гиалуронат натрия), обладающими достаточными технологическими свойствами для получения лечебных аппликационных раневых покрытий с прогнозируемым пролонгируемым действием.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, отметим актуальность диссертационной работы, которая связана с необходимостью расширения ассортимента современных высокоэффективных лечебных материалов для применения в различных областях медицины и (в т.ч. и косметологии), обладающих атравматичными свойствами, способных ускорять заживление ран и предотвращать риск образования рубцов, усиливать действие лекарств (в онкологии), обеспечивать направленную пролонгированную доставку ЛП и БАВ к очагу поражения.

Важно, что универсальность разрабатываемой в диссертации технологии позволит использовать ее для создания отечественных текстильных и гидрогелевых депо-материалов, содержащих биополимерные композиции со специфическими адгезионными, гемостатическими и терапевтическими свойствами.

Создание кроме аппликационных материалов на текстильной основе, отечественных лечебных гидрогелевых депо-материалов, отсутствующих сегодня на Российском фармрынке, позволит отказаться от импортных закупок, т.е. будет способствовать решению поставленной правительством РФ задачи импортозамещения.

Отметим так же, что каждый новый состав полимерной «депо» - матрицы, наносимой на ТМ, и разрабатываемый с учетом требуемых по медицинским показаниям свойств (состав композиции, способ введения, вязкость, время пролонгации) приводит к необходимости изучения специфики технологического процесса производства таких изделий, тщательной проработки и оптимизации для конкретных составов основной технологической схемы (например, при технологии печати), поиска наилучшего для данного применения ТМ (исходя из области применения и специфики технологии), что и являлось задачей диссертационного исследования. До сих пор основным трендом в развитии лечебных депо-материалов на текстильной и гидрогелевой биополимерной основе было использование индивидуальных биополимеров. В то же время анализ литературных данных по свойствам биополимеров-полисахаридов показал, что ценные химические, физико-химические, лечебные свойства каждого из них могут быть эффективно расширены, дополнены, что приводит к синергии в конечных лечебных депо-материалах: расширение областей использования в медицине и усиления лечебного эффекта. Однако,

использование смесей биополимеров потребовало проведения систематических исследований на количественном уровне по выявлению специфики поведения биополимеров в смеси (поли- и бикомпонентные депо-материалы), при производстве поли- и бикомпонентных композиций, их поведения при использовании в различных областях медицины, процесса высвобождения ЛП, оказываемого лечебного эффекта и т.д. Этому и посвящен план выполнения диссертации и реализация этого плана.

2 МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Объекты исследования

Таблица 2 - Текстильные материалы, используемые в работе

Объекты	Сырьевой состав материала, %	Поверхностная плотность, г/м ²	Способ получения	Производитель
Трикотажное полотно ПФ-2	полиэфирная нить 35%, хлопко-вискозная пряжа 65%	180,0 - 200,0	основовязаный	ОАО «Вышневолоцкая трикотажная фабрика «Парижская коммуна» ТУ 9390-016-18197248-95
Полотно нетканое	вискозное волокно 100%	130,0 - 180,0	иглопробивной	ЗАО «Предприятие «Владекс»» ТУ 9393-003-17777359-2004
Полотно нетканое гигроскопическое медицинское	вискозное волокно 100%	150,0 ± 20,0	иглопробивной	ЗАО «Предприятие «Владекс»» ТУ 9393-001-427292-41-99, Россия
Нетканое вискозное полотно	вискозное волокно 100%	90,0 ± 5,2	иглопробивной	Lantor (UK) Ltd
Нетканое полиэфирное полотно	полиэфирное волокно 100%	80,0 ± 5,2	иглопробивной	Lantor (UK) Ltd
Полотно сетчатого переплетения	полиэфирная нить 100%	-	-	ОАО «ЛЕНТА», опытная партия

2.1.2 Ассортимент полимеров - загустителей и лекарственных препаратов, используемых в работе

В таблицах 3 и 4 приведены данные о полимерах и лекарственных препаратах, выбранных нами для получения лечебных материалов при применении в таких областях медицины как комбустиология и хирургия, ревматология, урология, онкология и гинекология.

Таблица 3 - Полимеры-загустители и лекарственные препараты, используемые в работе

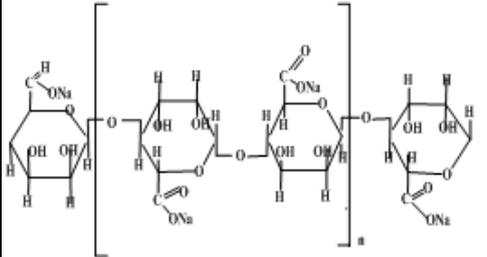
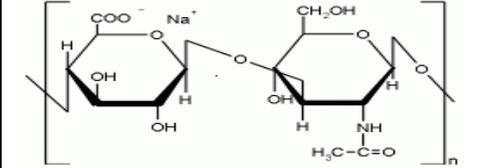
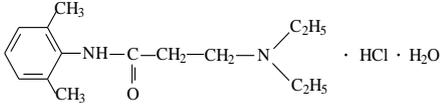
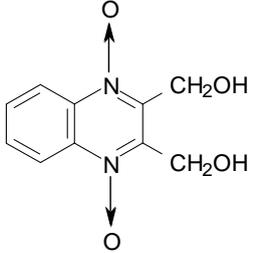
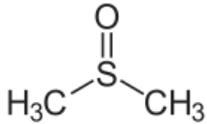
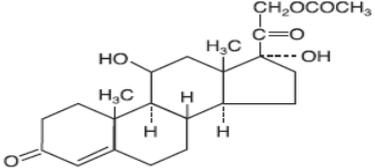
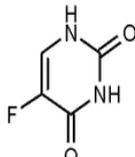
Объекты исследования, химическое строение	Техническая характеристика, область применения	Производитель, техническая документация
<p>Альгинат натрия</p> 	<p>Внешний вид – пластинки, цвет – кремовый с сероватым оттенком. Массовая доля альгиновой кислоты в перерасчете на сухое вещество 70 %. Используется в качестве загустителя печатных красок в текстильной промышленности. Применяется в медицине, пищевой промышленности. Биосовместим, биоразлагаем. В воде происходит набухание полимера и образование гидрогеля [201, 202].</p>	<p>ОАО «Архангельский опытный водорослевый комбинат» ТУ 15-544-83, ФСП 42-0372-3392-06</p>
<p>Гиалуронат натрия (натриевая соль гиалуроновой кислоты)</p> 	<p>Порошок белого цвета, при набухании в воде образует гель. Присутствует во всех тканях живого организма, участвует в регенерации тканей, нормализует состояние тканей и значительно ускоряет динамику эпителизации. Применяется в косметологии, офтальмологии, урологии, онкологии. Используется разрешенная для медицинского применения форма.</p>	<p>ЗАО «Натуральные ингредиенты», Россия.</p>
<p>Пектин Блу Риббон РА яблочный № 1</p>	<p>Высокоэтерифицированный пектин с сахарозой. Мелкозернистый, сыпучий порошок бежевого цвета. Используется в качестве желирующего загустителя для продовольственных товаров. Степень метоксилирования 65 – 69 %.</p>	<p>Obipektin AG, Швейцария</p>
<p>Пектин Браун Риббон РА яблочный № 2</p>	<p>Высокоэтерифицированный пектин с сахарозой. Мелкозернистый, сыпучий порошок бежевого цвета. Используется в качестве желирующего загустителя для продовольственных товаров. Степень метоксилирования 69 – 73 %.</p>	<p>Obipektin AG, Швейцария</p>
<p>Пектин цитрусовый 150 USA – SAG №3</p>	<p>Высокоэтерифицированный пектин с сахарозой. Мелкозернистый, сыпучий порошок бежевого цвета. Используется в качестве желирующего загустителя для продовольственных товаров. Степень метоксилирования 62-66%.</p>	<p>CP Kelco brasil S/A, Бразилия RU.77.88.009.E.0 16375.11.12.</p>

Таблица 4 – Лекарственные препараты, используемые в работе

Объекты исследования	Техническая характеристика
<p>Лидокаина гидрохлорид (2-этиламино-2,6-ацетоксилидида гидрохлорид)</p> 	<p>ВФС 42-2080-96. Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте. Является местным анестетиком [63].</p>
<p>Диоксидин</p> 	<p>ФС 42-2309-97 ФСП42-0144-7176-05 Порошок желтого цвета, плохо растворим в воде. Синтетический антимикробный препарат широкого спектра действия, антисептик. Применяется для лечения различных форм гнойной инфекции, как в формах для местного применения, так и для введения в полости и внутривенно, оказывает бактерицидное действие [63].</p>
<p>Димексид (диметилсульфоксид)</p> 	<p>ФС 42-2980-98. Бесцветная прозрачная жидкость со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Смешивается во всех отношениях с водой, спиртом. Оказывает анальгетическое, противовоспалительное, антисептическое действие. Обладает способностью проникать через биологические мембраны, в том числе через кожные барьеры, усиливает проникновение через кожу ряда лекарственных средств [63, 64].</p>
<p>Гидрокортизона ацетат (прегнен-4-триол-11β,17α,21-диона-3,20,21-ацетат)</p> 	<p>ФС 42-2554-95. Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, слабо растворим в спирте. Оказывает противовоспалительное и антиаллергическое действие [63].</p>
<p>5-фторурацил (2,4-Диоксо-6-фторпиримидин)</p> 	<p>ФСП 42-0046008700 Белый слегка сероватый кристаллический порошок. Не растворяется в воде. Цитостатический, противоопухолевый препарат. Активность обусловлена превращением фторурацила в тканях в активные метаболиты [63].</p>

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методика определения капиллярности текстильного материала

Определение капиллярности текстильного материала проводили согласно ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методика проведения испытаний приведена в приложении А.

2.2.2 Методика определения гигроскопичности текстильного материала

Определение гигроскопичности ТМ – характеристики способности материала сорбировать пары воды из воздуха, имеющего относительную влажность 98 %, – проводили по ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств» [65]. Методика проведения испытаний приведена в приложении А.

2.2.3 Методика определения смачиваемости текстильного материала

Определение смачиваемости проводили в соответствии с ГОСТ 9412-93 «Марля медицинская. Общие технические условия» [66].

2.2.4 Методика определения паропроницаемости текстильного материала

Определение проводили в соответствии с ГОСТ 12088-77 «Материалы текстильные и изделия из них. Метод определения воздухопроницаемости». Сущность метода заключается в измерении объема воздуха, проходящего через заданную площадь испытуемого материала за единицу времени при определенном разрежении под точечной пробой [67]. Методика проведения испытаний приведена в приложении А.

2.2.5 Методика определения влагоемкости текстильного материала

Определение влагоемкости текстильного материала проводили следующим образом: взвешивали образец (w_1) текстильного материала размером 4X2 см и помещали в чашку Петри. Затем добавляли дистиллированную воду комнатной температуры (20-25°C). Объем взятой воды рассчитывали по формуле:

$$m = w_1 * 40, \text{ где} \quad (2)$$

w_1 - масса образца до погружения в воду,

Чашку Петри оставляли на 30 минут при комнатной температуре. При помощи щипцов брали материал и держали 30 секунд, затем повторно взвешивали (w_2). Влагоемкость измеряли и выражали через изменение веса за счет впитывания воды, по формуле:

$$M = \frac{w_2 - w_1}{w_1} * 100\% , \text{ где } (3)$$

w_1 - масса образца до погружения в воду,

w_2 - масса образца после погружения в воду.

За окончательный результат испытания принимали среднее арифметическое результатов пяти определений [68].

2.2.6. Методика определения прилегаемости текстильного материала

Прилегаемость ТМ к поверхности тела является важным показателем для раневых покрытий, так как определяет способность наложения перевязочного средства без образования складок. В связи с тем, что в настоящее время отсутствует методика, позволяющая количественно охарактеризовать данный показатель, в данной работе нами был использован критерий драпируемости – способности ТМ в подвешенном состоянии образовывать округлые складки под действием собственного веса [69].

Прилегаемость (драпируемость) – способность текстильных материалов в подвешенном состоянии под действием собственного веса образовывать мягкие складки.

Основным фактором, от которого зависит прилегаемость материала, является его жесткость к изгибу.

Наиболее просто определять драпируемость по методу В. Я. Евдокимова и А. К. Бухаровой, поэтому мы выбрали в своей работе именно этот метод.

На образцах материалов размером 400X200 мм намечали (по стороне 200 мм) точки 1, 2, 3, 4. образцы подвешивали к стойке, накалывая их по намеченным точкам на иглу так, чтобы получилось три складки, из которых центральная была обращена к экспериментатору. Чтобы складки на игле не разошлись, образец зажимали между пробками. В подвешенном состоянии образец оставляли на 30 минут, по истечении которых замеряли масштабной линейкой по нижнему краю образца расстояние А. При низкой драпируемости это расстояние будет близким к ширине образца в расправленном виде.

Прилегаемость (%) материалов вычисляли по формуле:

$$Д = 100 - 0,5А \quad (4)$$

2.2.7 Методика определения разрывной нагрузки и относительного удлинения при разрыве текстильного материала

Испытания разрывных характеристик трикотажных полотен проводились в соответствии с ГОСТ 8847-85 «Полотна трикотажные. Методы определения разрывных характеристик и растяжимости при нагрузках, меньше разрывных» [70], нетканых полотен – в соответствии с ГОСТ 53226-2008 «Полотна нетканые. Методы определения прочности» [71]. Методика проведения испытаний приведена в приложении А.

2.2.8 Методика определения рН водной вытяжки

Определение значения рН водного экстракта ТМ проводили в соответствии с ГОСТ Р ИСО 3071-2008 «Материалы текстильные. Метод определения рН водного экстракта» [72]. электрометрическим методом при комнатной температуре с использованием стеклянного электрода рН-метра Piccolo plus. Методика проведения испытаний приведена в приложении А.

2.2.9 Методика определения степени адгезии текстильного материалы к модели раневой поверхности

Испытания по определению степени адгезии (атравматичности) текстильного материала к модели раневой поверхности проводили по ГОСТ Р 53498-2009 «Средства перевязочные пластырного типа. Общие технические требования. Методы испытаний». Влияние печатных композиций, приготовленных по методикам 2.3.1 – 2.3.5, нанесенных на текстильный материал по методике 2.4, так же определялось по ГОСТ Р 53498-2009 [73]. Методика проведения испытаний приведена в приложении А.

2.3.Методики приготовления композиций, наносимых на текстильный материал

2.3.1.Приготовление композиции на основе альгината натрия

Полимерную композицию на основе полимера альгината натрия приготавливали по методике, характерной для приготовления загустителей печатных красок на отделочном производстве в печатных цехах [74].

Состав полимерной композиции: альгинат натрия (сухой препарат), дистиллированная вода.

Навеску сухого полимера-загустителя (альгинат натрия) взвешивали на аналитических весах Sartorius CP 64 с точностью до 0,0001г и небольшими порциями, при постоянном

перемешивании на тихоходной мешалке 10 мин., помещали в необходимый для получения раствора нужной концентрации объем дистиллированной воды (количество вводимого полимера зависит от требуемой концентрации загустки) и выдерживали в течение 24 часов для дальнейшего набухания. Затем перемешивали с помощью тихоходной мешалки 10 мин. и выдерживали 1 час.

2.3.2. Приготовление композиции на основе гиалуроната натрия

Полимерную композицию на основе полимера гиалуроната натрия приготавливали по методике, характерной для приготовления загустителей печатных красок на отделочном производстве в печатных цехах [74].

Состав полимерной композиции: гиалуронат натрия (сухой препарат), дистиллированная вода.

Полимерную композицию готовили следующим образом: навеску сухого полимера - загустителя (гиалуронат натрия) взвешивали на аналитических весах Sartorius CP 64 с точностью до 0,0001г и небольшими порциями, при постоянном перемешивании на тихоходной мешалке 20 мин., помещали в необходимый для получения раствора нужной концентрации объем дистиллированной воды (количество вводимого полимера зависит от требуемой концентрации загустки) и выдерживали в течение 24 часов для дальнейшего набухания. Затем перемешивали с помощью тихоходной мешалки 20 мин. и выдерживали 1 час.

2.3.3. Приготовление композиции на основе пектина

Полимерную композицию на основе полимера пектина приготавливали по методике, характерной для приготовления загустителей печатных красок на отделочном производстве в печатных цехах [74].

Состав полимерной композиции: пектин из различного сырья (сухой препарат), дистиллированная вода.

Полимерную композицию готовили следующим образом: навеску сухого полимера - загустителя (пектин №1 или пектин №2 или пектин №3) взвешивали на аналитических весах Sartorius CP 64 с точностью до 0,0001г и небольшими порциями, при постоянном перемешивании на тихоходной мешалке 10 мин., помещали в необходимый для получения раствора нужной концентрации объем дистиллированной воды (количество вводимого полимера зависит от требуемой концентрации загустки) и выдерживали в течение 24 часов для дальнейшего набухания. Затем перемешивали на тихоходной мешалке 10 мин. и выдерживали 1 час.

2.3.4 Методика приготовления полимерных композиций из смесей биополимеров (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин)

Полимерную композицию на основе смеси биополимеров готовили аналогично методике 2.3.1.

Состав полимерной композиции: альгинат натрия, гиалуронат пектин из различного сырья (сухой препарат), дистиллированная вода.

Полимерную композицию готовили следующим образом: навеску каждого из полимеров входящих в состав композиции (альгината натрия, гиалуронат натрия, пектина) взвешивали на аналитических весах Sartorius CP 64 с точностью до 0,0001г и небольшими порциями, при постоянном перемешивании на тихоходной мешалке 30 мин., помещали в необходимый для получения раствора требуемой концентрации объем дистиллированной воды (количество для каждого из вводимых полимеров зависит от требуемой концентрации загустки) и выдерживали в течение 24 часов для дальнейшего набухания. Затем перемешивали 30 мин. и выдерживали 1 час. Набухание полимеров – загустителей для получения композиции на основе их смеси происходило в одной емкости.

2.3.5 Методика приготовления лечебной полимерной композиции на основе биополимеров

Полимерную композицию на основе биополимеров готовили аналогично методикам 2.3.1 – 2.3.4. В полученную загустку вводили расчетное количество необходимого ЛП (диоксидина, 5-фторурацила, димексида, гидрокортизона ацетата, лидокаина гидрохлорида). Взвешивание лекарственных компонентов проводили на аналитических весах Sartorius CP 64 с точностью до 0,0001 г, композицию перемешивали на тихоходной мешалке 15 мин., выдерживали в течение 1 часа и затем вновь перемешивали 10 мин. для равномерного распределения ЛП в массе композиции (загустки). Концентрация вводимого ЛП определялась для каждого конкретного эксперимента с учетом величины терапевтической дозы, т.е. максимально возможной суточной дозы данного лекарственного средства и специфики проводимых исследований (изучения растворимости, массопереноса во внешнюю среду и т.д.).

2.4. Методика нанесения полимерной композиции на текстильный материал

Подготовленный к печати текстильный материал закрепляли на горизонтальном, специально оборудованном печатном столе. Полимерную композицию, приготовленную по

методике 2.3.5, наносили на ТМ с использованием метода текстильной печати – через сетчатый шаблон с полиамидным ситом с размером ячеек 20 меш., с помощью резиновой ракли. Количество проходов ракли составляло от 4 до 10. Количество проходов ракли зависело от требуемой концентрации композиции на текстильном носителе и глубины проникновения композиции в ТМ. После печати ТМ высушивали под натяжением на воздухе, при температуре помещения 20-24°C в течение 24 часов.

2.4.1 Методика определения привеса текстильного материала после нанесения полимерной композиции

Данная методика позволяет установить количество полимерной композиции (г), нанесенное при печатании на единицу площади (1 см²) ТМ. Для определения привеса из напечатанного по методике 2.2.10 ТМ вырезали образцы размером (1 × 1) см и взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г. Отбор проб с нанесенной композицией проводили сразу после печати, а также после сушки. Образцом для сравнения служил исходный ТМ без композиции. Привес (*П*) в процентах вычисляется по формуле:

$$P = \frac{M_k - M_q}{M_q} \cdot 100, \quad (5)$$

где M_k – масса образца с нанесенной полимерной композицией, г;

M_q – масса образца без композиции, г.

2.4.2 Методика оценки качества (ровноты) нанесения лечебной печатной композиции на текстильный материал

Ровноту нанесения полимерной композиции с ЛП, приготовленной по методике 2.3.5, на ТМ (нанесено по методике 2.4) изучали по следующей методике: из ТМ с ЛП вырезали 10 образцов (с шагом 1 см) и для каждого определяли концентрацию нанесенного ЛП диоксида спектрофотометрическим методом (методика 2.9). За равномерное нанесение принимался результат с расхождением по концентрации для 10 образцов не более 5%. Это свидетельствует о равномерном нанесении ЛП, 5-10% разницы в оценке концентрации свидетельствует о недостаточной равномерности нанесения ЛП, более 10% в различии содержания ЛП на ТМ говорит о неравномерном нанесении ЛП на ТМ.

2.5 Методика определения реологических характеристик полимерных композиции

Для определения вязкостных свойств полимерных композиций различного состава, используемых в дальнейшем для нанесения на текстильный материал методом печати, исследовали их реологические характеристики с помощью ротационного вискозиметра «Brookfield RVDV-II+» (Рисунок 9).

Принцип работы вискозиметра Brookfield DV-II+PRO основан на вращении специального измерительного шпинделя, погруженного в тестируемую жидкость, посредством калибровальной спиральной пружины. Каждый шпиндель характеризуется двумя константами, которые используются для расчета вязкости, напряжения сдвига и скорости сдвига.



Рисунок 9 - Ротационный вискозиметр «Brookfield RVDV-II+».

Измерение вязкости проводили по следующей процедуре. В качестве контейнеров для измерения вязкости использовали стаканы Гриффина.

1. В смонтированную на вискозиметре защитную рамку вставляется контейнер с исследуемой полимерной композицией.
2. По центру контейнера в композицию погружается шпиндель до тех пор, пока уровень жидкости не достигнет канавки на валу шпинделя.
3. Для выполнения измерения вязкости выбирается код измерительного шпинделя и задается скорость вращения, производится измерение.

Исследование вязкостных свойств дает возможность оценить тиксотропность систем, рассмотреть характер петель гистерезиса в случае их проявления в системах при деформационных нагружениях и в целом провести анализ особенностей вязкого течения изучаемых полимерных композиций.

Определение динамической вязкости разбавленных растворов биополимеров проводили на ротационном вискозиметре «РЕОТЕСТ 2» с рабочим узлом «цилиндр в цилиндре» при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в диапазоне скоростей сдвига $1,5 - 1,3 \cdot 10^3 \text{ c}^{-1}$.

2.6 Методика формирования пленок из композиций на основе биополимеров

Формирование пленок из композиций на основе биополимеров проводили с целью изучения скорости набухания полимеров в водной среде. Пленки из композиций на основе биополимеров, приготовленных по методикам 2.3.1-2.3.4, формовали по сухому способу. Заданный объем раствора 10-20 мл наливали в плоские кюветы из оргстекла и выдерживали при комнатной температуре на воздухе до полного высыхания. Толщина пленок в эксперименте варьировалась от 10 до 40 мкм.

2.7 Изучение когезионных взаимодействий в смешанных композициях на основе альгината натрия и гиалуроната натрия

Когезионное взаимодействие определяет силы сцепления между полимером и поверхностью, исследование проводили с целью определения соотношения компонентов (альгината натрия и гиалуроната натрия) в композиции, необходимого для удержания гиалуроната натрия в композиции. Полимерные композиции на основе альгината натрия и гиалуроната натрия приготовленные по методикам 2.3.1 и 2.3.2, взвешивали на весах Sartorius CP 64 с точностью до 0,0001 г. Навеску композиции помещали на дно стеклянной кюветы, сверху осторожно заливали дистиллированную воду при модуле 3:5. Кювету подвергали центрифугированию при $n=4000$ в течение 5мин. Затем кювету закрепляли в ячейке термостата. Температура эксперимента 37°C. Через определенные промежутки времени из принимающего раствора отбирали пробы - фиксированное количество экстракта по весу ($m_{\text{экстр}}$). Суммарное содержание полимеров в отделенном экстракте определяли весовым методом после высушивания пробы до постоянного веса ($m_{\text{сух}}$).

Концентрация полисахаридов в экстракте, достигаемая за время контакта с водной средой (τ), рассчитывалась по формуле:

$$C_{\tau} = \frac{100 \cdot m_{\text{сух}}}{m_{\text{экстр}}}, [\text{г/дл}] \quad (6)$$

Скорость растворения полимерного слоя определяли по доле перешедших в раствор полимеров в процентном выражении по отношению к максимально возможному количеству, достигаемому при полном растворении полимерного слоя при заданном модуле по формуле:

$$B = \frac{C_{\tau}}{C_{\text{max}}} \cdot 100, [\%] \quad (7)$$

где:

C_{τ} – суммарная концентрация полисахаридов в принимающей среде, достигаемая за время τ (ч.), г/дл;

C_{\max} - концентрация смеси в принимающей среде при полном растворении полимерного слоя, г/дл.

2.8 Изучение адгезионных взаимодействий полимерных композиций на основе альгината и гиалуроната натрия к биологическому материалу

Для оценки способности полимерных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия образовывать защитный слой на стенках мочевого пузыря, изучали адгезионные взаимодействия между полимерной композицией и стнкой органа. Эксперимент проводился на изолированном мочевом пузыре крысы. Использовались самцы капюшонных крыс, вес 200-250 грамм. Образцы мочевого пузыря закрепляли на плоских твердых подложках (площадь 1,3-1,33 см²), на поверхность биологического материала наносили слой полимерной композиции массой 0,1-1,1г. Затем подложки с исследуемым биологическим материалом по отдельности закреплялись в кюветах для термостатирования. Затем образцы осторожно по стенке заливали водной принимающей средой, по 5 мл на каждый образец. Затем кюветы закрепляли в ячейках термостата. Температура эксперимента 37°C. Через определенные промежутки времени из принимающего раствора отбирали пробы и после разбавления (1:100) измеряли оптическую плотность при $\lambda=200\text{нм}$. Параллельно ставили контрольный опыт для подложки с биоматериалом, но без композиции, чтобы получить пробы для кювет сравнения. Концентрация смеси в принимающей среде может быть рассчитана по формуле:

$$C_{\tau} = \frac{K_{\text{разб}} \cdot D_{\text{см}}}{\varepsilon_{\text{см}}} \quad (8),$$

где:

$K_{\text{разб}}$ – кратность разбавления пробы;

$D_{\text{см}}$ – оптическая плотность смеси при 200 нм;

$\varepsilon_{\text{см}}$ – условный коэффициент экстинции смеси, дл/г;

Коэффициент экстинции смеси ($\varepsilon_{\text{см}}$), определяли экспериментально. Поскольку коэффициент экстинции есть индивидуальная характеристика отдельных соединений, то для смеси мы добавили термин «условный», имея в виду коэффициент пропорциональности между концентрацией смеси в растворе (г/дл в расчете на сухую массу полимеров) и ее оптической плотностью. Этот показатель для каждого состава определяли экспериментально.

Математическая обработка зависимости дала уравнения для определения коэффициента экстинции смеси для любого состава альгинат-гиалуронатного смешанного раствора:

$$\varepsilon = 36,997 + 0,37038 \cdot C_{\text{ГН}} \quad (9);$$

Используя приведенные уравнения, были рассчитаны концентрации смесей (по сухому веществу) в пробах, отбираемых через определенные промежутки времени. Также для каждого состава была рассчитана максимальная концентрация полимеров, которая соответствует полному переходу смеси в принимающую среду за счет растворения, по формуле:

$$C_{\text{max}} = \frac{C_{\text{см}} \cdot m_{\text{см}}}{V_{\text{ср}}} \quad (10);$$

где:

$C_{\text{см}}$ – концентрация смеси в нанесенном слое (%) по сухому веществу;

$m_{\text{см}}$ – масса нанесенного водно-полимерного слоя, г;

$V_{\text{ср}}$ – объем среды, мл.

2.8.1 Методика визуализации адгезионных взаимодействий полимерных композиций с биологическим материалом

Визуализацию адгезионного слоя проводили для подтверждения образования защитного слоя из полимерной композиции на стенках мочевого пузыря. Для визуализации адгезионно связанного слоя композиции использовали краситель. Предварительными опытами установлено, что поверхность используемого в работе мочевого пузыря крыс из-за сложного состава и наличия большого количества функциональных групп разного знака (белковая составляющая) интенсивно окрашивается как катионными, так и анионными красителями. В связи с этим был использован метод исключения, заключающийся в использовании красителя, который не способен окрашивать полисахаридный слой. Так как использованные полисахариды содержат анионоактивные группы, был использован анионоактивный краситель (C.I. Reactive Blue 21). Эксперимент проводился по методике 2.8, по его окончании после перехода биополимерного слоя в водную среду (полного или частичного), подложку с образцом биологического материала извлекали из кюветы и погружали в раствор красителя с концентрацией 0,04% на 30с., затем быстро ополаскивали в воде и проводили фоторегистрацию. В случае полного удаления полисахарида получали интенсивное окрашивание. В случае наличия на поверхности биоматериала полимерного слоя, который сам не окрашивается, но препятствует доступу красителя, получали светлый образец.

2.9 Методика спектрофотометрических определений

Количественный анализ веществ по их спектрам основан на законе Бугера-Ламберта-Бера, в соответствии с которым, интенсивность поглощения и концентрация поглощающего вещества

связаны между собой прямо пропорциональной зависимостью. Снятие спектра поглощения необходимо для определения характеристической длины волны ЛП, при которой в дальнейшем будут проводиться количественные определения. На практике для определения интенсивности поглощения света используют величину оптической плотности (D), равную десятичному логарифму коэффициента обратного пропускания. Для измерения спектров использовали спектрофотометр СФ-102.

Навеску ЛП (диоксидина, лидокаина гидрохлорида, 5-фторурацила, гидрокортизона ацетата) растворяли в расчетном объеме дистиллированной воды (или физиологического раствора, буро-янтарного буфера, молочнокислого раствора). Величина массы навески определялась с учетом того, что оптимальные значения оптической плотности находятся в области от 0,2 до 1,7; надежно определяемые значения оптических плотностей находятся в интервале от 0,5 до 1,0 [75]. По полученному спектру определяли аналитическую длину волны ЛП (длина волны, измерения при которой, обладают максимальной чувствительностью определения и воспроизводимостью и меньше проявляется влияние сопутствующих примесей), соответствующую максимуму полосы поглощения. В тех случаях, когда в спектрах поглощения было выявлено несколько максимумов, для дальнейших определений выбирали самый длинноволновый, ярко выраженный пик, т.к. в коротковолновых областях мешающее действие рассеянного света проявляется сильнее. Построение калибровочных графиков проводили с использованием стандартных растворов ЛП, получаемых методом разбавления базового раствора.

Из базового раствора методом разбавления получали стандартные растворы для калибровки. Калибровки используемых в работе ЛП с указанием коэффициента корреляции (r^2) и характеристической длины волны ЛП представлены на рисунке (Приложение А).

Оптическую плотность пленок полученных по методике 2.6 измеряли на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 400нм.

2.10 Методики получения жидких модельных сред

2.10.1 Методика получения физиологического раствора

Физиологический раствор представляет собой 0,9 % изотонический раствор хлорида натрия (NaCl), в работе использовался в качестве модели крови человека. Аналитическую навеску хлорида натрия растворяли в необходимом точном объеме дистиллированной воды и перемешивали до растворения.

2.10.2 Методика получения янтарно-кислотно-боратного буферного раствора

Янтарно-кислотно-боратный буферный раствор использовался для моделирования неповрежденной кожи. Его получали в соответствии с ГОСТ 4919.2-77 (СТ СЭВ 808-77) «Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления буферных растворов». Для приготовления буферного раствора с $\text{pH} = 5,6$ смешивали 55,7 мл 0,05 М раствора янтарной кислоты ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$) и 44,3 мл 0,05 М раствора натрия тетраборнокислого (буры) ($\text{Na}_2\text{B}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) [76].

2.10.3 Методика определения pH- среды

Определение pH среды проводилось для проверки готовых разрабатываемых материалов на соответствие требованиям ГОСТа 9412-93. Также, исходя из того, что в при протекании патологических реакций, которые сопровождают повреждение тканей, чаще всего pH среды тканей может меняться, нами в данном разделе было уделено внимание влиянию именно этого показателя внешней среды на массоперенос, в связи, с чем в экспериментах использовались модельные среды с различным pH.

Анализ pH-среды проводили с помощью pH-метра «Piccolo». pH-метры тип «Piccolo» предназначены для определения численных показателей степени кислотности или щелочности водной среды и могут использоваться как в лабораторных, так и в полевых условиях. Занесены в Госреестр №14300-99. Все измерения проводили согласно правилам, описанным в методике [77].

Электрод опускали в буферный раствор со значением pH близким к рабочему диапазону и регулировали значение подстроенным резистором компенсации (OFFSET), пока индикатор не покажет соответствующее значение.

- 1) Электрод погружали в буферный раствор с pH 7.01 при 25 °C и устанавливали показания табло при помощи подстроенного резистора OFFSET
- 2) Электрод погружали в буферный раствор с pH 4.01 при 25 °C (или 10,01) и устанавливали показания табло, при помощи подстроенного резистора SLOPE.

2.11 Методика исследования кинетики массопереноса лекарственных препаратов из текстильного материала в жидкие модельные среды

Для оптимизации технологического режима производства и определения условий применения, разрабатываемых материалов необходимо оценить кинетику высвобождения ЛП из лечебного ТМ и проникновения во внешнюю среду (очаг поражения).

Участок салфетки определенной площади взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г, помещали в коническую колбу на 100 мл, содержащую модельную среду

(дистиллированную воду, физиологический раствор, янтарно-кислотно-боратный буферный раствор или этиловый спирт), предварительно нагретую на водяной бане до 37 °С. Объем модельной среды в мл рассчитывали по формуле:

$$V = m_{обр} \cdot M, \quad (11)$$

где $m_{обр}$ – масса образца ТМ, г;

M – модуль разбавления, определенный экспериментально для каждого ЛП.

Кинетику массопереноса изучали спектрофотометрически путем отбора пробы из колбы пипеткой через определенные промежутки времени, определения оптической плотности раствора и соответствующей ей концентрации ЛП в пробе относительно модельной среды и возвращения пробы в колбу на водяной бане при скорости перемешивания 50 об/мин. Для каждого образца было проведено не менее 5 параллельных испытаний. Количество ЛП, высвободившегося из 1 см² ТМ, мг, рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{C \cdot V}{S}, \quad (12)$$

где C – концентрация ЛП в экстракте, мг/мл;

V – объем модельной среды, мл;

S – площадь образца ТМ, см².

2.11.1 Методика исследования кинетики массопереноса лекарственных препаратов из гидрогелевых композиций материала в жидкие модельные среды

Эксперимент проводился для изучения способности лечебных гидрогелевых композиций высвобождать, введенные в них ЛП, во внешнюю среду.

На дно кюветы наносили слой полимерной композиции на основе алгината натрия и гиалуроната натрия, который покрывали рамкой с полупроницаемой синтетической мембраной из полиамида-6, плотно прилегающей к стенкам кюветы. Мембрана является проницаемой для низкомолекулярного ЛП, но не проницаемой для полисахаридов. Сверху заливали принимающую водную среду (буро-янтарный буфер рН=5,6, модуль 1:1). Кюветы с образцами помещали в термостат, T=37°C. Скорость высвобождения ЛП измеряли методом маломодульной ступенчатой экстракции (модуль 1:2), унос 20%.

Транспортные свойства слоев полисахаридных композиций оценивали на примере двух лекарственных препаратов лидокаина гидрохлорида и диоксидина.

2.12 Стерилизация в промышленных условиях

В условиях производства, характеризующихся выпуском партий большого объема, необходимо проводить стерилизацию на промышленном оборудовании. Электронно-лучевую обработку проводили в ОАО «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации» на ускорителе У-003, характеризующем энергией электронов 5 МэВ, током ускорителя 600 мкА, током развертки пучка 10 А. Регламентированной для промышленно выпускаемых лечебных салфеток «Колетекс®» является доза стерилизации 15 кГр, для гидрогелевых материалов «Колегель®» – 6 кГр. В данной работе для изучения влияния воздействия ионизирующей радиации на объекты исследования были применены дозы стерилизации от 6 до 30 кГр, использованы одностороннее и двухстороннее облучение.

2.13 Определение количества бактерий и грибов содержащихся в печатной композиции

В данной работе, в соответствии с требованиями ОФС 42 0067 – 07 «Микробиологическая чистота», для количественной оценки микроорганизмов использовался поверхностный вариант чашечного агарового метода.

Количественный учет микроорганизмов на твердых средах осуществлялся методом Коха. Он заключается в высеве определенного объема исследуемой пробы на твердую среду в чашки Петри и последующем подсчете числа выросших колоний. Этот метод позволяет вести учет только жизнеспособных клеток микроорганизмов. Методика проведения испытания приведена в приложении А.

2.13.1 Микроскопические исследования

Для подтверждения морфологического типа микроорганизмов выращенных по методике 2.13 были проведены микроскопические исследования. Образцы микроскопировали с объективом 100 МИ, препарат «раздавленная капля». Исследования проводили с помощью микроскопа МБИ – 6 (фазово-контрастная микроскопия). Методика проведения испытания приведена в приложении А.

2.14 Методика расчета ошибки эксперимента

Полученные опытным путем величины неизбежно содержат погрешности, обусловленные разнообразными причинами. Погрешности могут быть систематическими и случайными. Систематические погрешности могут быть устранены или достаточно точно учтены (ошибки, возникающие из-за неправильной градуировки приборов или вносимые внешними условиями

опыта). Случайные ошибки могут возникать по целому ряду причин, возникающих при проведении эксперимента. Полностью устранить эти ошибки невозможно.

Математическое ожидание является теоретической величиной, к которой приближается среднее значение случайной величины при большом числе испытаний. Среднее значение:

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \quad (13)$$

где \bar{y} – среднее значение случайной величины; y_i – значение случайной величины, полученной в результате i -го опыта ($i=1, 2, \dots, n$); n – число параллельных опытов.

Среднеквадратичное (стандартное) отклонение. Среднеквадратичное (стандартное) отклонение есть характеристика рассеяния (разброса) случайной величины вокруг ее математического ожидания:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{n-1}} \quad (14)$$

где S – стандартное отклонение для выборки; n – число испытаний (объем выборки); y_i – результат i -го испытания ($i=1, 2, \dots, n$); \bar{y} – среднее значение случайной величины.

Коэффициент вариации. Коэффициент вариации служит относительной характеристикой рассеяния случайной величины S вокруг своего среднего значения \bar{y} :

$$V = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (15)$$

где V – коэффициент вариации, %; S – стандартное отклонение; \bar{y} – среднее значение.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Выбор текстильного носителя для получения лечебных раневых покрытий

Данное исследование посвящено разработке технологии получения лечебных РП, содержащих биополимерные композиции и, в частности, гиалуроновую кислоту (в виде ее натриевой соли) и созданию на основе данной технологии ассортимента лечебных депо-материалов для применения в различных областях медицины (хирургия, комбустиология, ревматология, онкология, косметология, урология).

Разрабатывая технологию получения указанных депо-материалов, основываясь на литературных данных и практических результатах, мы опирались в качестве базовых на существующие технологии отделки текстильных материалов (ТМ), используемых для придания текстилю различных потребительских свойств, предполагая, что трансформация таких операций отделки ТМ как колорирование (в частности, печать) и заключительная отделка могут использоваться для придания ТМ комплекса заранее заданных свойств, в данном случае – лечебных, определенных их потребителями – врачами-клиницистами [2,5,20,31].

Кроме сказанного выше, целесообразность такого подхода объясняется, по нашему мнению, дополнительной возможностью создания широкого ассортимента отечественной импортозамещающей продукции для медицины (РП с комплексом новых лечебных свойств) и, кроме того, возможностью более полно использовать потенциал отечественной текстильной промышленности, в т.ч. существующего отделочного оборудования по новому назначению. Оба эти фактора сегодня рассматриваются Российским правительством как очень важные и приоритетные.

Создание современных эффективных лечебных материалов, в т.ч. на текстильной основе, требует точного соблюдения требований заказчиков – врачей, использующих их для лечения больных, причем каждая область медицинского использования выставляет к создаваемым изделиям свои требования, что приводит к необходимости разработки различных модификаций одного и того же изделия. Это проявляется, в частности, в конструкции создаваемого изделия: в выборе ТМ в качестве основы, разработке для каждого конкретного случая состава композиции, наносимой на материал, как качественного (в нашем случае впервые предлагается в качестве изучаемых объектов для создания «загустки» - печатной композиции использование гиалуроновой кислоты и пектина), так и количественного (аналогично создаваемой для печати ТМ печатной краске), изучения физико – химических закономерностей массопереноса введенных в текстильную основу компонентов (в т.ч. ЛП и БАВ) во внешнюю среду и т.д. Знание этих закономерностей необходимо для разработки технологического режима получения создаваемых

лечебных материалов. Мы предполагаем, что пектин, ГК и ее соли в этом случае, наряду с известным загустителем, применяемым для наших целей ранее (альгинат натрия) могут успешно использоваться как одни из компонентов печатного состава (загустки) для усиления биологической активности разрабатываемых лечебных депо-материалов. Разрабатывая ассортимент медицинских изделий, получаемых по технологии печати, мы отдавали предпочтение областям медицины, в которых по мнению врачей и литературным данным, применение пектина, ГК и ее солей в месте с АН, более эффективно, а именно в комбустиологии, хирургии, артрологии, онкологии, косметологии и урологии.

3.1.1 Выбор текстильного носителя для получения лечебных раневых депо-материалов, используемых в комбустиологии и хирургии

Ожоги - одно из самых распространённых травматических поражений, занимающее 4 место среди наиболее частых видов травмы. По данным ВОЗ ежегодно обращается за медицинской помощью с ожогами примерно 6 миллионов человек. В Российской Федерации термические ожоги занимают третье место среди прочих травм. По данным Росстата (2010 г.) в России зарегистрировано 313500 случаев ожоговой травмы [78].

У более трети пострадавших ожоговые и резаные раны дают осложнения, связанные с развитием и распространением инфекций. Поэтому важно не только своевременно оказать помощь пострадавшим, но и подобрать РП, отвечающее уровню угрозы здоровья [78]. Таким образом, создание и применение аппликаций с биосовместимым и биодеструктурируемым полимерным слоем с использованием ТМ, максимально подходящих для этого контингента больных, и изделий на их основе, является приоритетным направлением развития медицинских изделий для комбустиологии.

ГК и ее соли, как подробно освещалось в литературном обзоре, успешно используются в лечебной практике из-за способности усиливать регенерацию тканей и способствовать более быстрому процессу заживления. В данной разделе мы рассматривали возможность создания лечебных аппликационных перевязочных материалов для комбустиологии и хирургии по технологии текстильной печати с применением в печатной композиции ГК (в виде натриевой соли) в сочетании с другими полимерами – загустителями, применяемыми в этих областях медицины, что позволит увеличить биологическую активность получаемых материалов для медицинского применения за счет синергизма действия вводимых полимеров.

Как говорилось ранее (см. лит.обзор), РП для применения в комбустиологии и хирургии имеют свою специфику, связанную с областью применения.

К этим материалам предъявляются следующие требования [11]:

- высокая сорбционная способность - чтобы обеспечивать высокую скорость смачивания и влагоемкость, необходимые для быстрой сорбции раневого отделяемого и удержания его в структуре материала, что позволяет реже менять перевязочный материал, снижая тем самым травмирование поврежденных тканей;

- воздухо - и паропроницаемость – для поддержания оптимального микроклимата в ране, способствующего эпителизации и заживлению поврежденных тканей;

- отсутствие сыпучести (замахивания срезов ТМ) - так как отделяющиеся волокна могут инфицировать и травмировать рану;

- мягкий гриф, прилегаемость к поверхности тела – для обеспечения надежной защиты раны и точного подведения к очагу поражения ЛП и БАВ (если они содержатся в материале);

- высокая атравматичность⁶ - один из основных показателей качества современных РП, особенно в комбустиологии, где травмирование ожоговых тканей при смене РП приводит к сильным болевым эффектам, травмирует «молодую» эпителиальную ткань и замедляет процесс заживления;

- способность выдерживать стерилизацию – все изделия медицинского назначения, контактирующие с поврежденной кожей и кровью, согласно отечественным и международным стандартам должны выпускаться стерильными, т.е. подвергаться обязательной стерилизации.

- отсутствие раздражающего, токсического действия; возникновение аллергических реакций на РП может вызвать осложнения и привести к ухудшению состояния пациента в целом, так как ожоговые раны и хирургические вмешательства снижают защитные функции организма.

Следует отметить, что мы по заданию врачей предполагаем, использовать разрабатываемые РП на 2-3 стадии раневого процесса и лечения ожогов 1-3 степени.

Для создания разрабатываемых нами депо-материалов необходимо не только выбрать оптимальный текстильный носитель, но и предусмотреть возможность введения (нанесения) на выбранный ТМ высоких концентраций биополимеров – пролекарств, ЛП и БАВ, достаточных для длительного обеспечения пролонгированного поступления в очаг поражения суточной дозы ЛП и БАВ, т.е. ТМ должен быть депо для ЛП и БАВ. Создание «депо» – материалов является сегодня одним из основных направлений развития РП. Возможность использования ТМ как «депо» определяется химическим составом (используют гидрофильные целлюлозные волокна) и его объемной структурой. В таком случае создаваемые РП будут не только закрывать (механическая защита от воздействия окружающей среды) поврежденные ткани, но и способствовать их

⁶ Атравматичность - низкая адгезия к раневой поверхности, при длительном применении повязка не должна склеиваться с раневой поверхностью. Определяется как относительная величина силы отрыва пробной полоски исследуемого материала от модельной подложки (пропитанной кровью) по сравнению с медицинской марлей (методика 2.2.9).

эффективному заживлению (оказывать непосредственное лечебное действие за счет введенных биополимеров, в частности ГК и подведения ЛП и БАВ к очагу поражения).

Таким образом, для создания лечебных РП, используемых в хирургии и комбустиологии (на разных стадиях заживления), необходимо:

- выбрать текстильный материал – основу изделия;
- оценить технологические особенности создания лечебных РП для применения в комбустиологии и хирургии и выбрать технологию нанесения ЛП и БАВ на ТМ;
- разработать состав лечебной композиции для нанесения на текстильную основу;
- разработать или скорректировать (если они уже имеются) технологические режимы производства лечебных ТМ, разработать техническую документацию для выпуска опытных партий, разрабатываемых РП.

Исходя из изложенных выше требований к ТМ, используемому для получения лечебных изделий для комбустиологии и хирургии, и из специфики применения текстильной печати, ТМ должен отвечать следующим требованиям: иметь объемную структуру, обеспечивающую большой внутренний объем для введения в ТМ биополимеров, ЛП и БАВ через сетчатый шаблон и достижения эффекта «депо», иметь ровную поверхность для равномерного нанесения композиции, обладать высокой сорбционной способностью, быстро смачиваться, хорошо прилегать к ране, обеспечивать необходимый паро- и газообмен в ране, обладать атравматичными свойствами, не раздражать биологические ткани, вступающие в контакт с РП.

Кроме обладания всеми перечисленными свойствами, как указывалось, текстильный материал должен иметь разрешение Минздрава РФ на применение его в медицинской практике.

В своей работе мы анализировали образцы ТМ, выпускаемых отечественной и зарубежной промышленностью для медицинского применения. Мы остановились, исходя из литературных данных и практического опыта, на изучении возможности использования перечисленных ниже ТМ:

Полотно трикотажное ПФ-2 - состав волокон - 65 % хлопка - вискозного, 35 % полиэфирного. Этот материал выбран нами исходя из обширного успешного опыта его использования в ООО «Колетекс» для производства лечебных аппликационных материалов по технологии текстильной печати [5,32,33].

Следующая группа ТМ относится к нетканым материалам (НМ) различного способа получения, состоящим из 100% вискозных волокон: полотно нетканое холстопршивное (страна изготовления - Россия), полотно нетканое холстопршивное безниточное (страна изготовления - Россия), отличительной особенностью которого является наличие с одной стороны слоя трикотажного переплетения, а с другой стороны ворсового застила; полотно вискозное (страна изготовления - Англия), полученное гидроструйным способом крепления; полотно из 100%

полиэфирных волокон (страна изготовления - Англия) гидроструйного способа крепления⁷. Выбор в качестве объектов исследования указанных материалов на нетканой основе обусловлен их объемной структурой, возможностью создания на их основе многослойных высокосорбционных перевязочных материалов (раневых покрытий) многофункционального действия. НМ, в зависимости от варьируемых волокнистого состава и плотности, обладают хорошим влагопоглощением, гигроскопичностью, воздухопроницаемостью, плотно прилегают к телу, что обусловлено их структурными особенностями: увеличением количества и размеров воздушных промежутков в материале [79]. Выбор материалов, изготовленных из 100% вискозных волокон, связан с анализом литературных данных [1,43,48,49,79], так ряд авторов [1,3,4] считает, что использование вискозных волокон позволяет получать РП, обладающие более высокими впитывающими способностями по сравнению с обычной хлопчатобумажной марлей, что связано с высокими гигроскопичными свойствами вискозного волокна. Кроме того отмечается, что гладкая поверхность и высокая гигроскопичность этих искусственных волокон обуславливает уменьшение их адгезии к раневой поверхности [20]. Нетканое полотно из 100% полиэфирных нитей выбрано нами для проведения сравнительного анализа влияния волокнистого состава на изучаемые в работе свойства ТМ, а так же с целью получения данных о возможности его применения для производства РП, получаемых по технологии текстильной печати.

В работе нами рассматривались физико - механические (поверхностная плотность, прилегаемость, разрывная нагрузка, замахивание среза) и санитарно-гигиенические (скорость смачивания, влагоемкость, капиллярность, паропроницаемость, рН водной вытяжки) свойства выбранных ТМ (таблицы 5 и 6).

В таблице 5 представлены физико-механические свойства исследуемых в работе ТМ.

Таблица 5 – Физико - механические показатели, исследуемых ТМ

Текстильный материал и сырьевой состав	Поверхностная плотность ⁸ , г/м ²	Прилегаемость, %	Замахивание среза	Разрывные характеристики (ГОСТ 8847 и ГОСТ 53226-2008)	
				Разрывное удлинение, мм	Разрывная нагрузка, Н
1	2	3	4	5	6
1 Трикотажное полотно ПФ – 2 ПЭ нить 35%, ХЛ - В пряжа 65%	180,0 - 200,0	97,5	слабое	62,8 ± 4,2	417,0 ± 15,2

⁷ Английские материалы не имеют в настоящее время разрешения на использование в РФ и предоставлены фирмой – производителем для изучения и сравнения с используемым в РФ ассортиментом.

⁸ Поверхностная плотность приведена согласно данным ТУ.

Продолжение Таблицы 5

1	2	3	4	5	6
2 НМ ВВ 100% холсто-прошивное	130,0 - 180,0	95,25	отсутствует	88,3 ± 7,2	69,7 ± 1,9
3 НМ ВВ 100% безниточное	150,0 ± 20,0	92,6	слабое	64,3 ± 2,0	86,5, ± 5,8
4 НМ ВВ 100%	90,0 ± 5,2	95,2	отсутствует	40,0±3,5	50,0±4,5
5 НМ полиэфирное волокно 100%	80,0 ± 5,2	92,0	сильное	42±4,0	35±2,0

ХЛ-В – хлопок – вискозная пряжа; НМ ВВ – нетканый материал из вискозного волокна.

При этом мы учитывали возможность применения для получения разрабатываемых изделий технологии текстильной печати, которая позволяет достигнуть большого привеса печатной композиции на ТМ и, соответственно, концентрации ЛП и БАВ, что обуславливает необходимость соответствия ТМ требованиям к разрывным характеристикам. Кроме того мы предполагали, что большой привес гидрогелевой полимерной печатной композиции на ТМ увеличивает прилегаемость изделия к биологическим тканям.

Отметим, что разрывные характеристики наиболее важны при осуществлении непрерывного или полунепрерывного способа получения лечебных материалов, например, при нанесении композиции на печатных плоско - шаблонных машинах, шпреди́нг-машинах, когда после печати полотно с влажной композицией и, соответственно, большим привесом подвергается сушке в сушилке печатного агрегата, куда поступает под натяжением. Если же печатная композиция наносится через сетчатый шаблон на печатном столе (или печатной каретке), то влияние разрывных характеристик на процесс производства (не применения!) не столь существенно.

Как следует из таблицы 5, наилучшие показатели для НМ с точки зрения разрывных характеристик имеют НМ №2 и №3. Тот факт, что трикотажное полотно имеет самые лучшие показатели, естественно, связан со способом получения и структурой, однако по остальным показателям, приведенным в таблице 1, значения его параметров в сравнении с неткаными материалами близки. Низкими значениями разрывных характеристик обладают НМ №4 и №5, что объясняется способом их получения – гидроструйным. По такому показателю как прилегаемость все изучаемые ТМ обладают сходными характеристиками, удовлетворяющими нас с технологической и потребительской точки зрения (92,0 - 97,5%), наилучший показатель 97,5% у трикотажного полотна, что как и высокая разрывная нагрузка объясняется способом его получения. Замахивание среза в большей степени проявляется у НМ №5, что не желательно для РП, применяемых в хирургии и комбустиологии (как упоминалось ранее, попадание отдельных волокон в рану может привести к дополнительному ее воспалению). Преимущества использования ТМ с вискозной составляющей по санитарно – гигиеническим показателям приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Санитарно – гигиенические показатели исследуемых материалов

Текстильный материал и сырьевой состав	Паропроницаемость, мг/см ²	Смачиваемость, сек	Влагоемкость, %	Капиллярность, мм	рН водной вытяжки
1 Трикотажное полотно ПФ-2 ПЭ нить 35%, Хл - В пряжа 65%	5,8	1,5	354,5	150,0	7,2
2 НМ ВВ 100% холсто-прошивное	6,5	2,3	1544,0	67,0	7,0
3 НМ ВВ 100% безниточное	6,6	2,4	1100,0	50,0	7,2
4 НМ ВВ 100%	6,4	1,5	833,0	20,1	7,1
5 НМ полиэфирное волокно 100%	5,6	36,0	821,0	8,0	7,1

Анализируя таблицу 6 следует отметить, что наиболее важны для изучаемых нами ТМ показатели смачиваемости и влагоемкости, что связано с предполагаемой областью применения. Эти показатели во многом зависят от химического (сырьевого) состава и поверхностной плотности ТМ [2,4,5,21]. Наибольшим значением капиллярности обладает трикотажный материал, но при этом он уступает по влагоемкости НМ. Так как разрабатываемый лечебный материал должен длительно удерживать раневое отделяемое в своем объеме, показатель влагоемкости ТМ будет являться для нас одним из определяющих при выборе ТМ в качестве основы создаваемых РП (наряду с показателем смачиваемости). Смачивание для изучаемых ТМ - важная характеристика, как с технологической точки зрения (по выбранной нами технологии текстильной печати на ТМ наносится ЛП и БАВ, которые распределены в печатной композиции на основе биополимерного гидрогеля, и, следовательно, скорость смачивания будет влиять на качество и количество наносимой на ТМ лечебной гидрогелевой композиции), так и с точки зрения медицинского применения (РП должно быстро впитывать раневое отделяемое). Текстильный материал № 4, являясь НМ и произведенным из вискозного волокна, уступает по своим свойствам (важным с точки зрения применения в данной работе) ТМ №2 и №3, что, как мы предполагаем, связано с его недостаточной поверхностной плотностью. Из таблицы 6 следует, что худшие показатели по паропроницаемости, скорости смачивания и капиллярности у НМ на основе полиэфирных волокон, что характерно для гидрофобных волокон, к которым относится полиэфирное волокно.

Значения рН водной вытяжки, представленные в таблице 6, для всех изучаемых ТМ находятся в допустимых значениях 7,0-7,2 (согласно ГОСТ 9412-93). Отметим, что показатели рН водной вытяжки ТМ связаны не столько со свойствами материалов, но и с их подготовкой (отварка,

беление) на текстильном предприятии - изготовителе полотна и должны соответствовать нормативам ГОСТ или ТУ (принятых на производстве).

Таким образом, анализируя изучаемые в работе полотна с точки зрения их санитарно – гигиенических свойств и возможности их применения для получения лечебных РП, предпочтение следует отдать ТМ №2 и №3, которые мы будем изучать в дальнейших частях данной диссертационной работы и оценивать целесообразность их использования при получении материалов для комбустиологии и хирургии.

Ранее мы говорили о таком требовании, предъявляемом к ТМ, как его атравматичность. При разработке материалов для применения в комбустиологии и хирургии это требование является одним из наиболее важных (наряду с влагоемкостью). В таблице 7 представлены данные по атравматичности ТМ, выбранных нами после анализа их санитарно-гигиенических свойств. Трикотажное полотно ПФ – 2 взято нами для сравнения.

Таблица 7 – показатели атравматичности ТМ⁹

Текстильный материал и сырьевой состав	Степень адгезии к модели раневой поверхности, %
1 Трикотажное полотно ПФ-2 ПЭ нить 35%, Хл - В пряжа 65%	24,2
2 НМ ВВ 100% холсто-прошивное	92,0
3 НМ ВВ 100% безниточное	80,0/87,0*
4 Марля медицинская хлопчатобумажная	100,0

* 80% - лицевая сторона с трикотажным застилом; 87% - изнаночная сторона с ворсовым покрытием.

Сравнение атравматичности применяемых текстильных материалов, проведенное по отношению к хлопчатобумажной марле (стандарт) и оцененное по адгезии к "крови" [73] показывает, что из рассматриваемых нами в работе материалов наилучшим показателем атравматичности ТМ обладает трикотажное полотно ПФ – 2, что обусловлено особенностью его получения и структурой – материал вывязан таким образом, что лицевая сторона (прилегающая к ране) выполнена из полиэфирных нитей (круглые, с гладкой гидрофобной поверхностью), что существенно снижает «прилипание к ране», обеспечивая атравматичные свойства. Влияние структуры ТМ прослеживается и при изучении атравматичных свойств нетканых полотен из вискозных волокон. Полотна №2 и №3 имеют одинаковый сырьевой состав (100% вискозное волокно) и различаются по способу получения, так нетканый материал №2, полученный холсто - прошивным способом скрепления, имеет более высокий показатель атравматичности по сравнению с нетканым материалом №3, полученным вязально – прошивным способом скрепления

⁹ Автор выражает благодарность сотрудникам Испытательного центра перевязочных и шовных материалов ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и лично н.с. Кочергиной Е.В. за оказанную помощь в проведении эксперимента.

(систему нитей подвергают натяжению, а затем скрепляют прошивными нитями трикотажным переплетением с помощью игл) и имеющим трикотажный застил с одной стороны, который и дает снижение показателя атравматичности за счет ориентации системы волокон в параллельные нити (как у трикотажного полотна) и, наоборот, изнаночная сторона этого материала, как и полотно №2, имеют хаотично расположенные волокна, что приводит к повышенному «залипанию» волокон при контакте с физиологическими жидкостями (в эксперименте использована кровь и смоделирован процесс естественного тромбообразования, характеризующийся постепенным загущением и высыханием среды, по ГОСТ Р 53498-2009) и, как следствие, повышением травматичности.

Основываясь на данных, представленных в таблице 7, можно сделать вывод, что на показатель атравматичности ТМ оказывает влияние как природа волокна, из которого изготовлен ТМ, так и способ получения и структура материала.

При разработке материалов для хирургии и особенно комбустиологии, исходя из специфики их применения и особой важности такого свойства как атравматичность, следует рассмотреть возможность усиления именно этого свойства. Это возможно, по нашему мнению и основываясь на литературных данных [1, 27, 80], реализовать двумя способами:

- используя атравматичную сетку на поверхности лечебного РП как дополнительный атравматичный слой [1,81];
- создавая на поверхности РП атравматичный слой за счет нанесения полимерного гидрогелевого слоя, например по технологии текстильной печати (или плюсования).

В качестве дополнительного поверхностного сетчатого слоя мы рассматривали сетчатое полотно из 100% полиэфирных нитей, что объясняется высокими атравматичными свойствами этого материала, доказанными в работах [80-82], и его разрешением для применения в медицинской практике.

Важный вопрос - вопрос закрепления сетчатого атравматичного слоя на поверхности ТМ. Мы предполагаем после его расположения на поверхности ТМ (полотна - основы РП) закрепление за счет нанесения по способу текстильной печати печатной полимерной композиции, которая, проникая через сетку, «приклеивает» ее к текстильной основе, и в результате после высыхания образуется композиционный материал. Вопрос выбора компонентов композиций для осуществления технологии печати рассмотрен нами в главах литературного обзора 1.1.1. и 1.2.

Таким образом, для использования в комбустиологии мы предлагаем две технологии создания лечебных перевязочных материалов:

- нанесение на поверхность ТМ печатного полимерного слоя (рисунок 10).

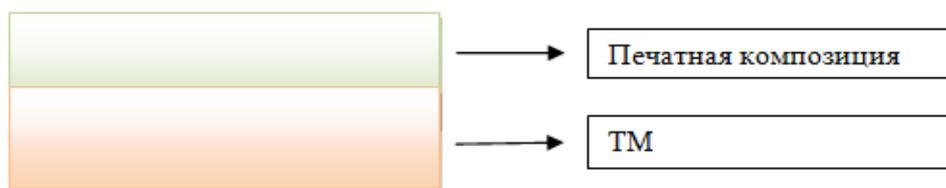


Рисунок 10 – Лечебный композиционный материал с полимерным слоем на поверхности ТМ

- использование застила из ячеистой полиэфирной сетки, закрепленной на ТМ с помощью печатной композиции (рисунок 11).

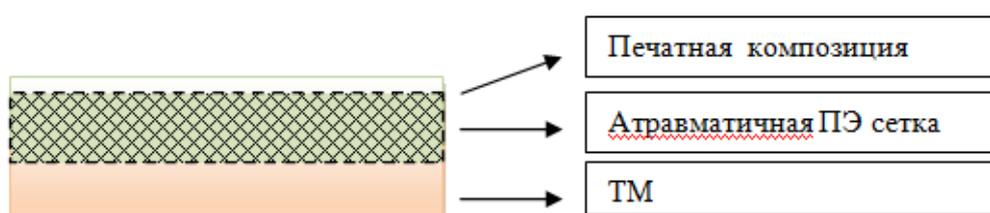


Рисунок 11 – Лечебный композиционный материал с дополнительным атравматичным полиэфирным слоем

Технологические аспекты получения и нанесения композиций для создания материалов, данные об эффективности повышения атравматических свойств РП, с использованием предложенных способов, описанных выше, будут рассмотрены следующей части работы в разделе 3.4.

Отметим, что во всех случаях получаемый материал – многослойный. В первом случае он состоит из слоя печатной композиции на поверхности ТМ, ТМ, заполненного наполовину печатной композицией и ТМ без композиции; во втором - слой печатной композиции, атравматичная сетка, ТМ наполовину (или 2/3) заполненный печатной композицией, и сам ТМ.

3.1.2 Выбор текстильного носителя для получения лечебных раневых покрытий, применяемых в онкологии

К сожалению, в последние годы в России растет число онкологических больных, ежегодно впервые выявляют более 460 тыс. заболеваний, при этом более 200 тыс. больных впервые признают инвалидами после перенесенных онкологических заболеваний[83]. Именно поэтому разработка новых материалов и средств, особенно отечественного производства, для лечения онкологических заболеваний, является актуальной задачей.

Особенностью при терапии онкологических заболеваний является тот факт, что многие применяемые препараты для химиотерапии, направленные на подавление роста злокачественных опухолей (цитостатики) – сильнейшие яды. Проходя через организм пациента при инъекционном

или пероральном введении для накопления в опухоли, они оказывают негативное влияние на организм больного (систему кроветворения, кишечный тракт, иммунную систему), существенно ухудшая его состояние, что приводит к необходимости дополнительной поддерживающей терапии, а в ряде случаев к прерыванию основного курса лечения, что сказывается негативно на эффективности лечения самого онкологического заболевания.

Таким образом, остается важным вопрос доставки ЛП непосредственно к очагам поражения, направленно, пролонгировано, с минимальным отрицательным эффектом для здоровых органов и тканей.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что данная работа, направленная на разработку технологии получения лечебных РП с повышенной биологической активностью для направленного действия на очаг поражения и создание на ее основе способа получения отечественных лечебных депо-материалов для повышения эффективности терапии онкологических заболеваний, является актуальной. Одним из способов повышения биологической активности полимерной печатной композиции - применение полимеров, содержащих ГК и ее соли. Известна [50] способность данного полимера с молекулярной массой 500 – 700 кДа усиливать активность противоопухолевых препаратов (например, 5-фторурацила), т.е. ГК способна действовать синергически. [50,51]. Благодаря таким свойствам ГК имеет значительный потенциал для разработок лечебных материалов на ее основе как в дополнение к противоопухолевым препаратам (например, для регенерации лучевых язв), так и как усилитель действия цитостатиков. В частности, препарат фторпиримидинового ряда цитостатик 5 – фторурацил уже используется в ООО «Колетекс» при получении аппликационных материалов для онкологии. Исходя из пожеланий врачей-клиницистов этот препарат был выбран и для введения в создаваемые материалы, т.к. мы предполагаем усилить его лечебное воздействие за счет введения в печатную композицию ГК.

В разделе 1.1.2 литературного обзора нами были сформулированы основные требования, выдвигаемые медициной к текстильным материалам, применяемым в различных ее областях. Указывалось, что помимо общих требований к свойствам обладающих лечебным действием ТМ, каждая из 4-х рассматриваемых в данной работе областей применения характеризуется необходимостью индивидуального подхода к выбору ТМ – основы лечебной аппликации. Это же касается материалов, разрабатываемых для применения в онкологии, причем для различных областей применения (онкогинекология, маммология, онкодерматологии и т.д.) эти требования могут варьироваться. На основе анализа литературных данных [3,5,33] нами были сделаны выводы о том, что требования к ТМ, используемым в терапии онкологических заболеваний не отличаются кардинальным образом от требований (как с технологической точки зрения, так и с

медицинской) к ТМ применяемым в хирургии и комбустиологии, хотя некоторые показатели (например, атравматичность) для них не так существенны:

- материалы должны обладать высокой сорбционной способностью (некоторые опухоли характеризуются изъятиями с выделением экссудата, например, при заболеваниях молочной железы);

- обладать гигроскопичностью, воздухо – и паропроницаемостью для обеспечения санитарно – гигиенических требований;

- обладать достаточной прочностью на разрыв (технологические и эксплуатационные требования), что особенно важно при наложении их на сложные подвижные поверхности с обильным выделением биологических жидкостей;

- обеспечивать направленное и пролонгированное подведение ЛП в необходимой концентрации к очагу поражения, т.е. материал должен являться «депо» для введенных в его структуру ЛП.

Помимо основных перечисленных требований к ТМ, используемому для создания лечебных материалов, применяемых в онкологической практике, необходимо отметить, что такие материалы достаточно часто накладываются на слизистые оболочки (например, ротоглотка, гинекологическая сфера), следовательно, материалы находятся во влажной среде и хотя не испытывают разрывных нагрузок, должны сохранять свою форму во влажном состоянии – не терять структуру текстиля.

В нашей работе, исходя из задания врачей, основное внимание было уделено материалам для лечения заболеваний молочной железы (маммология) и орофарингеальной зоны (ротоглотка, шея). Характерной особенностью для этих случаев является очень большое выделение жидкости – лимфы (так называемая лимфоррея) после мастэктомии – операции на молочной железе, выделение слюны при лечении заболеваний орофарингеальной зоны, при повреждениях в области шеи.

С учетом перечисленных ранее требований к ТМ, принимая во внимание тот факт, что разрабатываемые материалы должны быть максимально универсальными (экономическая и практическая эффективность применения) с точки зрения выбора текстильной основы (один и тот же ЛП может применяться в терапии опухолей на различных участках – ротоглотка, кожа, молочная железа), а так же исходя из полученных в ходе изучения физико – механических и санитарно- гигиенических свойств (таблицы 5 - 7) рассматриваемых в работе ТМ нами был сделан вывод о целесообразности применения в качестве текстильной основы при создании лечебных РП с повышенной биологической активностью для направленного подведения ЛП в терапии онкологических заболеваний ТМ - №1, трикотажное полотно ПФ-2 (полиэфирная нить 35%,

хлопко-вискозная пряжа 65%), которое, по нашему мнению, будет удовлетворять всем перечисленным требованиям.

3.1.3 Выбор текстильного носителя для получения лечебных материалов, используемых в ревматологии

В последние 10 лет в России заболеваемость ревматологическими (артрологическими) заболеваниями увеличилась на 49%, а количество ревматологических больных, ежегодно теряющих работоспособность – на 15% [52]. В связи с этим разработка новых методов лечения таких больных и используемых для этого лечебных материалов приобретает все большую актуальность. Один из основных способов терапии - применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПП) и препаратов структурных компонентов хряща и близких к ним веществ (ГК и ее производных), однако длительный прием НСПП сопряжен с высоким риском осложнений и неблагоприятным влиянием на хрящи. Снижение способности хондроцитов хрящевых тканей синтезировать глюкозамин - один из основных факторов развития остеоартроза, при котором у больных снижается скорость синтеза и концентрация ГК в 2-3 раза по сравнению с нормой (например, в жидкости коленного сустава концентрация ГК 2,5-4,0 мг/мл), при этом ее молекулярная масса уменьшается в 2-3 раза, что приводит к снижению эластичных свойств и разрушению хрящевых и костных тканей. Поэтому препараты гликозамина считают одним из основных средств в восстановлении хрящевых тканей суставов (в отличие от костной ткани они способны к росту), которое происходит через активацию синтеза ГК. Препараты на основе ГК относятся к структурно – модифицирующим ЛП, которые в отличие от НСПП не только купируют болевой синдром, но и способствуют восстановлению хрящевых тканей.

В связи с тем, что в данной работе мы предполагали использовать гиалуроновую кислоту и ее соли как один из полимеров – загустителей, естественно наше желание изучить возможность создания аппликационных материалов для применения в артрологии.

Доставка этих препаратов (на основе ГК) к очагу поражения может проводится различными способами, в том числе системным и инъекционным, предусматривающими прямое введение в суставную сумку, однако последний способ требует наличия специальных навыков у медицинского персонала и сопряжен с риском инъекционных осложнений. Поэтому в данной работе мы рассматриваем возможность местного подведения препаратов с помощью аппликаций на текстильной основе. Такой способ был успешно применен в работе [52], в качестве ЛП в ней использовали гидрокортизона гидрохлорид.

К текстильному материалу, применяемому для создания аппликаций, в этом случае выставляются следующие требования:

- хорошая прилегаемость к поврежденным суставам (коленные и плечевые), поверхность которых имеет сложную форму;

- высокая влагоемкость, т.к. только во влажной среде может происходить массоперенос ЛП из текстильной матрицы через кожный покров; кроме этого влажная текстильная аппликация способствует увлажнению и гидратации кожи, увеличивая возможность массопереноса ЛП; для проведения физиотерапевтических процедур, часто сопровождающих лечение, так же необходима влажная среда, обеспечивающая доставку ЛП из ТМ в очаг поражения [32];

- прочностные характеристики, позволяющие выдерживать многократные нагрузки (изгиб – разгиб) при наложении на сустав;

- обязательно наличие большого внутреннего объема, обеспечивающего эффект «депо» для ЛП различной растворимости в высокой концентрации.

Следует отметить, что эти материалы для артрологии могут выпускать не стерильными, т.к. не имеют контакта с поврежденными тканями.

По нашему мнению и учитывая перечисленные требования к ТМ для применения в терапии артрологических заболеваний [52], в качестве аппликаций с ЛП наиболее подходящими являются ТМ на нетканой основе. Исходя из данных, полученных при изучении свойств ТМ, рассматриваемых в данной работе, для создания лечебных аппликаций нами было выбрано нетканое полотно №2, обладающее наибольшей влагоемкостью (1544%), имеющее показатель разрывного удлинения $88,3 \pm 7,2$ (что особенно важно при эксплуатации на сложных поверхностях), обладающее достаточным показателем прилегаемости (95,25%).

3.1.4 Выбор текстильного носителя для получения косметических материалов (масок)

Указывая на расширение областей применения в медицине ГК, следует отметить значимое место в косметологии. Связано это в первую очередь с тем, что ГК и ее соли входят в состав соединительных тканей организма, а так же, являясь метаболически активными биополимерами, принимают участие в регуляции размножения и миграции клеток [50]. ГК и ее соли - гидрофильные вещества, и поэтому способствуют удержанию большого числа влаги в клетках (ГК входит в состав большого количества увлажняющих косметических средств). В последнее время интерес врачей – косметологов направлен на косметические материалы, в которых наряду с ГК содержатся различные биологически активные соединения, которые обладают пролонгированным действием и способствуют адресной доставке БАВ к клеткам, и предотвращая возрастные изменения кожи [50,84]. Например, для этих целей используют такие биополимеры как пектин и соли альгиновых кислот.

Одной из первых задач, которую необходимо решать при разработке технологии получения новых лечебных и профилактических материалов для косметологии и дерматологии, является выбор текстильного материала - основы создаваемого изделия, «подложки» для наносимой полимерной композиции, «депо» для полимера, лекарственного препарата и других используемых биологически активных веществ.

Стоит отметить, что природные полимеры, применяемые нами в данной работе, находят широкое применение (помимо использования в медицине и при создании изделий медицинского назначения) в косметологии за счет своих биологически активных свойств. В работах [50,85,86] показано положительное влияние данных полисахаридов на ткани эпидермиса, а так же на увлажнение, заживление ран и регенерацию кожи [85,87].

Учитывая, что мы предполагаем, применять для нанесения композиции методы печати, основными требованиями к текстильному материалу являются ровнота печатной поверхности, определяющая равномерность нанесения, плотность и проницаемость материала, влияющие на глубину проникновения наносимой композиции, структура, также влияющая на ровноту и глубину проникания композиции, способ подготовки текстильной основы, определяющий как физико-механические показатели, так и санитарно-гигиенические. К санитарно-гигиеническим требованиям относятся, как уже указывалось (глава 3.1.1)

- сорбционная способность текстильного материала;
- гигроскопичность;
- воздухо - и паропроницаемость;
- влагоотдача;

К технологическим и эксплуатационным требованиям относятся:

- разрывная нагрузка;
- капиллярность;
- жесткость;
- прилегаемость;

Выбор именно этих параметров связан со следующими соображениями: высокая гигроскопичность текстильного материала необходима, т.к. только во влажном состоянии может происходить массоперенос лекарственных препаратов и биологически активных веществ из лечебного материала в рану и через кожу и, следовательно, только в этом состоянии композиционный материал может оказывать косметический и лечебный эффекты. Кроме того, желательна за счет маски достичь гидратации кожи, что будет способствовать массопереносу ЛП и БАВ трансдермально. Материал должен хорошо и плотно прилегать к сложной поверхности лица, не травмировать кожу при наложении и снятии; он должен иметь объемную структуру, чтобы служить «депо» для лекарственных препаратов и биологически активных веществ (часто

применяемых особенно в дерматологии, например, экстракты растений), быть носителем высокой концентрации полимеров. Кроме того, текстильный материал имеет еще одну функцию в создаваемых изделиях: текстильная основа композиционного материала, используемого для получения косметических масок, должна способствовать созданию лечебного компресса, ускоряющего, за счет гидратации кожи, массоперенос биологически активных веществ и лекарственных препаратов через кожу. Последнее свойство определяется необходимостью наложения косметической маски на лицо и на область декольте на относительно короткий срок - 15-25 минут; за это время должна быть достигнута максимальная эффективность от применения маски, заключающаяся в получении максимального лифтинг - эффекта и доставки БАВ и ЛП через кожный барьер. Если же речь идет о создании лечебных аппликаций для косметологии и дерматологии, то там, в ряде случаев, необходимо длительное пролонгированное до 2-3 суток использование изделия, и в этом случае “парниковый эффект” не только нежелателен, но и вреден.

Отметим, что косметология – единственная область применения, в которой к создаваемым материалам предъявляется требование создания компресса. Цель создания компресса - при кратковременном наложении маски (20-30 мин.) усилить проникновения БАВ в кожу за счет эффекта гидратации кожи под компрессом.

Кроме обладания всеми перечисленными свойствами текстильный материал должен, как уже отмечалось, соответствовать медицинским и гигиеническим требованиям в соответствии с ТУ на косметические маски [85,88] и иметь разрешение Минздрава РФ на использование в изделиях медицинского назначения.

Исходя из озвученных выше требований к ТМ, применяемым для создания косметических аппликаций (масок), и экспериментальных данных, нами для дальнейшей работы было выбрано нетканое полотно №3 (100% вискозное волокно). Данный выбор обусловлен высокими показателями влагоемкости (1100%), высокой скоростью смачивания, удобной для применения (2,4 сек.), объемной структурой и ровной поверхностью с трикотажным застилом, что, по нашему мнению и литературным данным [85,86], является наиболее оптимальной, ТМ №2, так же обладающий высоким показателем влагоемкости и скорости смачивания не подходит, с учетом требований, т.к. является холсто-прошивным и имеет швы, которые могут травмировать нежную кожу лица при использовании маски.

3.2 Разработка технологии нанесения полимерной композиции на текстильный материал

Ранее говорилось, что в качестве основного способа получения разрабатываемых материалов нами исходя из анализа литературы и основываясь на обширном опыте отечественных компаний ООО «Колетекс» и ООО «НПО Текстильпроресс» в производстве

готовых лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе, предполагалось использовать модифицированную технологию текстильной печати [4,5,31-33,89].

Классическая технология плоскошаблонной печати заключается в том, что ТМ контактирует с перфорированным шаблоном, через который на него переносится печатная краска путем «перетирания» с помощью ракли. Краситель, поступающий из печатной краски, переходит на ТМ и фиксируется на нем при последующих температурных обработках - сушке, тепловой обработке (запаривание, термофиксация), а его незафиксированная часть вместе с загусткой смывается с ТМ при операции промывке [30]. В случае модификации технологии текстильной печати для получения лечебных РП на текстильной основе в полимерную композицию, наносимую на ТМ, вместо красителя введена субстанция ЛП или БАВ [4]. После сушки ТМ не промывается, все введенные ЛП и БАВ должны «работать», т.е. высвободиться на стадии использования РП.

Еще раз остановимся на преимуществах применения выбранной технологии текстильной печати для наших целей:

- данная универсальная (по отношению к видам ТМ и ЛП) технология позволяет использовать в качестве текстильной основы большой ассортимент ТМ, руководствуясь их областью применения (в нашем случае в зависимости от нозологии), для которых характерны индивидуальные особенности (см. разделы 3.1.1 – 3.1.4).

- не ограничивается выбор ЛП и БАВ, используемых для получения лечебного депо-материала. Технология является универсальной по отношению к лекарственным средствам; в печатную композицию может быть введен как мало -, так и хорошо растворимый препарат, в концентрации, определяемой медицинскими показаниями;

- данная технология позволяет получать лечебные депо-материалы с пролонгированным действием (в отличие от технологии плюсования, где в основном применяются тонкие необъемные ТМ).

Кроме перечисленных преимуществ выбранной нами технологии текстильной печати стоит отметить возможность получения многослойного композиционного материала (технология его получения рассмотрена ниже).

В данной работе, как указывалось выше в главе 3.1.1, для повышения атравматичных свойств разрабатываемых лечебных депо-материалов, применяемых в хирургии и комбустиологии, нами предложено использование дополнительного слоя из полиэфирной сетки.

Разработка технологии получения лечебных депо-материалов на текстильной основе подразумевает кроме выбора ТМ разработку оптимального состава композиции, определение важных для осуществления печати (технологии) параметров композиции, нахождение оптимального количества проходов ракли, определение основных стадий приготовления

композиции. Все это позволяет оценить и уточнить технологические особенности процесса получения лечебных депо-материалов по технологии текстильной печати.

Для осуществления технологии печати как способа введения ЛП и БАВ в ТМ и закрепления сетчатого слоя на поверхности материала, как говорилось ранее, необходимо разработать состав наносимой печатной композиции. К этому печатному составу предъявляется, исходя из специфики текстильной печати, ряд технологических требований (вязкость (консистенция), тиксотропность композиций), а так же выдвигаются медико - технические требования, определяемые областью применения и вводимыми ЛП и БАВ. Следует подчеркнуть, что выбор ЛП и БАВ, их концентраций - прерогатива врачей, чьи требования мы (технологи) должны выполнять и выполняем.

Литературные данные и большой практический [80,89-92] опыт получения текстильных материалов со специальными (например, лечебными) свойствами, в т.ч. по технологии печати, показывает, что для каждого конкретного случая (с точки зрения нозологии раневого процесса, области применения, используемых ЛП) требуется разрабатывать композиции, учитывая специфику использования и температурно – временные условия построения технологического процесса, учитывающие технологическую форму выпуска (раствор, порошок и т.д.) и природу полимеров (в том числе полимеров-загустителей). Таким образом, технолог, создающий новое лечебное РП для конкретной области использования, должен учитывать как требования врачей, так и специфику технологического процесса [4,93].

Кроме того особенностью представленной работы является решение вопроса о повышении биологической активности полимерной композиции (загустителя) за счет использования смеси из различных биополимеров (например, ГК и ее соли, пектины, альгинаты) и достижения за счет этого синергического эффекта. Так, возможно использование в качестве одного из полимеров – загустителей гиалуроната натрия - соли ГК, которая сегодня исходя из литературных данных [50] и пожеланий врачей, успешно используется именно в тех областях, для которых мы создаем лечебные материалы. Важно, что ГН является не только полимером, загущающим композицию для ее использования в технологии печати, но и непосредственно лекарством, улучшающим процесс заживления (нами это было отмечено в качестве примера в главе 3.1.3, посвященной созданию материалов для артрологии). Такие же данные имеются для АН и пектинов, что позволяет считать эти полимеры «пролекарствами». Разрабатывая композицию для нанесения ЛП и БАВ на ТМ, так же следует учитывать необходимость создания специфических условий для массопереноса ЛП и, в частности ГН к очагу поражения и влияние всех компонентов РП на массоперенос ЛП к очагу поражения.

3.3 Выбор биополимеров - загустителей

К полимеру-загустителю предъявляются требования как со стороны области применения (медицины), так и со стороны технологии производства. И те, и другие требования необходимо учитывать, чтобы создать материал с комплексом заранее заданных по медицинским, лечебным показаниям свойств. Еще раз отметим, что с точки зрения использования в медицине полимеры-загустители должны иметь специальное разрешение на применение, не вызывать токсических эффектов, обладать способностью к биодеструкции, не снижать активности ЛП, способствовать транспорту ЛП к очагу поражения и, желательно, быть биологически активными. Для использования в качестве загустителя в текстильной печати полимеры должны обладать определенными печатно-техническими свойствами, обуславливающими возможность их нанесения через сетчатый шаблон и распределения в структуре ТМ. Учитывая сказанное, нам было необходимо проведение серии экспериментов по исследованию печатно-технических и реологических свойств композиций на основе изучаемых биополимеров, выбранных нами исходя из литературных данных [35-37,44,50,59] и требований врачей. Необходим подбор оптимальных концентраций полимеров - загустителей, обеспечивающих требуемую для печати через сетчатый шаблон вязкость композиции. При этом композиция должна быть устойчива во времени, обладать хорошими тиксотропными свойствами, не изменять своих свойств во времени (т.е. сохранять свои свойства) и оказывать лечебное воздействие [94].

Еще раз напомним, что основной целью проводимой нами работы являлось получение лечебных РП с повышенной биологической активностью за счет объединения лечебных свойств нескольких биополимеров – носителей ЛП и БАВ в одной полимерной композиции, наносимой на ТМ.

При разработке лечебных бикомпонентных депо-материалов, получаемых по технологии текстильной печати, и выборе полимеров-загустителей мы рассматривали возможность получения следующих по составу гидрогелевых композиций:

- композиция содержит в качестве загустителя альгинат натрия и/или гиалуронат натрия;
- композиция содержит в качестве загустителя альгинат натрия и/или пектин (рассмотрено несколько видов пектинов на основе различного сырья и различной в степени метоксилирования, обладающих комплексом лечебных свойств);
- композиция содержит в качестве загустителя все три перечисленные биополимера.

Целесообразность использования этих природных полимеров детально обсуждалась в литературном обзоре.

В дальнейшем нам необходимо было выбрать оптимальные концентрации полимеров, вводимых печатную композицию, для каждого рассматриваемого случая исходя из реологических

характеристик как для отдельных растворов биополимеров, так и смешанных композиций на их основе.

3.3.1 Изучение реологических свойств исследуемых биополимерных композиций

Основными технологическими параметрами в текстильной печати, позволяющими равномерно наносить печатную композицию, состоящую из полимера-загустителя с импрегнированным в его структуре ЛП и БАВ через сетчатый шаблон, являются вязкость и тиксотропность. Данные показатели в свою очередь зависят от химического строения, молекулярной массы полимера-загустителя, его концентрации, присутствия ЛП, молекулы которого могут вступать в физическое взаимодействие с молекулами биополимера. Нами были изучены некоторые наиболее важные для построения технологического процесса реологические свойства биополимерных композиций на основе полисахаридов (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин) и их смесей. Необходимость изучения реологических характеристик создаваемых композиций на основе полимеров в первую очередь связана с технологическими аспектами процесса, операциями, его составляющими: приготовление композиции на основе биополимеров, введение в готовую композицию ЛП и БАВ, нанесение композиции на ТМ методом текстильной печати через сетчатый шаблон. На каждой из этих стадий реологические характеристики будут влиять на качество изготавливаемого изделия.

Изучение реологических свойств полимерных композиций проведено на вискозиметре BROOKFIELD с использованием программного обеспечения (методика 2.5).

При плоскошаблонной печати и, следовательно, при производстве лечебных РП материалов с помощью этой технологии структура печатной композиции подвергается частичному обратимому разрушению [30,95,96]. Вязкостными свойствами такой композиции определяется ее способность к обратимым деформациям при различных нагрузках [96].

Характеристикой реологических свойств такой системы можно считать эффективную вязкость. При любой скорости течения в вязкой структуре протекают два процесса - ее разрушение и восстановление. Равновесное состояние между этими процессами в установившемся потоке характеризуется выбранным нами для изучения параметром - эффективной вязкостью [96-98]. Необходимо отметить, что при разработке составов композиций для нанесения на ТМ нами был учтен многолетний опыт производства РП на текстильной основе в ООО «Колетекс». Так же был проведен ряд предварительных экспериментов по изучению вязкостных характеристик изучаемых биополимеров и проведен подробный анализ научных работ по данной теме [5,31,33,94,99-101], исходя из чего нами в качестве основного полимера - загустителя выбран АН в рабочих концентрациях от 4,0 до 7,0% по сухому веществу, ГН и пектины было решено вводить в

небольших концентрациях (от 1,0% до 2,0% по сухому веществу) в качестве добавки, способной усилить биологически активные свойства полимерной композиции за счет объединения полимеров в одной композиции.

Учитывая данные, полученные в работе [33], оптимальной рабочей концентрацией АН (ММ 142 кДа) для нанесения композиции на его основе на ТМ методом шаблонной печати можно считать концентрацию 7,0% (по сухому веществу), которая обладает эффективной вязкостью $21,0 \pm 1,0$ Па·с, обеспечивающей отсутствия растеков, равномерность распределения ЛП на ТМ большой площади, глубину проникновения ЛП в структуру текстильного носителя, максимально полезное нанесение ЛП на ТМ (т.е. отсутствие потерь печатной композиции с введенным в нее ЛП, например, из-за высокой вязкости, при которой большое количество композиции остается на шаблоне). Так же отметим, что проведенные нами предварительные исследования показали, что с увеличением концентрации АН в растворе на 1,0% его вязкость возрастает в среднем на 10,0 Па·с. Такое увеличение вязкости можно назвать плавным, а с точки зрения применения АН в производстве – удобным для теоретических расчетов при разработке новых составов печатных композиций, в которых АН является основным полимером – загустителем (рисунок 12).

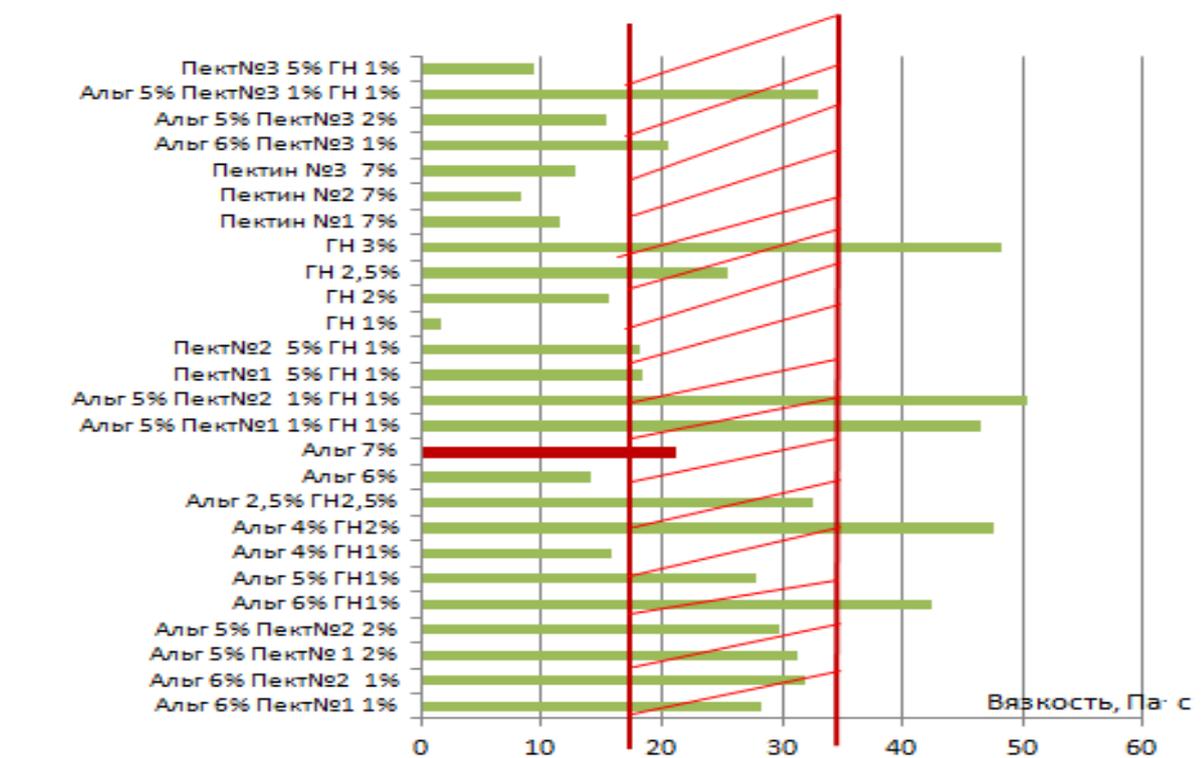


Рисунок 12 – Зависимость эффективной вязкости композиций на основе биополимеров от состава

где, АН – альгинат натрия, ГН – гиалуронат натрия, Пект (№№1,2,3) – пектин различного происхождения.

Как видно из рисунка 12, растворы индивидуальных биополимеров, изучаемых в данной работе, обладают разными показателями вязкости при различных концентрациях. Так 1,0% раствор ГН имеет низкую вязкость 1,7 Па·с, с увеличением концентрации ГН в растворе вязкость композиций возрастает не пропорционально. Особенно это заметно при сравнении вязкости композиций на основе 1,0 и 2,0 и 3,0%% растворов. Согласно литературным данным, связано это в первую очередь с тем, что макромолекулы использованного в работе ГН как высокомолекулярного полимера (~900 кДа) при увеличении концентрации в растворе способны выстраивать упорядоченные структуры, подобные жидким кристаллам, что связано суровнем их гибкости, а точнее, с жесткостью макромолекул, которые нельзя уложить иначе как упорядоченным образом, если их гибкость и представленный им объем ограничены, и напротив, в разбавленном водном растворе макромолекула ведет себя как независимое тело занимая весь предоставленный объем, что заметно влияет на вязкостные свойства растворов на основе ГН [56,99]. Забегая вперед, отметим, что такое поведение макромолекул ГН в концентрированных растворах (2,5; 3,0%%) оказывает влияние не только на показатели вязкости, но и на другие реологические характеристики (показатель консистенции, предел текучести) индивидуального полимера, а так же влияет на указанные характеристики смешанных композиций (данные представлены ниже), что необходимо учитывать при введении этого биополимера в печатный состав для получения лечебных материалов. Так, нами для нанесения на ТМ была выбрана концентрация ГН 2,5% по сухому веществу (для индивидуального раствора и для композиции, содержащей 2,5% АН), а для введения в композиции на основе АН выбрана концентрация ГН, не превышающая 1,0%, при концентрации АН от 5,0% до 6,0% по сухому веществу. Необходимо отметить, что вязкость полимерных композиций выше 35,0 Па·с (при скорости сдвига 5с^{-1})¹⁰, по нашему мнению, является «не технологичной», т.к. затрудняет процессы приготовления самой композиции (перемешивание, процеживание, введение ЛП и БАВ), приводит к неравномерному нанесению печатной композиции на ТМ при ее продавливании через сетчатый шаблон, композиция неравномерно распределяется в свободном объеме ТМ.

Индивидуальные растворы пектинов, взятые в сравнимой с АН концентрации 7,0% и отличающиеся друг от друга степенью метоксилирования и видом сырья, из которого они были получены (пектины №1 и №2 получены в процессе переработки яблок, пектин №3 выработан из цитрусовых), обладают сравнительно низкими показателями вязкости (8,4 – 12,8 Па·с) по отношению к раствору на основе 7,0% АН. Такие показатели вязкости по нашему мнению являются недостаточными для применения индивидуальных растворов этих полимеров при нанесении на ТМ в качестве полимеров – загустителей с ЛП и БАВ по технологии текстильной

¹⁰ Значение эффективной вязкости всех экспериментальных образцов, полученных при ручной печати через сетчатый шаблон, приведены для градиента скорости $\dot{\gamma} = 5\text{с}^{-1}$, что позволяет сравнивать между собой полученные данные. В реальных условиях применения плоскошаблонных печатных машин этот показатель существенно выше [96].

печати. Введение в композиции на основе пектинов ГН в концентрации 1,0% так же не приводит к увеличению показателей вязкости до удовлетворяющих нас по технологическим требованиям (от 20,0 Па·с, см. рисунок 12). Учитывая низкие показатели вязкости индивидуальных растворов пектинов даже при относительно высокой их концентрации в растворе (7,0%), нами предложено использовать пектины в концентрации 1,0-2,0% при концентрации АН 5,0-6,0%, при этом пектин будет выполнять роль «добавки», усиливающей биологическую активность разрабатываемой композиции для нанесения на ТМ.

Необходимо учитывать, что хотя параметр «вязкость» является для разрабатываемых нами композиций одним из самых показательных (что позволяет уже на первых этапах эксперимента оценить возможность использования композиции для нанесения на ТМ), необходимо рассмотреть и другие реологические характеристики, чтобы в полной мере оценить технологические свойства и пригодность разрабатываемых композиций.

Поэтому в данной работе изучалась зависимость эффективной вязкости растворов полимеров без ЛП от величины напряжения сдвига (рисунок 13).

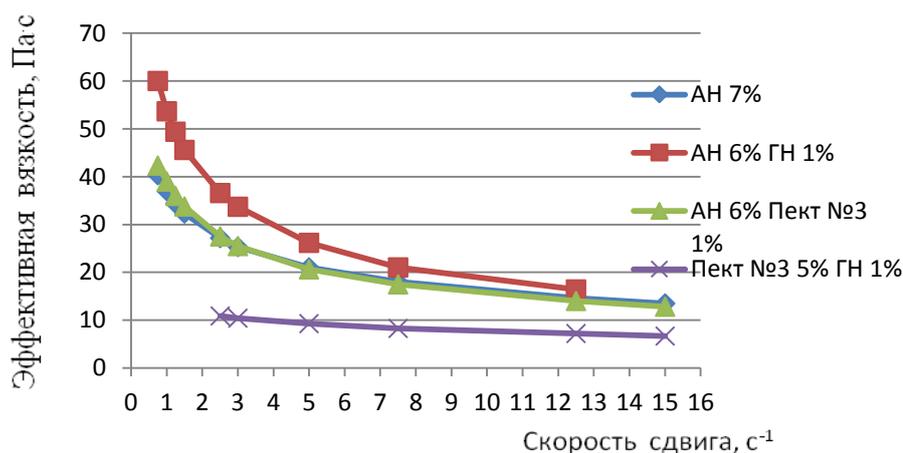


Рисунок 13 - Кривые вязкости полимерных композиций с различными биополимерами где, АН – альгинат натрия, ГН – гиалуронат натрия, Пект №3 – пектин цитрусовый

При увеличении нагрузки происходит разрушение структурной сетки полимерной системы, что выражено в разрыве контактов между частицами дисперсной фазы. Материал начинает течь, что приводит к уменьшению величины эффективной вязкости [96]. При скорости деформации 5 с⁻¹ (рисунок 13) и более вязкость систем практически не меняется, что свидетельствует о переходе характера течения раствора альгината натрия в ньютоновское и обусловлено разрушением структуры геля [96,102].

Таким образом, гидрогелевые композиции на основе полимеров-загустителей АН, ГН и пектинов являются неньютоновскими псевдопластичными системами, способными иметь

высокую вязкость при малых ($0,38 \text{ с}^{-1} - 2,50 \text{ с}^{-1}$) скоростях сдвига и легко течь при высоких ($5 \text{ с}^{-1} - 15 \text{ с}^{-1}$) нагрузках, что, вероятно, обусловлено причинами энтропийного характера [96].

Известно [96,102], что реологические кривые течения композиций на основе полимеров с такими свойствами описываются уравнением Освальда-Вейля:

$$\tau = K \cdot \dot{\gamma}^m, \quad (15)$$

где τ – напряжение сдвига, отражающее силу, действующую касательно к ламинарно перемещающимся слоям, Па;

K – коэффициент консистенции, Па·с;

$\dot{\gamma}$ – скорость сдвига, показывающая изменение скорости на единицу расстояния, измеряемого под прямым углом к направлению скорости, с^{-1} ;

m – индекс течения.

Нами был рассчитан индекс течения (m) изучаемых полимерных композиций, характеризующий отклонение аномально-вязкой жидкости от идеальной (ньютоновской, индекс течения которой $m=1$). Так же нами для расчета индекса течения было применено уравнение, характеризующие реологическую модель Гершеля-Балкли [103]:

$$\tau = \tau'_k + K \cdot \dot{\gamma}^m, \quad (16)$$

где τ'_k – предел текучести по Гершелю-Балкли.

При $\tau < \tau'_k$ системы проявляют свойства упругого твердого тела, для этой области характерны полностью обратимые деформации; при $\tau > \tau'_k$ наступает пластическое течение. В таблице 8 приведены данные, полученные с применением описанных выше математических моделей для растворов индивидуальных полимеров. Из полученных данных также следует, что наиболее точно (достоверность расчета составляет 99,0 – 100,0 %) поведение исследуемых систем отражает реологическая модель Гершеля-Балкли, что свидетельствует о необходимости учета в расчетах показателя предела текучести (Таблица 8).

Таблица 8- Индекс течения (m) индивидуальных растворов биополимеров

Состав композиции	Модель Освальда- де -Вейля		Модель Гершеля – Балкли	
	Индекс течения (m)	Достоверность,%	Индекс течения (m)	Достоверность,%
1	2	3	4	5
Альгинат натрия 7%	0,64	98,6	0,56	100,0
Гиалуронат натрия 2%	0,67	96,7	0,43	100,0
Гиалуронат натрия 2,5%	0,65	95,2	0,39	99,9
Гиалуронат натрия 3,0%	0,68	94,8	0,35	100,0

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5
Пектин №1 7%	0,78	98,3	0,66	100,0
Пектин №2 7%	0,78	98,8	0,69	100,0
Пектин №3	0,76	98,1	0,65	100,0

Составы изучаемых композиций выбирали исходя из предполагаемых для использования концентраций полимеров, например, гиалуронат натрия не может быть применен в концентрации 7,0% и не может сравниваться с альгинатом натрия и пектинами, в такой концентрации.

Показатель (параметр) m (таблица 8) для альгината натрия и всех образцов пектинов выше, чем у растворов гиалуроната натрия. Так для 7,0% раствора альгината натрия индекс течения (по формуле Гершеля – Балкли) равен 0,56, а для 2,0% раствора гиалуроната натрия - 0,43, что, по-видимому, связано со способностью растворов гиалуроната натрия при данных концентрациях образовывать более прочные структуры, о чем свидетельствует анализ полученных данных для растворов ГН. Увеличение концентрации полимера на 0,5% приводит к снижению индекса течения с 0,43 (2,0%) до 0,39 (2,5%). Для растворов 7,0% пектинов индекс течения выше в среднем на 0,1, что может говорить о большей способности композиции к растеканию при сообщении ей нагрузки (например, при прохождении ракля по печатному шаблону), чем у раствора 7,0% АН, реологическое поведение которого выбрано нами в качестве образца для сравнения. Так же полученные данные индексов течения сопоставимы с показателями вязкости для данных растворов (рисунок 12). Из приведенных данных можно сделать еще один важный для создания технологии вывод: добавление к растворам АН ГН снижает индекс течения композиции, что может приводить к затруднению нанесения такой композиции на ТМ методом плоскошаблонной печати, образовать не пропечатанные места на ТМ и самое главное не обеспечивать нужную концентрацию ЛП на ТМ.

Для полного реологического описания индивидуальных растворов изучаемых биополимеров и композиций на их основе нам представлялось необходимым получить так же данные для показателя консистенции, показателя предела текучести, коэффициента чувствительности к сдвигу, используя приведенное ранее уравнение Гершеля – Балкли. В таблице 9 представлены реологические характеристики индивидуальных растворов биополимеров.

Таблица 9 – Реологические характеристики индивидуальных растворов биополимеров

Состав композиции	Коэффициент чувствительности к сдвигу	Показатель консистенции (сП)	Предел текучести, D/cml
1	2	3	4
Альгинат натрия 7%	0,50	53680	-91,2
Гиалуронат натрия 2,5%	0,33	64396	-454,13

Продолжение Таблицы 9

1	2	3	4
Гиалуронат натрия 2%	0,32	31592	-256,68
Гиалуронат натрия 3%	0,35	87885	-497,87
Пектин №1 7%	0,22	24474	-126,43
Пектин №2 7%	0,22	16637	-79,21
Пектин №3 7%	0,24	26310	- 105,44

Из данных, представленных в таблице 9, видно, что композиции на основе ГН в концентрациях 3,0% и 2,5% по сухому веществу обладают достаточно высокими показателями консистенции и пределом текучести, который рассматривается как количественная характеристика прочности контактов в структуре полимерной композиции [104], что так же свидетельствует о создании данными растворами достаточно прочных структур [55,105,106]. Для нас с практической точки зрения это означает, что при подаче на шаблон для печати такая композиция будет проявлять упругие свойства, не растекаясь по площади шаблона, но при этом композиции на основе ГН обладают низким по отношению к альгинату натрия коэффициентом чувствительности к сдвигу (0,35 - 0,32), что можно объяснить содержанием в них большего количества воды, и, следовательно, при сдвиговых деформациях (движение ракля по шаблону – увеличение напряжения сдвига) будет происходить разрушение внутренней структуры (за счет смещения макромолекул) и композиция в процессе нанесения на текстильный материал перейдет в текучее состояние, при этом разрушения внутренней структуры растворов ГН будут выше, чем у АН. Исходя из данных таблицы 9 и рисунка 12 можно сделать вывод, что наиболее подходящей концентрацией индивидуального раствора ГН для получения лечебных ТМ по технологии текстильной печати является концентрация 2,5% по сухому веществу.

Данные, полученные для растворов пектинов, характеризуются низким показателем консистенции (до 30 тыс.) и коэффициентом чувствительности к сдвигу (0,24 -0,22) наряду с высоким индексом течения (0,69-0,65) по сравнению характеристиками растворов 7,0% АН, что приводит к сильному растеканию печатных композиций на основе индивидуальных пектинов по шаблону, приводя к затекам за границы печатной области и пропечатыванию ТМ до изнаночной стороны. Пропечатывание ТМ до изнаночной стороны в нашем случае, является нежелательным ввиду увеличения расхода печатной композиции и возможных потерь ЛП и БАВ, содержащихся в ней. Исходя из этого можно сделать вывод о нецелесообразности применения индивидуальных растворов изучаемых нами видов пектинов в концентрации 7,0 % по сухому веществу для получения лечебных материалов по технологии текстильной печати, т.к. увеличение концентрации полимера в композиции для получения реологических характеристик, сравнимых растворами АН, приведет к большому расходу сырья и может оказаться экономически не выгодным для производства, т.к. пектины имеют более высокую стоимость по сравнению с АН. Однако, что касается свойств печатных композиций, содержащих пектин для увеличения биологической

активности композиции на основе биополимеров, это целесообразно, что будет рассмотрено далее (таблица 10).

Таблица 10 - Реологические характеристики композиций на основе смеси биополимеров

Состав композиции	Коэффициент чувствительности к сдвигу	Показатель консистенции (сП)	Предел текучести, D/cmI
Альгинат натрия 6% гиалуронат натрия 1%	0,44	101256	-204,95
Альгинат натрия 5% Гиалурунат натрия 1%	0,44	98547	-254,92
Альгинат натрия 5% Гиалурунат натрия 2%	0,34	201146	-885,40
Альгиант натрия 4% Гиалурунат натрия 1%	0,53	96345	-190,52
Альгинат натрия 4% Гиалурунат натрия 2%	0,46	143465	-223,64
Альгинат натрия 2,5% Гиалурунат натрия 2,5%	0,45	92473	-170,32

В таблице 10 представлены реологические характеристики композиций, в качестве основного полимера – загустителя для которых выбран АН, а ГН выступает компонентом для усиления биологической активности. Из представленных данных в таблице 10 и на рисунке 12 можно сделать вывод, что введение в композиции на основе АН небольшого количества ГН в концентрации 1,0 – 2,0 % по сухому веществу приводит к изменению реологических свойств смешанной композиции по сравнению с изначальными свойствами состава на основе только АН, взятыми нами, как говорилось ранее, за образец для сравнения. Так добавление 1,0 % ГН к раствору АН в концентрации 5,0 – 6,0% увеличивает показатель консистенции системы в среднем в 1,8 раза, приводя к снижению коэффициента чувствительности к сдвигу до 0,44 по сравнению с 0,50 для индивидуального раствора АН, при этом увеличивается вязкость композиции (рисунок 12). Введение 2,0% ГН в композиции на основе АН с реологической точки зрения нецелесообразно, т.к. приводит к резкому увеличению вязкости (в 3 раза до 61,5 Па·с). По нашему мнению, исходя из проведенных экспериментов, печатные композиции, обладающие такими реологическими характеристиками, являются не пригодными для нанесения на ТМ по

технологии текстильной печати, так как высокая вязкость композиции приводит к невозможности ровного нанесения печатной композиции на ТМ через сетчатый шаблон (проявляется неровнота, образуются непропечатанные участки, малый привес композиции на ТМ). Следовательно, невозможно получить ТМ с необходимым и точным количеством ЛП и БАВ (влияние вязкости композиции на ее привес на ТМ рассмотрено ниже в разделе 3.3.2).

Исходя из полученных нами данных можно сделать вывод, что композиция на основе АН и ГН должна содержать 4,0-5,0 % АН и 1,0 % ГН.

Выше говорилось, что еще одним компонентом, применяемым нами в работе для увеличения биологической активности печатной композиции, является пектин. В таблице 11 показано влияние на реологические характеристики печатных композиций введения нескольких видов пектинов, отличающихся, как отмечалось ранее, сырьем, из которого они выработаны, и степенью метоксилирования (реологические характеристики композиций содержащих в качестве загустителя только АН, с которыми мы сравниваем данные получаемые для композиций состоящих из индивидуальных растворов ГН и пектинов, а так же их смеси, приведены в таблицах 8 и 9).

Таблица 11 - Реологические характеристики композиций на основе смеси биополимеров

Состав композиции	Коэффициент чувствительности к сдвигу	Показатель консистенции (сП)	Предел текучести, D/cml
1	2	3	4
Альгинат натрия 6% Пектин №1 1%	0,43	65050	-119,27
Альгинат натрия 5% Пектин №1 2%	0,40	66627	-88,02
Альгинат натрия 5% Пектин №1 1% Гиалуронат натрия 1%	0,45	156083	-594,42
Гиалуронат натрия 1% Пектин №1 5%	0,27	35794	-144,80
Альгинат натрия 6% Пектин №2 1%	0,44	69399	-81,42
Альгинат натрия 5% Пектин №2 2%	0,40	63762	-90,87
Альгинат натрия 5% Пектин №2 1% Гиалуронат натрия 1%	0,36	167710	-629,91
Гиалуронат натрия 1% Пектин №2 5%	0,26	36993	-168,20

Продолжение Таблицы 11

1	2	3	4
Альгинат натрия 6% Пектин №3 1%	0,40	43573	- 57,21
Альгинат натрия 5% Пектин №3 2%	0,36	35356	- 91,6
Альгинат натрия 5% Пектин №3 1% Гиалуронат натрия 1%	0,50	85973	-121,76
Гиалуронат натрия 1% Пектин №3 5%	0,28	23714	-136,01

Данные, представленные в таблице 11 и на рисунке 12, говорят о том, что добавление 1,0 % пектина (независимо от сырья, из которого он получен) к растворам АН не приводит к значительным реологическим изменениям.

Анализируя данные, представленные в таблице 11, мы пришли к выводу, что ГН в отличие от пектинов является компонентом, активно влияющим на реологические свойства (а, следовательно, в дальнейшем и на печатно-технические) композиций на основе изучаемых биополимеров (АН, ГН). Вероятно [105,106], это связано, с жесткостью макромолекул ГН, которые способны образовывать упорядоченные системы, похожие на системы концентрированных растворов (3,0%), в растворах с подобными по строению биополимерами при небольших концентрациях (1,0%) [105-107]. Такое поведение ГН необходимо учитывать при разработке составов для нанесения на ТМ методом текстильной печати, исходя из чего нами подтвержден сделанный ранее вывод о целесообразности введения ГН в печатную композицию в количестве не более 1,0% по сухому веществу (таблица 10).

Жесткость цепей макромолекул, влияющая на реологические свойства печатных композиций, может так же влиять и на их способность восстанавливать структуру после снятия нагрузки (процессы релаксации занимают более длительное время) при их нанесении на ТМ, в связи с чем нами были изучены тиксотропные свойства изучаемых в данном разделе композиций.

Известно, что для псевдопластичных структурированных дисперсных систем, к которым, как показали эксперименты (рисунок 13), относятся изучаемые нами биополимерные композиции, характерно явление тиксотропии [96,102]. Параметр тиксотропности определяет способность материала восстанавливать свою структуру после снятия нагрузки. Способность печатной композиции к обратимому изменению структуры при механическом воздействии имеет существенное значение для обеспечения равномерности распределения композиции по текстильной основе и полноты перехода композиции из сетчатого шаблона на печатаемый ТМ, в процессе которого при давлении ракля на ТМ происходит деструктурирование и разжижение

загустки и таким образом обеспечивается переход лечебной композиции на текстильный носитель. После прекращения давления происходит полное или частичное восстановление структуры композиции, способствующее сохранению контура отпечатка.

Представляло интерес исследовать тиксотропные свойства композиций на основе биополимеров с использованием метода «петли гистерезиса» (Таблица 12). Площадь «петли» характеризует степень тиксотропности. Для количественной оценки величины тиксотропности нами использовано выражение, представляющее собой отношение эффективных вязкостей при одной скорости деформации, но в двух состояниях – при возрастании и убывании нагрузки [108]:

$$E = \frac{\eta_1}{\eta_2}, \quad (17)$$

где E – коэффициент тиксотропности,

η_1 – вязкость при возрастании нагрузки, Па·с,

η_2 – вязкость при убывании нагрузки, Па·с.

Коэффициент тиксотропности рассчитывался нами при скорости сдвига 5 с^{-1} , который характерен для плоскошаблонной печати [96].

Таблица 12 – Значение коэффициента тиксотропности для композиций на основе биополимеров при скорости сдвига $\dot{\gamma}=5 \text{ с}^{-1}$

Состав композиции 1	Коэффициент тиксотропности 2
Альгинат натрия 7%	1,052
Гиалуронат натрия 2,5%	1,007
Пектин №1 7%	1,004
Пектин №2 7%	1,003
Пектин №3 7%	1,032
Альгинат натрия 6% гиалуронат натрия 1%	1,006
Альгинат натрия 5% Гиалуронат натрия 1%	1,007
Альгинат натрия 4% Гиалуронат натрия 1%	1,024
Альгинат натрия 2,5% Гиалуронат натрия 2,5%	1,007
Альгинат натрия 5% Гиалуронат натрия 1%	1,006
Пектин №1 1% Альгинат натрия 5%	0,986
Пектин №2 1% Гиалуронат натрия 1%	
Альгинат натрия 5% Пектин №3 1%	1,041
Гиалуронат натрия 1% Альгинат 6%	1,053
Пектин № 1 1%	

Продолжение Таблицы 12

1 Альгинат 6% Пектин № 2 1% Альгинат 6% Пектин № 3 1%	2 1,048 1,030
Альгинат 5% Пектин № 1 2% Альгинат 5% Пектин № 2 2%	1,003 1,016
Альгинат 5% Пектин № 3 2% Гиалуронат натрия 1% Пектин №1 5%	1,055 1,021
Гиалуронат натрия 1% Пектин №2 5%	1,052
Гиалуронат натрия 1% Пектин №3 5%	1,033

Значение коэффициента $E > 1$ свидетельствует о наличии тиксотропных свойств у исследуемых нами систем. Данные получены при скоростях сдвига от 1,5 до 25 c^{-1} , что позволило провести эксперимент для всех изучаемых композиций, т.к. их реологические характеристики укладываются в указанные границы скоростей сдвига.

Кривые течения композиций образуют на графиках петли гистерезиса, что соответствует литературным данным, которые позволяют нам отнести эти материалы к тиксотропным [96,102], при этом увеличение скорости сдвига приводит к уменьшению величины тиксотропности.

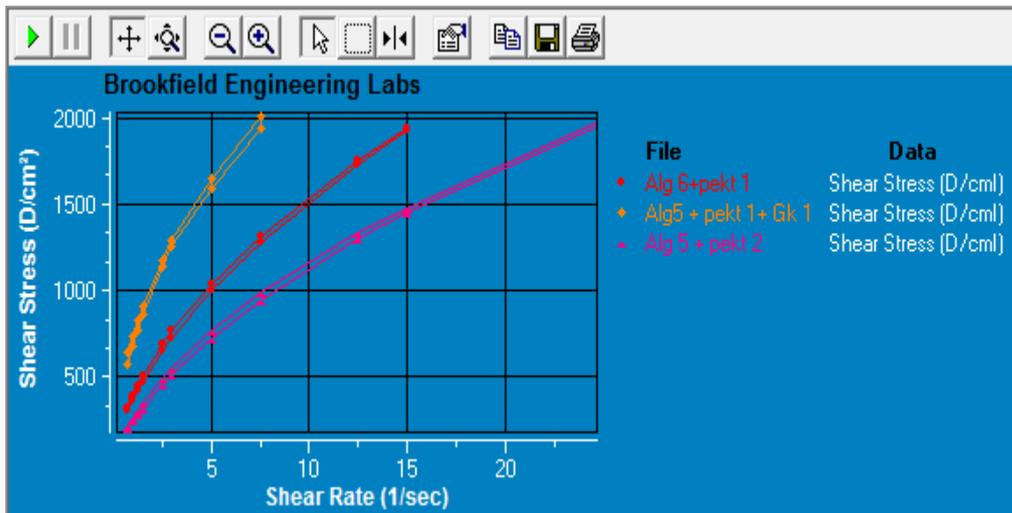


Рисунок 14 - Кривые течения композиций на основе биополимеров

где, Alg 6 и 5 – альгинат натрия в концентрации 6,0% и 5,0% по сухому веществу, Gk 1 – гиалуронат натрия в концентрации 1,0% по сухому веществу, pekt 2 – пектин цитрусовый 2,0% по сухому веществу.

Проведя анализ представленных выше данных о реологических характеристиках изучаемых нами индивидуальных растворов биополимеров и композиций, состоящих из нескольких

биополимеров, можно сделать вывод, что для создания лечебных ТМ по технологии текстильной печати наиболее подходящими (с точки зрения реологических характеристик) являются следующие композиции, представленные в таблице 13.

Таблица 13 – Состав композиций, пригодных для нанесения на ТМ методом плоскошаблонной печати

Состав композиции		Пригодность для использования в качестве печатной композиции, наносимой на ТМ
1	2	3
1	Альгинат натрия 7%	+
2	Гиалуронат натрия 2,5%	+
3	Альгинат натрия 5%	+
4	Гиалуронат натрия 1%	+
	Альгинат натрия 2,5%	
	Гиалуронат натрия 2,5%	
5	Альгинат натрия 4%	±
6	Гиалуронат натрия 1%	±
	Альгинат натрия 5%	
	Гиалуронат натрия 1%	
	Пектин №1 1%	
7	Альгинат натрия 5% Пектин №3 1%	±
	Гиалуронат натрия 1%	
8	Альгинат натрия 6% Пектин №1 1%	+
9	Альгинат натрия 6% Пектин №2 1%	+
10	Альгинат натрия 6% Пектин №3 1%	+

Необходимо уточнить, что композиции, отмеченные нами значком «±», не удовлетворяют нас по показателю вязкости, но при этом обладают плотной консистенцией, как в случае с композициями № 6,7 (таблица 13), состоящими из трех биополимеров, поэтому они представляются интересными для изучения их печатно - технических свойств.

3.3.2 Изучение влияния введения лекарственных препаратов и времени хранения в условиях цеха, на реологические свойства исследуемых биополимерных композиций

В данной работе предполагается разработать лечебные депо-материалы с повышенной биологической активностью как на текстильной основе, так и в гидрогелевом исполнении для применения в различных областях медицины. Технология получения лечебных материалов на текстильной и гидрогелевой основе включает в себя следующие стадии: приготовление загущающей композиции на основе биополимеров (процесс набухания полимеров происходит в

течение 10-12 часов), введение ЛП в композицию (выстаивание композиции с введенными ЛП 2-4 часа), нанесение печатной композиции с ЛП на ТМ методом плоскошаблонной печати или упаковка в шприцы (в случае лечебных материалов для урологии), сушка напечатанных ТМ, упаковка, стерилизация. Следует отметить, что в производственных условиях с момента приготовления полимерной композиции до нанесения на ТМ, упаковки и стерилизации может пройти длительное время, поэтому нам при разработке технологии получения лечебных материалов на основе композиции содержащей несколько полимеров необходимо было определить влияние вводимых ЛП на реологические свойства изучаемых композиций, а так же их устойчивость при хранении во времени в условиях цеха. Все это требуется для разработки технических условий и технологических регламентов на выпуск продукции.

Введение лекарственных препаратов в полимерные композиции может изменять их вязкость как увеличивая, так и уменьшая ее за счет различных факторов: зарядов полимеров и лекарственных препаратов (в случае водорастворимых), химического или физического взаимодействия ЛП и полимеров и т.д. Как известно, лекарственные препараты могут быть хорошо растворимые в воде, плохо растворимые и нерастворимые [63]. В случае водорастворимых ЛП взаимодействие может происходить как за счет химических связей, так и в результате более слабых физических взаимодействий, изменяя число контактов в образующейся структурной сетке полимера. Наибольшее число лекарственных препаратов, в т.ч. рекомендованных врачами нам для нанесения на ТМ, относятся к мало- или нерастворимым.

В случае нерастворимых ЛП, играющих роль наполнителя, (в данном случае могут рассматриваться как дисперсные или пигментные красители при колорировании текстильных материалов), может происходить ограничение молекулярной подвижности полимерной цепи: частицы могут играть роль барьеров, препятствующих реализации всех конформационных состояний, которые влияют на энтропию системы [96]. Принципиальной особенностью таких систем является возникновение микрогетерогенной структуры, так как вблизи частиц ЛП образуется поверхностный слой с различной плотностью упаковки макромолекул полимера. С увеличением концентрации ЛП плотность упаковки макромолекул уменьшается, а роль поверхностных слоев увеличивается. Толщина слоя уменьшается с ростом температуры и напряжения сдвига, что объясняется различной подвижностью цепей макромолекул на разном удалении от поверхности раздела. Таким образом, природа и концентрация ЛП могут существенно влиять на вязкость полимерных композиций.

В работах [94,109] нами было изучено влияние введения различных ЛП на реологические характеристики печатных композиций на основе АН (рисунок 15).

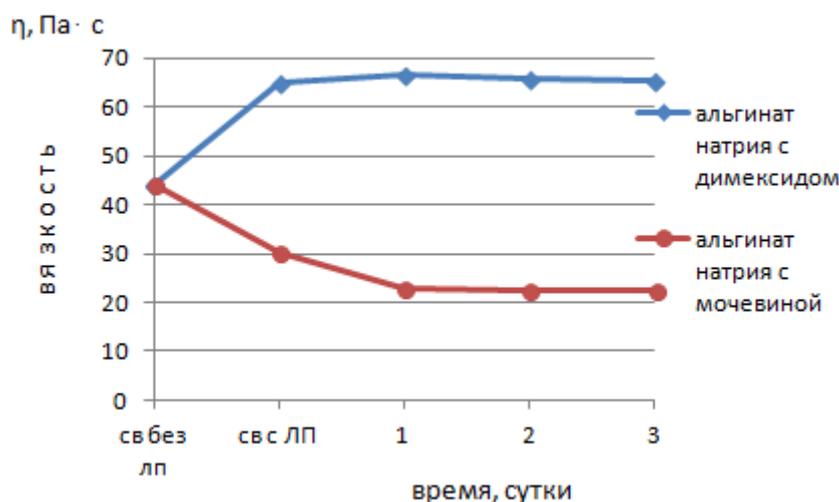


Рисунок 15 - Кинетические кривые изменения эффективной вязкости композиций на основе биополимеров при введении ЛП (мочевины и димексида).

В отделочном производстве текстильной промышленности при печати и крашении хлопчатобумажных тканей широко используют такие свойства мочевины как способность повышать растворимость красителей (например, активных), влиять на вязкость загустителей и т.д., что связано с ее гидротропными свойствами [43,111,112]. Такие же свойства мочевины (ее применение в композиции рекомендовано врачами) проявляются в нашем случае, однако отметим, что влияние мочевины на вязкость композиций на основе биополимеров изучалось нами в связи с тем, что в медицинской практике мочевина используется в качестве противоотечного препарата, что так же связано с ее гидротропностью. Загущающее влияние димексида (диметилсульфоксида) на вязкостные свойства полимерных композиций так же хорошо известны [110], в текстильной и кожевенной промышленности он применяется в качестве интенсификатора процессов отделки и крашения за счет своей способности проникать через тканевые барьеры [43,63], включая кожу. В медицинской практике пенетрирующая способность и противовоспалительное действие димексида применяется при лечении воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (в ревматологии и ряде других областей медицины).

Различное влияние введения ЛП на вязкость биополимерных композиций хорошо видно на примере димексида и мочевины (рисунок 15). Из представленных данных наглядно видно, что природа ЛП может оказывать существенное влияние на вязкость полимерной композиции. При введении гидротропного препарата - мочевины наблюдается резкое снижение вязкости (хорошо известный в технологии печати факт) почти в 2 раза, а при введении димексида увеличивается на 30%, и далее композиции остаются стабильными во времени [110,113].

В данном разделе работы изучалось влияние введения ЛП в разрабатываемые в данной работе биополимерные композиции на основе АН, ГН и пектинов.

Одним из важных моментов при разработке новых полимерных композиций является их устойчивость при хранении, что важно как на стадии их приготовления, так и в процессе реализации готовой продукции (особенно в случае гидрогелевых материалов).

На рисунке 16 представлена зависимость эффективной вязкости композиций на основе растворов индивидуальных полимеров от введения в них ЛП и времени хранения (в данном случае использован ЛП диоксидин, обладающий антибактериальным действием и рекомендуемый для введения в композиции врачами, исходя из его широкого спектра действия и применения в лечебной практике для различных областей медицины [63]).

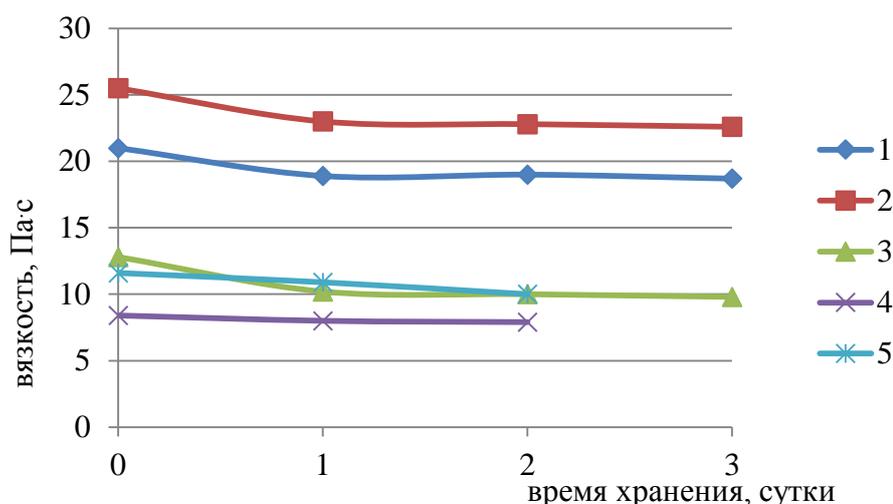


Рисунок 16 – Изменение эффективной вязкости композиций на основе биополимеров при введении ЛП (диоксидин) во времени.

1 – Альгинат натрия 7,0% с ЛП диоксидин 0,9%; 2 – Гиалуронат натрия 2,5% с ЛП диоксидин 0,9%; 3 – Пектин №3 7,0% с ЛП диоксидин 0,9%; 4 – Пектин №2 7,0% с ЛП диоксидин 0,9%; 5 – Пектин №1 7,0% с ЛП диоксидин 0,9%.

На рисунках 15 - 16 представлена зависимость вязкости изучаемых полимерных композиций от времени их хранения при комнатной температуре ($t=25^{\circ}\text{C}$). Как видно из представленных данных, все полимерные композиции после введения изученных ЛП устойчивы в течение интересующего нас интервала времени, т. е. 2 - 3 суток. Это время продиктовано технологическим процессом производства полимерных композиций (выстаивание в течение 12 ч для набухания полимера), и дальнейшего процесса их переработки – печать ТМ методом шаблонной печати с различными ЛП, либо расфасовка и упаковка гидрогелевых изделий. Природные полимеры, в т.ч. полисахариды имеют различную начальную обсемененность микроорганизмами, которая увеличивается процессе приготовления и хранения загущающей композиции в условиях цеха. Из рисунка 16 видно, что для композиций на основе пектина №1 и №2 данные о времени хранения указаны до двух суток. Это связано с тем, что композиции на основе индивидуальных растворов этих пектинов более подвержены воздействию

микроорганизмов (по сравнению с пектином №3, это может быть обусловлено различием в способах их получения). К третьим суткам наблюдается процесс образования плесени, в результате чего «загустка» становится непригодной для применения. Хранение приготовленных композиций без операции стерилизации, как показано в работе [33], при комнатной температуре дольше трех суток не целесообразно в связи с началом процесса микробиологического разложения полимеров (АН, ГН, пектины) входящих в композицию и деполимеризации системы. Еще раз остановимся на факте выбора пектинов для введения в печатные композиции. Пектин – абсорбент, способствующий очищению ран, в т.ч. с большой обсемененностью [62]. Кроме того, известно [33], что ряд пектинов обладает устойчивостью к воздействию микроорганизмов, что может способствовать увеличению срока годности создаваемых лечебных материалов и сроки их выдерживания от момента создания (приготовление печатной композиции) до операции стерилизации. Используемые нами в работе пектины не показали таких свойств, очевидно, при продолжении работ по данной тематике следует рассмотреть целесообразность введения пектинов из других источников сырья (лопух, свекла и т.д.), что вероятно, позволит получить желаемый результат – увеличение времени хранения печатной композиции в условиях цеха до стерилизации.

Из этого следует практический вывод, что в производственных условиях, приготовленная композиция перед употреблением (перед печатью) может выдерживается в течение 12 часов. Это время может быть увеличено в случае производственной необходимости, до двух суток, но не более трех, что необходимо учитывать при разработке нормативных документов для выпуска готовой продукции.

Таким образом, подводя итог изучению реологических характеристик растворов рассматриваемых биополимеров, мы пришли к выводу, что выбранные нами для работы биополимеры и смеси на их основе (при соблюдении соотношения компонентов в смеси) по показателю «реологические свойства» можно использовать для получения лечебных перевязочных материалов.

3.3.3 Изучение печатно-технических характеристик композиций на основе биополимеров при нанесении на текстильный материал методом плоскошаблонной печати

Разработка новых видов РП на текстильной основе, получаемых по технологии печати через сетчатый шаблон, предполагает проведение серии экспериментов по исследованию как реологических, так и печатно-технических свойств композиций на основе изучаемых биополимеров. Реологические свойства изучаемых в работе композиций на основе биополимеров подробно были рассмотрены нами в предыдущем разделе. Как говорилось ранее, к печатно – техническим характеристикам относятся ровнота нанесения печатной композиции на ТМ, привес

биополимерной композиции на ТМ (особенно важно при производстве РП с ЛП и БАВ для обеспечения необходимой концентрации на ТМ).

Ровнота нанесения полимерной композиции на ТМ оценивалась нами визуально на примере введенного ЛП диоксидина (по аналогии с красителем). ЛП диоксидин имеет желтый цвет и при растворении окрашивает полимерную композицию, в которую он введен. Спектрофотометрическим методом в видимой области спектра поглощения возможно определение его концентрации. Из ТМ с этим ЛП вырезали 10 образцов (с шагом 1 см) и для каждого определяли концентрацию нанесенного ЛП диоксидина. В «классическом» способе анализа [75] ровнота окраски характеризуется интервалом цветовых различий. В данном случае мы измеряли различие в концентрации ЛП, нанесенного на ТМ через сетчатый шаблон. Если у образцов расхождение по концентрации ЛП для 10 точек не превышает 5,0%, это свидетельствует о равномерном нанесении ЛП, 5,0-10,0% разницы в оценке концентрации свидетельствует о недостаточной равномерности нанесения ЛП, более 10% в различии содержания ЛП по площади одного образца говорит о неравномерном нанесении печатной композиции через шаблон, в связи с чем получение точной дозы ЛП пациентом будет невозможно.

Данные по изучению ровноты нанесения полимерной композиции на ТМ представлены в таблице 14.

Таблица 14 – оценка качества нанесения печатной композиции на ТМ по технологии печати через сетчатый шаблон (6 проходов ракли*)

	Состав композиции	Обеспечение ровного нанесения на ТМ
1	Альгинат натрия 7%	+
2	Гиалуронат натрия 2,5%	+
3	Альгинат натрия 5% Гиалуронат натрия 1%	+
4	Альгинат натрия 2,5% Гиалуронат натрия 2,5%	±
5	Альгинат натрия 4% Гиалуронат натрия 1%	+
6	Альгинат натрия 5% Гиалуронат натрия 1% Пектин №1 1%	-
7	Альгинат натрия 5% Пектин №3 1% Гиалуронат натрия 1%	-
8	Альгинат натрия 6% Пектин №1 1%	+
9	Альгинат натрия 6% Пектин №2 1%	+
10	Альгинат натрия 6% Пектин №3 1%	+

* В работе было рассмотрено количество проходов ракли от 4 до 8; 6 проходов выбрано нами как оптимальное (зависит от требуемого привеса и концентрации ЛП во внешней среде).

Как видно из данных, представленных в таблице 14, композиции № 6 и №7 не удовлетворяют по качеству нанесения на ТМ. Данные композиции за счет своей высокой вязкости и показателя консистенции обладают прочной внутренней структурой, препятствующей равномерному нанесению через сетчатый шаблон. При печати на ТМ образуются незапечатанные места, видимые невооруженным глазом, прохождение ракли по шаблону затруднено, вследствие чего нет возможности обеспечить нанесение точной дозы ЛП, что является недопустимым.

Еще одним критерием оценки технологических параметров получаемого лечебного ТМ является определение привеса печатной композиции на ТМ после нанесения и сушки (количество проходов ракли равно 6). Данный показатель, характеризующий количество полимерной композиции, нанесенное на единицу площади ТМ, соответственно определяет концентрацию на нем ЛП.

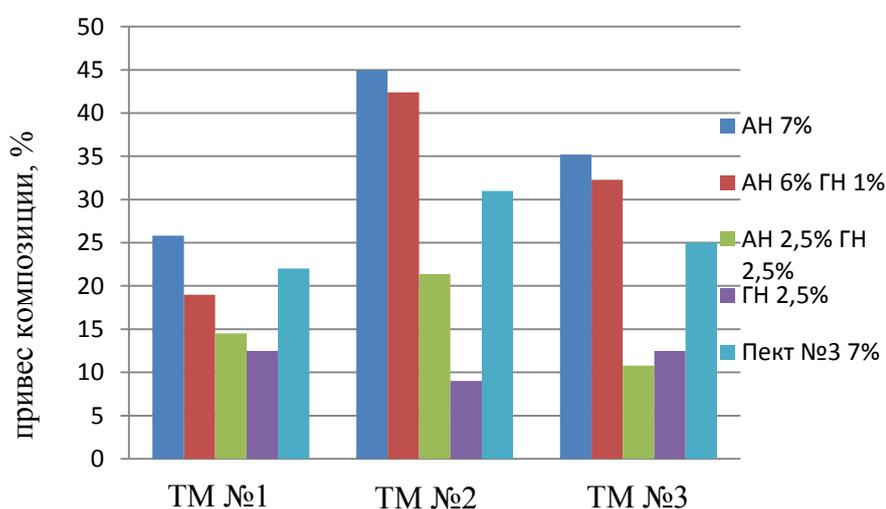


Рисунок 17 - Привес полимерной композиции на ТМ в зависимости от состава композиции

Где, АН – альгината натрия, ГН – гиалуронат натрия, Пект№3 – пектин цитрусовый (степень метоксилирования 62-66%).

Как следует из рисунка 17, наибольший привес на всех ТМ наблюдается в случае использования печатной композиции на основе АН. Введение ГН несколько снижает привес, однако при ее концентрации 1,0% по сухому веществу снижение не существенно. Дальнейшее увеличение ГН до 2,5% снижает привес значительно, что объясняется вязкостными и структурными свойствами композиций на основе ГН (рисунок 12, таблицы 9,10). Привес композиций на основе пектина в сравимой с АН концентрации 7,0% незначительно меньше. Из данных представленных на рисунке 17 так же видно, что разница в привесе на ТМ №1 (трикотажное полотно ПФ-2) и нетканых полотнах №2 и №3 обуславливается его более плотной по сравнению с неткаными материалами структурой, объемная структура которых позволяет удерживать большее количество печатной композиции, а так же наличием в трикотажном полотне гидрофобных ПЭ нитей. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что на привес

композиции полимерной композиции на ТМ при печати влияют основные два ее компонента – АН и ГН. От их соотношения зависит количество полимерной композиции наносимой на ТМ и, следовательно, количество ЛП в создаваемом депо-материале. Меняя соотношение указанных полимеров, а так же текстильный носитель, можно влиять на содержание ЛП и тем самым способствовать созданию материалов с заранее заданными свойствами.

На рисунке 18 в качестве примера, представлены данные о влиянии состава печатной композиции, содержащей пектины трех видов, использованные в работе, на привес полимерной композиции.

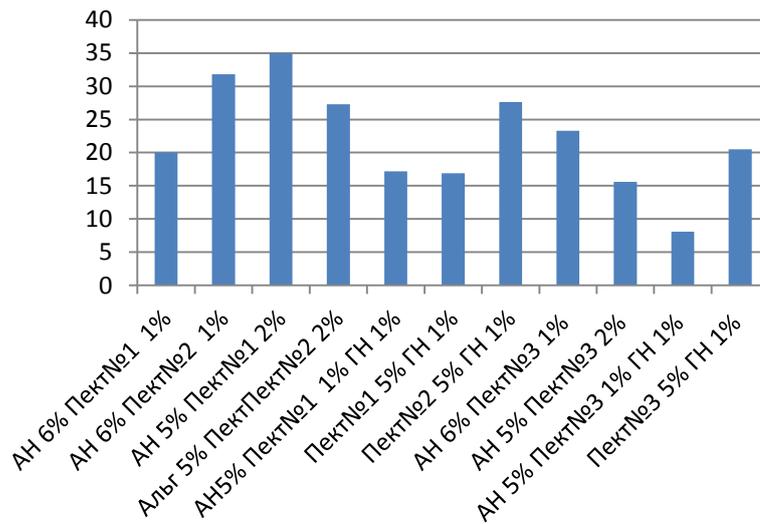


Рисунок 18 – Привес печатной композиции на ТМ №2 в зависимости от ее состава

Где, АН – альгиант натрия, ГН – гиалуронат натрия, Пект№1 – пектин яблочный (степень метоксилирования 65-69%), Пект№2 – пектин яблочный (степень метоксилирования 69-73%), Пект№3 – пектин цитрусовый (степень метоксилирования 62-66%).

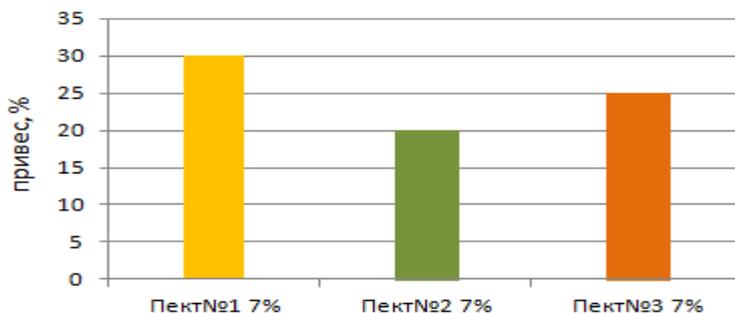


Рисунок 18а - Привес полимерной композиции на основе пектина (из различных источников сырья) на ТМ №2

Где, Пект№1 – пектин яблочный (степень метоксилирования 65-69%), Пект№2 – пектин яблочный (степень метоксилирования 69-73%), Пект№3 – пектин цитрусовый (степень метоксилирования 62-66%).

Единственным компонентом, который меняется в изучаемых композициях (рисунок 18), является пектин (в работе использованы пектины, полученные из разного сырья). Однако, данные рисунка 18а показывают, что использование различных видов пектинов (яблочный, цитрусовый), со степенью метоксилирования в пределах 65-73% не показывает существенного влияния на их привес на ТМ; привес композиций на основе пектинов находится в пределах 10%.

Обсуждая проблему создания материалов для комбустиологии с повышенной атравматичностью, нами как об одном из рассматриваемых вариантов говорилось о применении атравматичной ПЭ сетки на поверхности ТМ. Сетка «приклеивается» к поверхности ТМ за счет нанесения печатной композиции; эта композиция, проникая сквозь сетку, «связывает» (соединяет) ее с текстильной основой в результате чего получается композиционный материал. Учитывая гидрофобную природу ПЭ нитей, из которых произведена сетка, нами было изучено влияние, которое она оказывает на привес композиции на ТМ (в качестве примера приведены данные для ТМ №2). Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Влияние атравматичной ПЭ сетки на привес композиции на ТМ

Состав печатной композиции / ТМ	Привес полимерной композиции, %	
	Без сетки	С сеткой
АН 7% ТМ №2	45,0	22,5
АН 6% ГН 1% ТМ №2	42,4	22,8
АН 2,5% ГН 2,5 ТМ №2	21,4	8,8
ГН 2,5% ТМ №2	-	-
Пектин №3 7% ТМ №2	31,0	22,0

* для образцов, напечатанных композицией на основе ГН 2,5%, данные отсутствуют ввиду того, что ГН не обладает способностью «запечатывать» сетку к ТМ.

Как видно из таблицы 15, использование ПЭ сетки на поверхности ТМ снижает привес композиции. Очевидно, такая сетка из синтетических нитей является барьером, который препятствует проникновению композиции на гидрофобный ТМ. Для ТМ №1 и №3 нами получены сопоставимые результаты по влиянию ПЭ сетки на привес композиции. Целью применения нами сетки являлось увеличение атравматичных свойств у создаваемых материалов, и поэтому в ряде случаев при создании композиционных материалов, вероятно, снижением привеса полимерной композиции возможно пренебречь или увеличивать терапевтический эффект за счет введения большего количества ЛП.

Атравматичные свойства создаваемых лечебных композиционных текстильных материалов более подробно рассмотрены нами в следующем разделе.

3.4 Изучение влияние состава полимерной композиции и наличия поверхности из ПЭ сетки на атравматические свойства лечебных композиционных текстильных материалов

В пункте 3.1.1 мы рассматривали принципиальную возможность использования двух способов снижения атравматичности РП на текстильной основе: путем нанесения полимерной композиции и путем создания дополнительного слоя из ПЭ сетки, снижающей адгезию РП к ране с целью уменьшения травмирования поврежденных тканей при перевязке. Изучение атравматических свойств для получения более точных результатов проводилось с использованием биологической жидкости (кровь) по методике испытаний п.6.3.6. ГОСТ Р 53498-2009 (методика 2.2.9). Раневые покрытия и материалы для перевязки со степенью адгезии к ране ниже 60% принято считать обладающими атравматичными свойствами [12,17,78].

Из данных, представленных далее на рисунках 19 – 21, можно сделать вывод, что на артавматичные свойства РП можно влиять не только созданием дополнительного слоя из ПЭ сетки или нанесением при печати полимерной композиции с ЛП (загустки), но и путем изменения состава полимерной композиции.

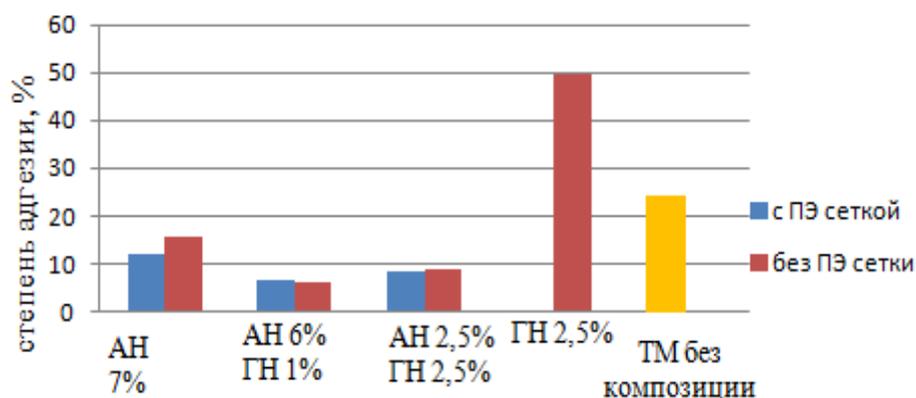


Рисунок 19 - степень адгезии ТМ №1 (ПФ – 2 трикотажное полотно ПЭ нить 35%, ХВ пряжа 65%) с полимерной композицией к модели раневой поверхности

Где, АН – альгинат натрия, ГН – гиалуронат натрия.

Степень адгезии к модели раневой поверхности для ТМ №1 (трикотажное полотно ПФ-2) без нанесения печатной полимерной композиции 24,2% (таблица 7), что обусловлено, по-видимому, наличием ПЭ нитей в составе, а так же трикотажной структурой, которая за счет своей гладкой поверхности и наличию поверхностного застила из ПЭ нитей, придает ТМ №1 атравматичные свойства. Так же из данных, представленные на рисунке 19, видно, что снижения степени атравматичности для ТМ №1 можно добиться путем нанесения печатной композиции на основе АН 7,0% , АН 6,0% - ГН 1,0% и АН 2,5% - ГН 2,5%, при этом получаемые результаты по атравматичности ТМ не зависят от наличия дополнительного слоя из ПЭ сетки. По нашему

мнению, ТМ №1 особенно подходит для получения на его основе косметических аппликаций и материалов, применяемых в онкологической практике, в т.ч. при терапии заболеваний ротоглотки, т.к. данный ТМ, как говорилось ранее (раздел 3.2.1) за счет своего состава не размокает во влажной среде и имеет высокую атравматичность. Влияние на этот показатель композиции на основе ГН 2,5% будет рассмотрено далее (рисунок 20).

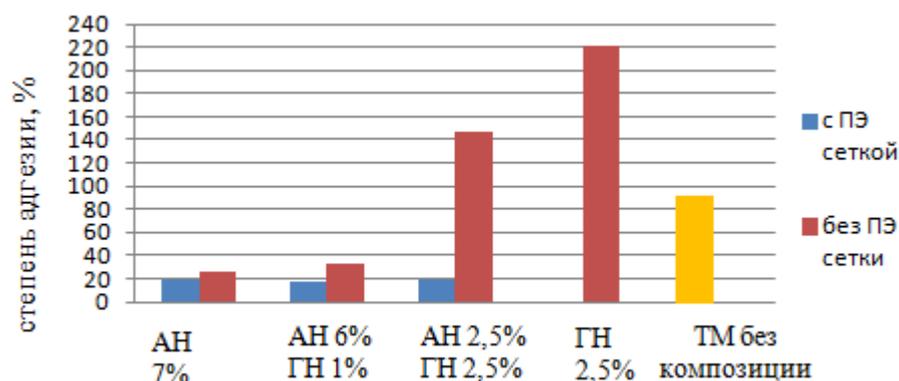


Рисунок 20 – степень адгезии ТМ №2 (нетканое полотно из вискозного волокна 100%) с полимерной композицией к модели раневой поверхности

Где, АН – альгинат натрия, ГН – гиалуронат натрия.

В случае ТМ №2 (нетканое полотно из вискозного волокна 100,0%) со степенью адгезии к модели раны 92,0% (таблица 7), нанесение полимерной композиции содержащей АН в концентрации 6,0-7,0% и не более 1% ГН позволяет получать атравматичные материалы со степенью адгезии к модели раны в пределах 20,0 – 33,0% (рисунок 20), при увеличении концентрации ГН в печатной композиции до 2,5% целесообразно использовать дополнительный слой из ПЭ сетки, что позволяет получить степень адгезии ТМ в пределах 20%.

На атравматичные свойства ТМ оказывает влияние не только состав материала и полимерной композиции, нанесенной на поверхность, но и структура ТМ. Это хорошо видно при сравнении данных по атравматичным свойствам для ТМ №1 и ТМ №2 (рисунок 19-20).

В разделе 3.1.1, таблица 7, говорилось о наличии у ТМ №3 (нетканое полотно из вискозных волокон 100,0%) «трикотажной поверхности», которая так же оказывает влияние на степень атравматичности самого ТМ и перевязочных средств, получаемых на его основе. Так степень адгезии к модели раны ТМ №3 без нанесенной печатной композиции для трикотажной стороны 80%, а для ворсового слоя - 87,0% (рисунок 21).

Влияние нанесения печатной композиции с различным составом и наличием дополнительного слоя из ПЭ сетки на атравматичность создаваемых материалов изучалось нами для каждой из сторон данного ТМ (рисунок 21).

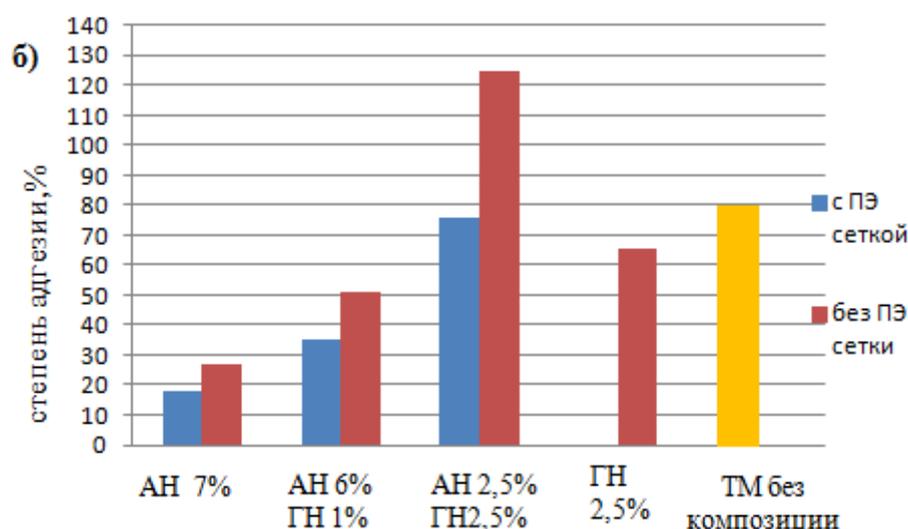
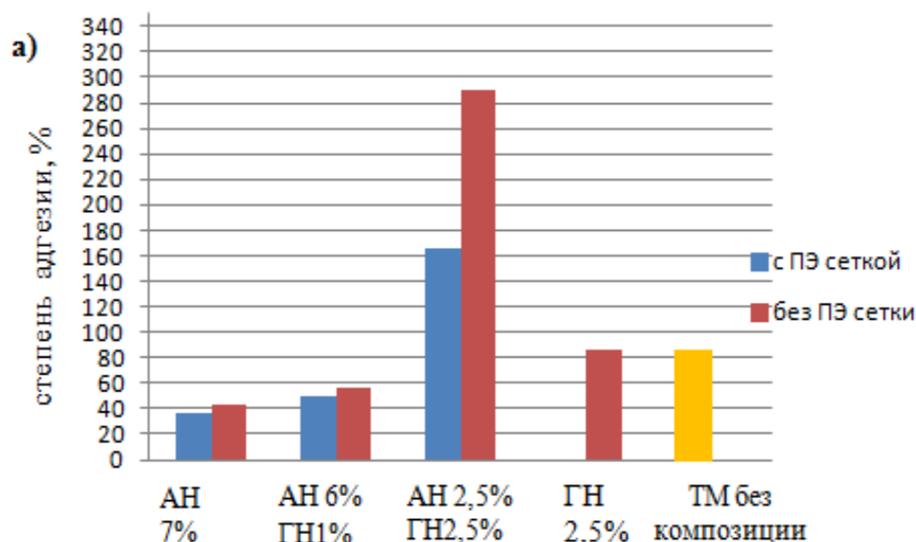


Рисунок 21 – Степень адгезии ТМ №3 с полимерной композицией к модели раневой поверхности - а) печать по ворсовой поверхности; б) печать по трикотажной поверхности

Где, АН – альгинат натрия, ГН – гиалуронат натрия.

Как видно из рисунка 21, степень адгезии увеличивается с увеличением концентрации ГН в композиции, при этом для образцов, напечатанных по «трикотажной» стороне, этот показатель все же ниже (рисунок 21 б), исходя из чего можно сделать вывод о том, что с технологической и потребительской (лечебной) точки зрения оптимальной можно считать печать по трикотажной стороне полотна.

Отметим, что, как показывают данные, представленные на рисунках 19-21, не на всех ТМ представилось возможным получить данные о влиянии ПЭ сетки на атравматичные свойства этих ТМ, напечатанных композицией на основе ГН 2,5%. Это связано с тем, что консистенция получаемой композиции на основе ГН 2,5% достаточно плотная и структурированная. При нанесении на ТМ с ПЭ сеткой через сетчатый шаблон такая композиция не проникает через ПЭ

сетку на ТМ в достаточном количестве для «приклеивания» ее к ТМ, при этом степень адгезии к раневой модели для образцов, напечатанных ГН 2,5%, высокая (от 60,0%), что не позволяет получать лечебное РП с атравматичными свойствами. Исходя из этих данных нами был сделан вывод о невозможности применения печатных композиций на основе индивидуального раствора ГН. Анализируя полученные данные о реологических характеристиках и влиянии ГН на степень адгезии, следует рекомендовать ее добавление в композиции на основе АН для повышения биологической активности получаемых лечебных РП с учетом ее терапевтических свойств [50, 57, 58].

Резюмируя вышесказанное, мы пришли к выводу, что нанесение полимерной композиции на ТМ №1, содержащей АН 7,0%, АН 6,0% - ГН 1%, АН 2,5% - ГН 2,5% увеличивает атравматические свойства ТМ и не требует создания на поверхности лечебного РП дополнительного слоя из ПЭ сетки. При нанесении полимерных композиций АН 7,0% и АН 6,0% - ГН 1,0% на ТМ №2 создание дополнительного слоя из ПЭ сетки так же не требуется, получаемые материалы обладают достаточными атравматическими свойствами, создание дополнительного слоя из ПЭ сетки необходимо при использовании композиции АН 2,5% - ГН 2,5%, так как позволяет снизить степень адгезии к ране и при этом получить лечебный материал с большим содержанием ГН, что может быть необходимо при закрытии послеоперационных швов в стадии заживления для ускорения эпителизации.

Для ТМ №3 предложено использовать для нанесения полимерной композиции сторону с трикотажным застилом. При нанесении композиции с АН 7,0% использование ПЭ сетки на поверхности не требуется, для нанесения композиции, содержащей АН 6,0% - ГН 1,0% необходимо создание слоя из ПЭ сетки для улучшения атравматических свойств. Создание лечебных перевязочных материалов на ТМ №3 с использованием печатной композиции, содержащей АН 2,5% - ГН 2, 5% не рекомендуется ввиду низких показателей атравматичности даже при наличии слоя из ПЭ сетки.

3.5 Использование печатной композиции для направленной доставки ЛП к очагу поражения у урологических больных

Как многократно указывалось выше, разрабатываемая нами технология получения медицинских изделий для подведения ЛП непосредственно к очагу поражения основывается на технологии текстильной печати, при которой биополимерная композиция высокой вязкости с ЛП (по аналогии с печатной краской с дисперсными и пигментными красителями, т.к. ЛП в основном являются малорастворимыми соединениями) наносится через шаблон на текстильный материал.

Нами предложено, основываясь на работах [3, 5], использовать разрабатываемую печатную композицию с ГН и ЛП отдельно, самостоятельно (без ТМ), вводя ее в полости организма, если там располагается очаг поражения. В этом случае полимерная лечебная композиция используется по двойному назначению: для нанесения через сетчатый шаблон на текстильную основу при получении лечебных аппликаций и самостоятельно в виде гидрогеля для доставки ЛП к очагу поражения [5]. Печатная композиция с ЛП и БАВ в данном случае, минуя стадию нанесения на ТМ, упаковывается в тубы или специальные пакеты для последующей стерилизации лечебного материала. Таким образом получается лечебный материал на гидрогелевой основе, удобный для введения в полости и глубокие раны, куда лечебный материал на текстильной основе не может быть подведен и оказать лечебного действия (рисунок 22).

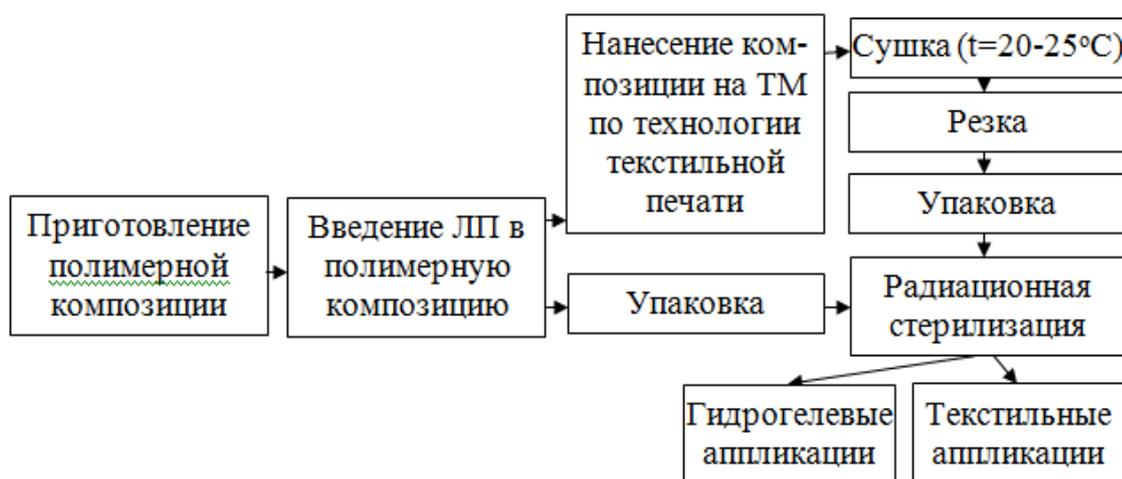


Рисунок 22 – Схема технологии получения лечебных депо-материалов на текстильной и гидргелевой основе с ЛП

Подобный подход был использован в работе [5], однако существенным отличием в нашем случае является использование в качестве загустителя гиалуроната натрия или его смеси с другими биополимерами. Это определяет область применения создаваемой композиции - урология, которая выставляет особые требования к ее составу и реологическим свойствам. Необходимость разработки отечественного депо-материала для лечения урологических больных связана так же с очень большим количеством таких заболеваний как циститы (хронический, бактериальный, лучевой и т.д.). Ежегодно диагноз «цистит» ставят 15–20 тыс. из 1 млн человек, а 10% больных страдают рецидивирующим циститом [6,114], который подразумевает 2 обострения цистита в течение 6 месяцев или 3 обострения в течение года.

Целесообразность и высокая эффективность применения ГК и ее солей в урологии связана с тем, что она входит в состав глюкозамингликанового слоя, который располагается в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря [114-116]. Этот слой является защитным (от раздражающего токсического действия мочи), и снижение в нем концентрации ГК при

патологических процессах приводит к его разрушению, замедлению регенерации (восстановления) эпителия и, соответственно, процесса выздоровления урологических больных. Именно поэтому для восстановления защитного слоя мочевого пузыря используют препараты на основе ГК, которые помимо иммуномодулирующих и антиоксидантных свойств обеспечивают защитное действие по отношению к тканям внутренней поверхности мочевого пузыря.

Как показал практический опыт применения ГК в лечении циститов, лечебные материалы на основе гиалуроновой кислоты, вводимые в мочевой пузырь с помощью катетера, достаточно быстро (по физиологическим причинам) выводятся организмом, т.е. времени, которое ГК контактирует со стенками уротелия (несмотря на ее сродство к тканям стенки пузыря), недостаточно для оказания лечебного эффекта в полной мере. Происходит это в первую очередь за счет высокой растворимости ГК физиологическими жидкостями, что увеличивает необходимость проведения повторных процедур для достижения терапевтического эффекта. Отметим, что используемые в настоящее время для данной процедуры лечебные материалы выпускаются зарубежной фармацевтикой, они имеют высокую стоимость (например, препараты «Cystistat» и «Gepan-instill» — от 140 до 200 Евро за 1 флакон, отечественный аналог УРО – ГИАЛ (от компании ООО «СЛС»), так же на основе гиалуроната натрия, стоит около 3000 рублей за один флакон) [116]. Проведение процедуры инстиляции возможно только специализированным медицинским персоналом. Так же следует учитывать дискомфорт, испытываемый пациентами во время данной процедуры, и особенно в случае частого ее проведения. Подобное лечение снижает качество жизни больных и связано большими финансовыми затратами.

Нами в рамках данной работы предпринята попытка разработать такой лечебный состав для введения в мочевой пузырь при терапии циститов, который при сохранении лечебного действия ГК позволил бы увеличить время ее непосредственного контакта с поврежденными стенками уротелия, чтобы продлить лечебный эффект и снизить количество введений, а так же рассмотрены варианты введения в эту композицию лекарственных субстанций с целью получения дополнительного пролонгированного лечебного эффекта.

Необходимо отметить, что разрабатывая состав композиции для введения в мочевой пузырь при терапии циститов необходимо учитывать специфические требования к реологическим показателям создаваемого материала.

Суммируя вышесказанное, при совместной работе с врачами был сформулирован ряд требований, которыми должен обладать лечебный гидрогелевый депо-материал, применяемый в урологии. Во многом эти требования совпадают с требованиями к полимерам - загустителям, применяемым при получении лечебных материалов на текстильной основе (см. лит. обзор), однако имеют специфические особенности, связанные с областью применения. Выделим самые основные:

- гидрогелевый лечебный депо-материал должен оказывать длительный терапевтический эффект (восстановление и защиты поврежденного уротелия), находясь в реактивной среде мочевого пузыря;

- должен легко вводиться через катетер, не вызвать болевых ощущений, при выведении из организма естественным путем не вызвать затруднение мочеиспускания, т.е. быть низковязким.

Как было обосновано выше, основным компонентом состава лечебной гидрогелевой композиции для лечения урологических заболеваний нами, основываясь на практических и литературных данных, выбрана ГК, в форме натриевой соли (гиалуронат натрия). Однако, как следует из литературных данных, [114, 50] ГК имеет высокую растворимость в водных средах. В этом случае трудно ожидать длительной устойчивой связи полимера со стенками мочевого пузыря. Кроме того, ГК не обладает гемостатическими свойствами, необходимыми в большом числе случаев для лечения гематурии (кровоточивости), сопровождающей циститы (в том числе лучевые). Поэтому нам необходимо было разработать композицию с комплексом свойств, позволяющих эффективно решать указанные проблемы. С целью увеличения пролонгации действия гиалуроновой кислоты нами изучена возможность введения (инстилляции) в мочевой пузырь композиции на основе двух полимеров - альгината натрия и гиалуроната натрия. Выбор альгината натрия как второго компонента гидрогелевого материала обуславливается не только его биологической активностью, гемостатическими и лечебными свойствами, но и его хорошими пленкообразующими свойствами.

3.5.1 Изучение реологических свойств биополимерных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия в разбавленных растворах¹¹

В разделе 3.3.1 и 3.3.2 нами были изучены реологические характеристики композиций на основе АН и ГН в различных концентрациях и установлено, что при смешении компонентов системы остаются стабильными, а получаемые композиции можно отнести к высоковязким. Введенные в них ЛП и БАВ не образуют осадков, что позволяет говорить о возможности создания лечебных гидрогелевых композиций на основе указанной бicomпонентной системы.

Если композиции для печати через сетчатый шаблон должны быть вязкими (от 20,0 до 35,0 Па·с при, $\dot{\gamma}=5\text{c}^{-1}$), то лечебные гидрогелевые композиции для урологического применения должны обладать существенно меньшей вязкостью, обеспечивающей безболезненное введение в мочевой пузырь через катетер, т.е. должны быть низковязкими. Исходя из этого нами было

¹¹ Автор выражает большую признательность д.х.н., проф., гл.н.с. лаборатории химии и технологии модифицированных волокнистых материалов ИХР им. Г.А. Крестова РАН Липатовой И.М. и сотрудникам лаборатории за помощь в проведении экспериментов в главах 3.5.1 – 3.6.2.1, и за помощь математической обработке экспериментальных данных.

проведено изучение реологических характеристик низковязких растворов биополимеров и смесей на их основе. Необходимо отметить, что изучение реологических свойств необходимо и для установления оптимальной концентрации каждого полимера в смеси, позволяющей безболезненно вводить лечебный материал пациенту и поддерживать терапевтически активную концентрацию ГН на стенках уротелия

Растворы с низкой вязкостью использованных в данной работе АН и ГН по характеру течения относятся к аномально-вязким жидкостям так же как и высоковязкие концентрированные композиции на их основе, рассмотренные ранее. То же можно сказать и о водных смесях АН-ГН.

На рисунке 23 представлены кривые течения для 2,0%-ных растворов индивидуальных полисахаридов и их смесей с суммарной концентрацией по (полимерам) 2,0%.

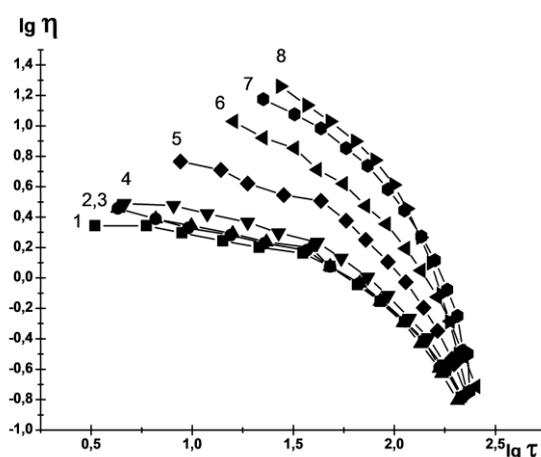


Рисунок 23 - Кривые течения индивидуальных и смешанных растворов альгината натрия и гиалуроната натрия

$\lg \eta$ - логарифм вязкости (Па·с)

$\lg \tau$ - логарифм напряжения сдвига (Па)

Содержание ГН (масс.%): 1-0; 2-5; 3-10; 4-15; 5-30; 6-50; 7-75; 8-100.

Характер кривых течения свидетельствует о более высокой структурированности растворов ГН по сравнению с растворами АН, структурированность смешанных растворов монотонно возрастает с увеличением доли ГН. Химическое и структурное подобие солей гиалуроната и альгината обуславливает хорошую смешиваемость их водных растворов умеренных концентраций [117, 118]. Водные растворы этих полимеров смешиваются в любых пропорциях, образуя гомогенные, прозрачные водные композиции [119]. При обсуждении реологического поведения растворов смесей полимеров экспериментальную зависимость вязкость - состав обычно [120] сравнивают с теоретической, полученной математическим расчетом, в предположении, что вязкость смеси является аддитивной величиной (рисунок 24).

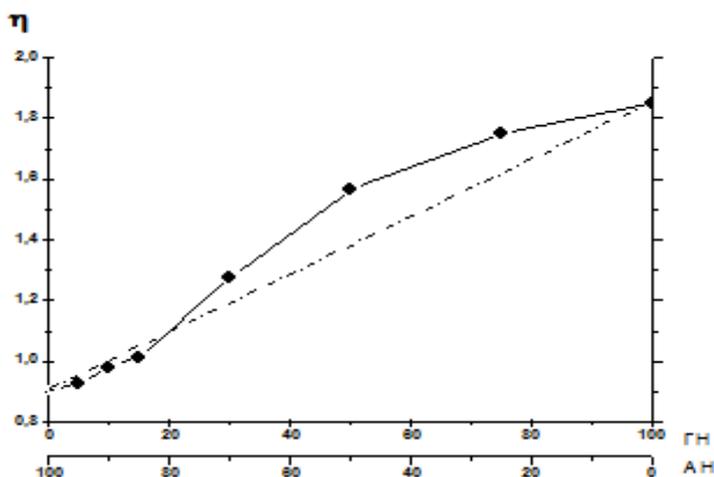


Рисунок 24 - Зависимость динамической вязкости η (Па·с) смесей альгината натрия и гиалуроната натрия (масс.%) от состава¹²

При этом принято считать [121], что условию аддитивности отвечает прямая, соединяющая на диаграмме состав-свойство ординаты, отвечающие величинам вязкости растворов каждого из компонентов смеси. Данные, приведенные на рисунке 24, свидетельствуют о хорошей совместимости изучаемых полисахаридов в водных растворах. Значения динамической вязкости смешанных растворов полисахаридов отклоняются от аддитивных значений в сторону увеличения лишь незначительно (рисунок 24). Малая степень отклонений вязкостей смесей от аддитивных значений скорее свидетельствует об отсутствии между молекулами двух биополимеров значительных взаимодействий, которые бы могли привести к образованию интерполимерных комплексов, которые в свою очередь может быть препятствием высвобождению во внешнюю среду ЛП и БАВ, введенных в лечебные гидрогелевые материалы [122]. Скорость сдвига $72,9 \text{ с}^{-1}$ выбрана исходя из специфики разбавленных растворов полимеров.

Учитывая ценные биологически активные свойства натриевой соли ГК и данные по изучению реологических характеристик гидрогелевых композиций, получаемых при добавлении к ГН АН, можно ожидать, что по выбранной нами технологии мы можем получать не только лечебные РП на текстильной основе, но и низковязкие гидрогелевые композиции для применения в урологической практике (а так же в дальнейшем в онкоурологической, проктологической и гинекологической).

Далее мы более подробно рассмотрим совместимость альгината натрия и гиалуроната натрия в одной композиции для получения информации о влиянии концентрации каждого компонента на свойства гидрогелевого материала.

Известным способом оценки совместимости полимеров в общем растворителе является измерение оптической плотности сформованных из этих смесей пленок [121]. Исходные смеси

¹² Данные получены на приборе Реотест – 2, в диапазоне скоростей сдвига подходящих для измерения реологических характеристик низковязких систем, $\dot{\gamma}=72,9 \text{ с}^{-1}$.

водных растворов биополимеров при суммарной концентрации 2,0% при всех соотношениях компонентов прозрачны. Пленки же, полученные из этих смесей (методика 2.6), прозрачны только при малом содержании второго компонента. Если принять содержание АН и ГН в пленке за 100%, то в интервале содержания альгината в смесях от 15,0 до 90,0% уже визуально определялась незначительная мутность пленок, свидетельствующая о структурной неоднородности. На графике зависимости оптической плотности от состава (рисунок 25 кривая 1) наблюдается существенное отклонение экспериментальных значений от аддитивных в сторону увеличения. По мере испарения растворителя при формовании пленок суммарная концентрация по полимеру возрастает, и при достижении некоторой критической для каждого состава концентрации наступает фазовое разделение. С ростом концентрации увеличивается ассоциация макромолекул, причем, более вероятна ассоциация между одинаковыми макромолекулами вследствие их большей комплементарности [118]. Это приводит к тому, что смеси на момент расслоения представляют собой дисперсию одного полимера в матрице другого, выступающего в роли непрерывной фазы.

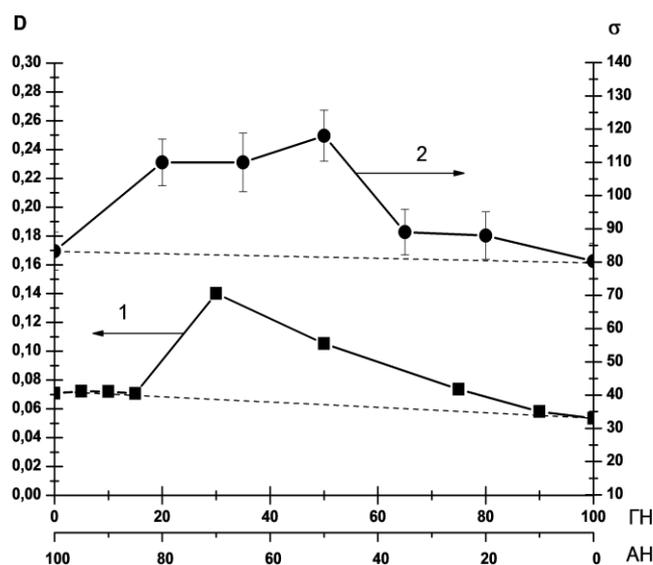


Рисунок 25 - Зависимость оптической плотности D при $\lambda = 400$ нм (1) и предела прочности на разрыв, (МПа) (2) альгинат-гиалуронатных пленок от состава смеси альгинат натрия и гиалуронат натрия (масс.%).

Зависимость оптической плотности от состава носит сложный характер, на кривых наблюдается несколько точек экстремума. Оптические свойства неоднородной пленки по литературным данным определяются морфологией и размером частиц дисперсной фазы [123].

На рисунке 25 (кривая 2) представлена зависимость предела прочности на разрыв альгинат-гиалуронатных пленок от их состава. Неожиданным оказалось положительное отклонение полученных значений от аддитивных величин. Принято считать, что гетерогенность

пленок должна приводить к отрицательному отклонению показателей прочности от аддитивных значений за счет действия напряжений на межфазных границах [121]. В нашем случае получен синергетический эффект по прочности для данной смеси, хотя значения оптической плотности пленок для этих составов (рисунок 25, кривая 1) свидетельствуют о выраженной гетерогенности. В литературе известны примеры, когда неоднородность пленок приводила не к уменьшению прочности, а к ее увеличению [124]. По мнению автора [124], такая неоднородность, выражающаяся в чередовании более плотных и менее плотных микрообъемов, приводит, к облегчению релаксации напряжений при деформационных нагрузках и, соответственно, к увеличению прочности пленок.

3.5.2 Исследование когезионных взаимодействий¹³ в водных композициях на основе альгината натрия и гиалуроната натрия

При использовании разбавленных смешанных водных растворов альгинат -гиалуронатных композиций с инкорпорированными в них ЛП в качестве инстилляций¹⁴ для введения в мочевой пузырь необходимо обеспечить адгезивное взаимодействие композиции со стенкам пораженного органа и пролонгированный выход ЛП из композиции во внешнюю среду. В связи с этим наиболее важными свойствами таких композиций с импрегнированными в них ЛП, является способность образовывать защитный слой, который, набухая в специфической биологической среде, будет обеспечивать содержание во внешней среде ЛП. Целостность полисахаридного слоя на поверхности биологических тканей, создающих внутреннюю поверхность органа, обеспечивается двумя видами взаимодействий: когезионных и адгезионных (рисунок 26).



Рисунок 26 – Распределение гидрогелевого полисахаридного слоя на внутренней стенке полого органа.

Когезионное удерживание полисахаридного слоя обусловлено силами межмолекулярного взаимодействия в гидрогелевом слое. Для полимерных смесей этот вид взаимодействия в значительной мере зависит от мобильности макроцепей (молекулярной массы) и совместимости

¹³ Когезионное взаимодействие - сцепление друг с другом частей одного и того же тела, обусловленное действием сил межмолекулярного взаимодействия, водородной связи и (или) химической связи между составляющими его молекулами (атомами, ионами) и приводящее к объединению этих частей вединое целое с наибольшей прочностью.

¹⁴Инстилляцией - капельное введение в мочевой пузырь растворов лекарственных препаратов.

полимеров [124]. Влияние состава смеси полимеров на когезионное взаимодействие можно оценить по устойчивости гидрогелевого (водного) полимерного слоя к действию воды. Чем сильнее межмолекулярное взаимодействие в смеси, тем медленнее идет набухание полимерной композиции и труднее полимер переходит во внешнюю (например, водную) среду.

При приготовлении полимерных альгинат–гиалуроновых композиций для инстилляций использовали 2,0%-ный раствор альгината натрия и 1,0%-ный раствор гиалуроната натрия. Такое сочетание компонентов по нашему мнению должно обеспечить безболезненное введение композиции и при этом образовывать защитный полимерный слой на поверхности биологических тканей. Эксперимент по изучению когезионного взаимодействия между полимерным полисахаридным слоем и внешней средой проводился следующим образом: навеска композиции помещалась на дно стеклянной кюветы, сверху осторожно заливали дистиллированную воду при модуле 3:5. Кювету подвергали центрифугированию при $n=4000$ в течение 5 мин. с целью фиксации границы между слоем композиции и принимающей средой. Затем кювету закрепляли в ячейке термостата. Температура эксперимента 37°C . Через определенные промежутки времени из принимающего раствора отбирали пробы - фиксированное количество экстракта по весу ($m_{\text{экстр}}$). Суммарное содержание полисахаридов в отделенном экстракте определяли весовым методом после высушивания пробы до постоянного веса ($m_{\text{сух}}$) (методика 2.7).

Концентрация полисахаридов в экстракте, достигаемая за время контакта с водной средой (τ), рассчитывалась по формуле:

$$C_{\tau} = \frac{100 \cdot m_{\text{сух}}}{m_{\text{экстр}}}, [\text{г/дл}] \quad (6)$$

Скорость растворения полимерного слоя определяли по доле перешедших в раствор полисахаридов в процентном выражении по отношению к максимально возможному количеству, достигаемому при полном растворении полимерного слоя при заданном модуле по формуле:

$$B = \frac{C_{\tau}}{C_{\text{max}}} \cdot 100, [\%] \quad (7)$$

где:

C_{τ} – суммарная концентрация полисахаридов в принимающей среде, достигаемая за время τ (ч.), г/дл;

C_{max} - концентрация смеси в принимающей среде при полном растворении полимерного слоя, г/дл;

На рисунке 18 представлена зависимость суммарного высвобождения биополимеров из слоя композиции в принимающую водную среду в зависимости от состава этой композиции. Состав выражен в весовых процентах по соотношению содержания ГН:АН в смесях.

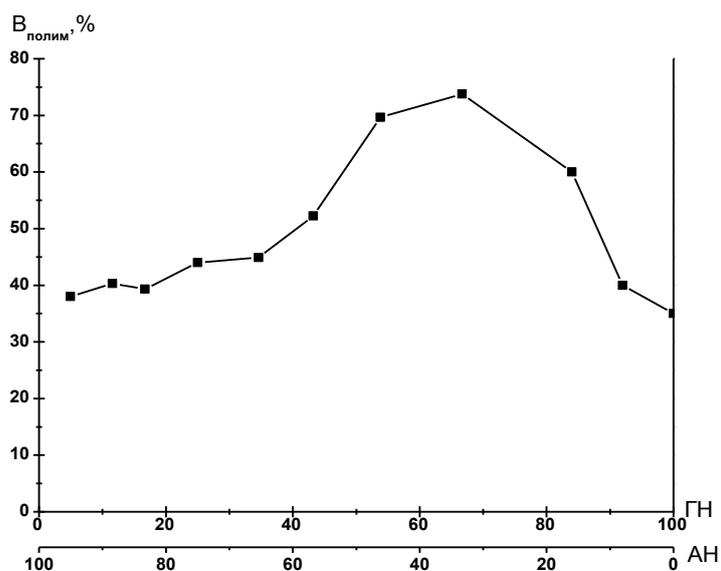


Рисунок 27 - Зависимость суммарного массопереноса (высвобождения) полисахаридов в водную среду из слоя альгинатно-гиалуронатной композиции от ее состава (время контакта с водной средой 1 час).

Как следует из данных рисунка 27, при относительно высоком содержании АН способность полимеров переходить из слоя полимерной смеси (АН-ГН) в водную среду мало отличается от таковой для чистого АН. Высокая совместимость АН и ГН при этом весовом соотношении компонентов (см. рисунок 25) согласно [122] способствует значительному интерполимерному взаимодействию. Иными словами, присутствие АН в смеси удерживает ГН в слое композиции. При увеличении содержания ГН свыше 45,0 % интерполимерное взаимодействие ослабляется, о чем свидетельствует резкое увеличение массопереноса полимера из слоя композиции в водную среду. Для 100,0%-го ГН характерно возрастание межмолекулярного взаимодействия, массоперенос полимера (ГН) уменьшается, при этом, как показывает врачебная практика, композиция на основе индивидуального раствора ГН, к сожалению, вымывается из мочевого пузыря, не успевая оказать терапевтический эффект в полной мере. Защитное действие композиции на основе АН и ГН по отношению к биологическим поверхностям рассмотрено нами в разделе 3.5.3.

3.5.3 Исследование адгезионных свойств¹⁵ водных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия

Адгезионное взаимодействие определяет силы сцепления между полимером и поверхностью. Оно зависит от химической природы полимера и поверхности, а также от сегментарной подвижности полимера [122]. Сегментарная подвижность, т.е. свобода перемещения отдельных сегментов полимерной цепи к поверхности, в свою очередь, уменьшается с увеличением сил когезии. Иными словами, чем сильнее взаимодействие полимер-полимер (когезия), тем слабее взаимодействие полимер-поверхность (адгезия) [125]. В настоящем разделе работы стояла задача исследовать влияние состава альгинат-гиалуронатных водных композиций на их способность удерживаться на поверхности внутренней стенки мочевого пузыря.

Создать модель, адекватно воспроизводящую сложный биохимический состав слизистой оболочки мочевого пузыря, практически невозможно. В связи с этим эксперимент проводился на изолированном мочевом пузыре крысы (методика 2.8). Образцы мочевого пузыря закрепляли на плоских твердых подложках (площадь 1,3-1,33 см²). На поверхность биологического материала наносили слой альгинат-гиалуронатной композиции массой 0,1-1,1г, после чего подложки с исследуемым материалом по отдельности закреплялись в кюветах для термостатирования. Образцы осторожно по стенке заливали водной принимающей средой, по 5мл на каждый образец. Затем кюветы закрепляли в ячейках термостата. Температура эксперимента 37°C. Через определенные промежутки времени из принимающего раствора отбирали пробы и после разбавления (1:100) измеряли оптическую плотность при $\lambda=200\text{нм}$. Параллельно ставили контрольный опыт для подложки с биоматериалом, но без композиции, чтобы получить пробы для кювет сравнения. Концентрация смеси в принимающей среде может быть рассчитана по формуле:

$$C_{\tau} = \frac{K_{\text{разб}} \cdot D_{\text{см}}}{\varepsilon_{\text{см}}} \quad (8),$$

где:

$K_{\text{разб}}$ – кратность разбавления пробы;

$D_{\text{см}}$ – оптическая плотность смеси при 200 нм;

$\varepsilon_{\text{см}}$ – условный коэффициент экстинции смеси, дл/г;

Коэффициент экстинции смеси ($\varepsilon_{\text{см}}$) определяли экспериментально. Поскольку коэффициент экстинции есть индивидуальная характеристика отдельных соединений [126], то для смеси мы добавили термин «условный», имея в виду коэффициент пропорциональности между

¹⁵ Адгезионное взаимодействие - сцепление поверхностей разнородных твердых и/или жидких тел. Адгезия обусловлена межмолекулярным взаимодействием (Ван-дер-Ваальсовым, полярным, иногда — образованием химических связей или взаимной диффузией) в поверхностном слое

концентрацией смеси в растворе (г/дл в расчете на сухую массу полимеров) и ее оптической плотностью. Этот показатель для каждого состава определяли экспериментально.

Математическая обработка зависимости дала уравнения для определения коэффициента экстинкции смеси для любого состава альгинат-гиалуронатного раствора:

$$\varepsilon = 36,997 + 0,37038 \cdot C_{ГН} \quad (9);$$

Используя приведенные уравнения, были рассчитаны концентрации смесей полимеров (по сухому веществу) в пробах, отбираемых через определенные промежутки времени. Также для каждого состава была рассчитана максимальная концентрация полимеров, которая соответствует полному переходу смеси в принимающую среду, по формуле:

$$C_{\max} = \frac{C_{см} \cdot m_{см}}{V_{ср}} \quad (10);$$

где:

$C_{см}$ – концентрация полимеров в гидрогеле в нанесенном слое (%) по сухому веществу;

$m_{см}$ – масса нанесенного гидрогелевого слоя, г;

$V_{ср}$ – объем среды, мл.

На рисунке 28 представлена полученная зависимость коэффициента экстинкции (ε , дл/г) смешанных растворов от состава смеси ($C_{ГН}$,%)

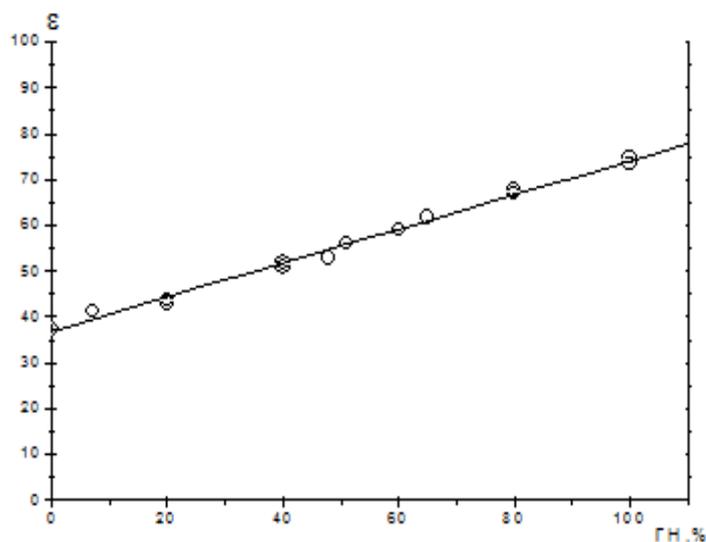


Рисунок 28 - Зависимость условного коэффициента экстинкции альгинат-гиалуронатных смесей от их состава.

Полученные экспериментальные данные приведены в таблице 16.

Таблица 16 - Изменение концентрации полимеров в водной среде во времени для смесей полимеров альгината натрия 2,0% и гиалуроната натрия 1,0% при переходе с внутренней стенки мочевого пузыря крысы во внешнюю среду

Состав смесей (процентное соотношение)				
Объемное соотношение исходных растворов	АН:ГН=70:30	АН:ГН=50:50	АН:ГН=30:70	ГН=100
Весовое соотношение полисахаридов	АН:ГН=82:18	АН:ГН=67:33	АН:ГН=46:54	ГН=100
Время, ч	С смеси, %			
0,5	0,0049	0,0104	0,016	0,0192
1,0	0,0152	0,0122	0,0165	0,0202
1,5	0,0251	0,0247	0,0168	0,0202
2,0	0,0252	0,0247	0,0171	0,0202
С _{пред.} г/дл	0,036	0,0348	0,0263	0,0206
остаток,% от нанесенного	30,50%	28,00%	35,00%	1,94%

Из приведенных данных следует, что слой «чистого» гиалуроната натрия практически полностью десорбирует с подложки. Для смешанных композиций оптическая плотность проб после достижения некоторого значения оставалась постоянной, чему соответствовала постоянная концентрация полисахаридов из гидрогеля в среде (C_{const}). Таким образом, установлено, что, после быстрой десорбции полимеров - полисахаридов во внешнюю среду, не контактирующих непосредственно с биоматериалом и удерживающихся за счет сил межмолекулярного взаимодействия на биологической поверхности, остается более прочно закрепленный защитный слой полимеров, связанных с поверхностью биоматериала непосредственно (но это может быть только очень тонкий мономолекулярный слой).

Для сравнительной количественной оценки величины адгезионного слоя для каждой композиции с определенной погрешностью может быть использована формула:

$$A = \frac{C_{max} - C_{const}}{C_{max}}, [\%] \quad (18)$$

Приведенные в таблице 16 данные позволяют сравнить способность композиций различного состава удерживаться на стенке мочевого пузыря опытного животного (крысы). Опыт проводился с использованием водной среды, способствующей десорбции полимера, не связанного со стенкой пузыря силами адгезии. Следует учитывать, что в реальных условиях при полностью

опорожненном органе десорбции не будет, и слой полимерной композиции на стенках пузыря будет толще. Однако уже по полученным данным можно сделать вывод, что присутствие альгината в гидрогелевом полимерном слое увеличивает адгезионное удерживание композиции, содержащей ГН, на стенке мочевого пузыря.

Для визуализации защитного слоя из полимерной композиции на стенках мочевого пузыря использовали краситель. Предварительными опытами установлено, что поверхность мочевого пузыря из-за сложного состава и наличия большого количества функциональных групп разного знака (белковая составляющая) интенсивно окрашивается как катионными, так и анионными красителями. В связи с этим был использован метод исключения, заключающийся в использовании красителя, который не способен окрашивать полимерный - полисахаридный слой. Так как использованные полисахариды содержат анионоактивные группы, был использован анионоактивный (активный) краситель (С.I. Reactive Blue 21) способный связываться с белковой составляющей. По окончании эксперимента по десорбции полимерного (гидрогелевого) слоя в водную среду, подложку с образцом извлекали из кюветы и погружали в раствор красителя с концентрацией 0,04% на 30 с, затем быстро ополаскивали в воде и проводили фоторегистрацию. В случае полного удаления полимера - полисахарида получали интенсивное окрашивание белковой субстанции (пузыря). В случае наличия на поверхности биоматериала (пузыря) защитного слоя из полимеров - полисахаридов, который сам не окрашивается, но препятствует доступу красителя, получали светлый образец (рисунок 29).

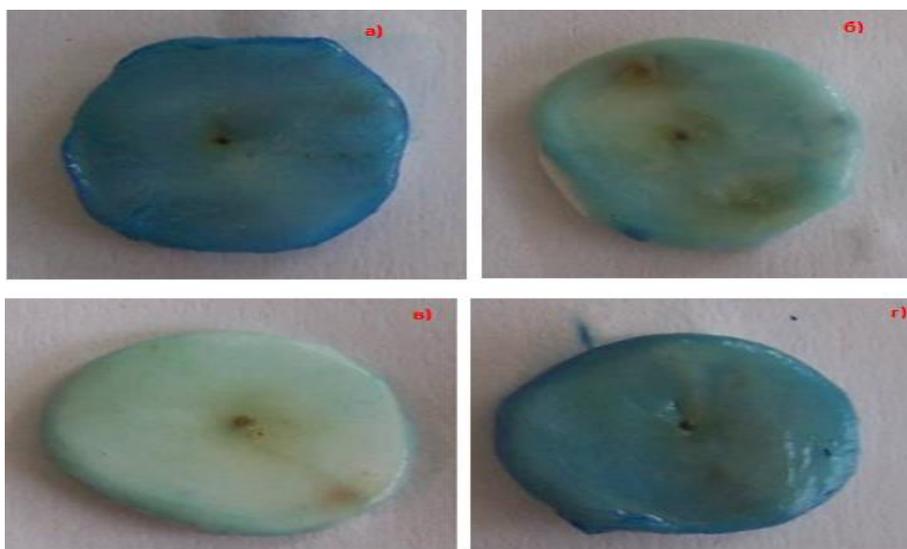


Рисунок 29 - Фотографии стенок мочевого пузыря крысы¹⁶, обработанных анионным красителем, после смыва слоя полисахаридной композиции (визуализация адгезионного слоя).

а) контроль (без композиции);

б) композиция АН(2,0%):ГН(1,0%)=50:50;

¹⁶ Автор выражает благодарность сотрудникам Ивановской медицинской академии за предоставление биологического материала.

в) композиция АН(2%):ГН(1%)=30:70;

г) 100% ГН;

Полученные фотографии (рисунок 29) иллюстрируют степень покрытия стенки мочевого пузыря защитным полимерным - полисахаридным слоем. Наибольшая степень покрытия получена для смеси с соотношением исходных растворов АН(2,0%):ГН(1,0%)=30:70, что соответствует массовому соотношению АН:ГН = 46:54. Полученный результат согласуется с данными по оценке интермолекулярного взаимодействия в этих смесях (наиболее слабое) и с данными таблицы 16 (адгезия взаимодействие 35%).

При исследовании способности альгинат-гиалуроновых композиций образовывать полимерный интермолекулярный слой на внутренней поверхности мочевого пузыря установлено, что наименьшей способностью удерживаться обладает 100%-ный ГН. Присутствие АН в смеси удерживает ГН в слое композиции. Наибольшей адгезионной способностью обладает смесь с соотношением исходных растворов АН(2,0%):ГН(1,0%)=30:70, что соответствует массовому соотношению АН:ГН = 46:54.

Таким образом, нами показано защитное действие, оказываемое композициями на основе АН и ГН на стенки мочевого пузыря. Следовательно, можно сделать вывод о целесообразности применения разработанной полимерной композиции в лечебной практике урологических больных.

Исходя из результатов, полученных в разделах 3.5.1 – 3.5.3, нами был разработан состав композиций для введения урологическим больным через шприц. Вязкость композиций, вводимых с помощью шприца через катетер в мочевой пузырь, составляет от 0,1 до 0,7 Па·с. Стерилизация такого лечебного гидрогелевого материала в шприце (рисунок 30) проводилась в дозе 6 кГр радиационным способом на установке «Электронный стерилизатор» с ускорителем электронов У – 003. Токсикологические испытания разработанного гидрогелевого лечебного материала проведены в ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора (приложение Б). Получено положительное решение о возможности проведения клинических испытаний разработанных гидрогелевых материалов с ЛП в клинической практике.



Рисунок 30 – Лечебный гидрогелевый материал для применения в урологии (форма выпуска - шприц)

Так же проведена успешная клиническая апробация гидрогелевых материалов в урологических отделениях ФГБУ «РНЦРХТ» Минздравсоцразвития России, ГБУЗ «ГКБ №57», ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, которая позволила разработать методические рекомендации (приложение Д) по применению гидрогелевой композиции.

3.6 Изучение влияния состава печатной полимерной композиции на процесс массопереноса (высвобождения) импрегнированных лекарственных препаратов во внешнюю среду

Создание технологии получения новых лечебных РП на текстильной основе для применения в различных областях медицины (что является целью данной работы) подразумевает научно-обоснованный выбор текстильной основы и разработку оптимальной композиции, наносимой на эту основу с целью обеспечения нужного лечебного эффекта. Необходимо, чтобы получаемые по разработанной технологии депо-материалы обладали заранее заданными, в том числе в ряде случаев пролонгируемыми лечебными свойствами. Заданность набора свойств создаваемых материалов связана в первую очередь с областью применения - медициной. Химик-технолог, создающий текстильный лечебный (или профилактический) материал, выполняет задачу, поставленную врачами; именно врач определяет, какой лечебный препарат (препараты) должен быть использован, в какой концентрации он должен поступать во внешнюю среду - рану, слизистую, опухоль и в какой срок (с учетом разрешенной суточной дозы), какова должна быть длительность (или пролонгированность) применения создаваемого материала, каковы должны быть условия применения и т.д.

Для того, чтобы выполнить такое «техническое врачебное задание», необходимо не только разработать технологию получения материала, но и изучить особенности и закономерности поведения созданного материала в модельных и реальных условиях. Необходимо понять, как ЛП и БАВ распределяются в текстильной матрице, каковы физико-химические закономерности перехода ЛП и БАВ из текстильного носителя во внешнюю среду-рану, кожу, в том числе как поврежденную, так и неповрежденную (в случае применения в артрологии), как влияют на массоперенос свойства текстильного носителя и диффузантов - ЛП и БАВ и т.д. Только решив эти вопросы, можно подойти к созданию материалов с заранее заданными и прогнозируемыми свойствами. Исследование процесса массопереноса ЛП и БАВ, нанесенных на ТМ, во внешнюю среду - рану, кожу, опухоль - является необходимым фактором при создании материала с заранее заданными свойствами.

Ранее нами указывалось, что получаемое по технологии текстильной печати лечебное РП является по своей структуре композиционным [2, 4, 5, 33]. После нанесения печатной

композиции на ТМ образует многослойный депо-материал с распределением ЛП в каждом из сформированных слоев. Такое распределение влияет в дальнейшем на массоперенос ЛП во внешнюю среду [4,33].

При использовании лечебного РП на текстильной основе, созданного по технологии печати, процесс массопереноса препарата во внешнюю среду проходит следующие стадии:

- десорбция препарата с поверхности текстильного материала в результате его контакта с растворителем (кровь, лимфа, вода, т.к. изделие перед применением необходимо смочить);
- диффузионный перенос ЛП в набухающей и растворяющейся полимерной матрице;
- десорбция препарата из ТМ;
- диффузия во внешней среде (в организме) [4].

Процесс массопереноса ЛП и БАВ во внешнюю среду и диффузия в ней возможны, как уже отмечалось, во влажной среде (среде для диффузии), поэтому ТМ перед использованием необходимо увлажнить (в том случае, если отсутствует обильное раневое отделяемое). Используемые в данной работе в качестве полимеров – загустителей биополимеры относятся к водорастворимым полисахаридам [36, 37]. Несмотря на схожее строение, различаются они по составу и молекулярной массе, исходя из чего логично предположить, что процесс набухания полимерной пленки, содержащей ЛП и находящейся на поверхности и в структуре лечебного перевязочного материала, будет происходить с различной скоростью, что в свою очередь будет оказывать влияние на процесс массопереноса ЛП во внешнюю среду.

В связи с вышесказанным нами было изучено влияние состава полимерной композиции на основе АН и ГН на процесс набухания и растворения пленок на их основе в водной среде. Данные представлены в разделе 3.6.1.

3.6.1 Исследование способности смешанных пленок на основе альгината натрия и гиалуроната натрия к набуханию и растворению в водных средах

Скорости набухания и растворения смесевых полисахаридных пленок могут оказывать значительное влияние на диффузионный перенос в набухающей и растворяющейся полимерной матрице ЛП и БАВ. От степени набухания полисахаридной пленки зависят ее транспортные свойства по отношению к введенным в ее структуру ЛП, что в свою очередь оказывает непосредственное влияние на лечебное действие оказываемое лечебным депо-материалом. На рисунке 31 представлены кинетические кривые набухания пленок, отлитых из растворов ГН и АН и их смесей. Композиции для получения пленок готовили смешением 7,0%-го раствора АН и 2,5%-го раствора ГН (методика 2.6). Концентрации смешиваемых полисахаридов обусловлены технологическими требованиями.

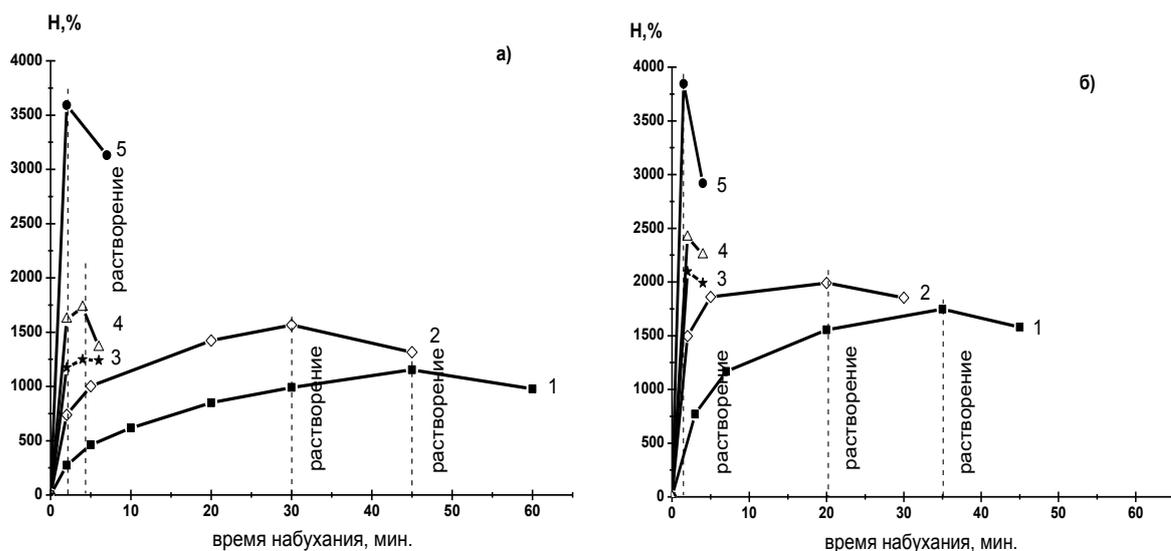


Рисунок 31 - Кинетические кривые набухания в воде пленок из 7,0%-го раствора АН, 2,5%-го раствора ГН и их смесей.

а) «толстые» пленки (0,10 г р-ра/см²); б) «тонкие пленки» (0,05 г р-ра/см²)

Состав смеси АН:ГН (масс.%): 1- 100:0; 2- 50:50; 3- 30:70; 4- 15:85; 5- 0:100.

Пленки из полисахаридов после погружения в водную среду сначала интенсивно набухают и по истечении некоторого времени начинают растворяться, так как оба полисахарида являются водорастворимыми. На кинетических кривых начало процесса активного выхода полисахарида в водную среду выражается изломом кривой. В таблице 17 приведены объемные соотношения смешения исходных растворов АН(7%) и ГН (2,5%), а также соответствующие им весовые процентные соотношения компонентов в сухих пленках.

Для каждого состава в таблице 17 приведено время начала активного растворения.

Таблица 17 - Влияние состава альгинат-гиалуронатных пленок на растворимость в воде

Объемное соотношение, %		Весовое соотношение, %		Время начала растворения, мин.
АН раствор 7,0 масс.%	ГН раствор 2,5 масс.%	АН	ГН	
100	0	100	0	45
50	50	74	26	30
30	70	54	46	14
15	85	32	68	4
0	100	0	100	2

Из приведенных данных следует, что АН и ГН с разной скоростью переходят в раствор. Набухаемость пленок определяется плотностью упаковки макромолекул, которая, в свою очередь, в значительной степени зависит от молекулярной массы макроцепей. Известно [127], что для высокомолекулярных полимеров наблюдается обратная связь между молекулярной массой и плотностью упаковки макроцепей в сухом состоянии. Для полимеров с меньшей молекулярной

массой, обладающих большей подвижностью, характерно формирование более упорядоченной структуры. Макромолекулы с большей молекулярной массой склонны к образованию более дефектной (рыхлой) и неоднородной надмолекулярной структуры [127].

В данном эксперименте из-за значительного химического сходства смешиваемых полисахаридов их различную набухаемость в воде можно объяснить существенным различием молекулярной массы АН и ГН (143000 и 990000, соответственно). Пленки из 100,0%-го ГН, а также с малым содержанием АН очень быстро набухают и начинают постепенно переходить в водную среду. При значительном весовом содержании АН (свыше 46,0% масс) набухаемость изучаемых смешанных полимерных пленок уже ближе к набухаемости чисто альгинатных пленок. В данном случае, учитывая высокую совместимость АН и ГН при таком весовом соотношении компонентов (см. рисунок 24), можно говорить о том, присутствие АН в смеси удерживает ГН в набухшей пленке [127].

Как следует из рисунка 31 (б), скорость набухания и растворения смесевой альгинат-гиалуронатной пленки в воде зависит от ее толщины. Это связано с тем, что увеличивается влияние удельной поверхности S/m (S - площадь полимерной пленки, m – масса полимерной пленки), что способствует увеличению скорости любых гетерогенных процессов [128]. Кроме того, с уменьшением толщины полимерного слоя во время сушки, время сушки уменьшается. Быстрая потеря подвижности макромолекул при испарении растворителя (воды) способствует формированию менее упорядоченной, более рыхлой структуры [128].

Таким образом, можно заключить, что регулирование скорости набухания альгинат-гиалуронатных пленок в воде может осуществляться как за счет варьирования соотношения полисахаридных составляющих, так и за счет изменения ее толщины, например, технологически, во время процесса печати ТМ при изготовлении лечебных РП путем изменения числа проходов ракля. Это даст возможность регулировать пролонгацию выхода ЛП и БАВ для каждой конкретной области применения. Например, увеличивая скорость выхода «ударной дозы» ЛП в первые минуты контакта с поврежденной поверхностью (в случае необходимости обеспечения быстрого анестетического эффекта при лечении глубоких ран и ожогов) или обеспечения длительного поступления ЛП в очаг поражения, малыми дозами (например, в ревматологии).

3.6.2 Изучение массопереноса (высвобождения) лекарственных препаратов из биополимерных композиций на основе альгината натрия и гиалуроната натрия с низкой степенью вязкости

Исходя из того, что в разделе 3.6.1 было установлено различие в скоростях набухания и растворения пленок из полимеров – загустителей и их смесей в зависимости от состава, следует

ожидать влияние этих факторов на массоперенос импрегнированных в них ЛП. Без набухания пленки биополимеров и ее растворения высвобождение ЛП и БАВ не может происходить. Можно ожидать, что высвобождение ЛП и БАВ будет происходить симбатно с набуханием и растворением полимерной пленки, поскольку эти процессы взаимосвязаны. Поэтому, в данном разделе мы изучали влияние состава полимерных пленок из АН и ГН на способность высвобождать во внешнюю среду введенные в них (физически иммобилизованных) ЛП и БАВ.

Одной из задач было исследование влияния состава альгинат-гиалуроновых композиций (в виде гидрогеля без текстильного носителя) на способность высвобождать иммобилизованных лекарственных препарат.

Эксперимент проводился следующим образом. На дно кюветы наносился слой альгинат-гиалуроновой композиции, который покрывали рамкой с полупроницаемой синтетической мембраной из полиамида-6, плотно прилегающей к стенкам кюветы. Мембрана являлась проницаемой для низкомолекулярного ЛП, но не проницаемой для полисахаридов. Сверху заливалась принимающая водная среда (бура-янтарный буфер рН=5,6 – модель кожи человека, модуль 1:1). Кюветы с образцами помещали в термостат, $T=37^{\circ}\text{C}$. Скорость высвобождения ЛП измеряли методом маломодульной ступенчатой экстракции (модуль 1:2), унос 20 % (методика 2.11.1). Транспортные свойства слоев полисахаридных композиций оценивали на примере двух лекарственных препаратов. Использовали лидокаин (2,0% масс), который несет на атоме азота частичный положительный заряд. В качестве не чувствительного к заряду ЛП использовали диоксидин (0,9% масс.), в котором частичные заряды симметрично скомпенсированы.

На рисунке 32 представлены кинетические кривые массопереноса лекарственных препаратов диоксидина (а) и лидокаина (б)) из альгинат-гиалуронатных композиций.

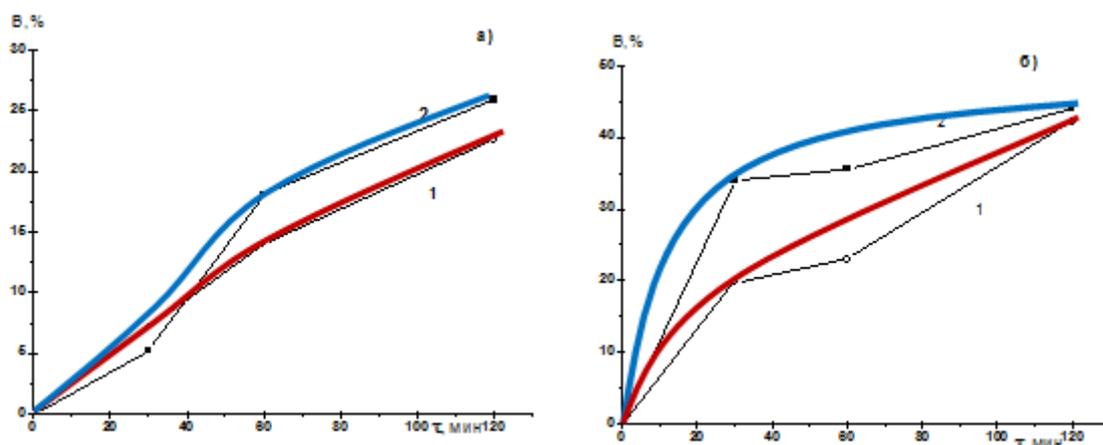


Рисунок 32 - Кинетические кривые массопереноса лекарственных препаратов диоксидина (а) и лидокаина (б)) из альгинат-гиалуронатного слоя при объемных соотношениях исходных растворов АН(2%):ГН(1%) -70:30(1) и 30:70(2).

Как следует из приведенных кинетических кривых, скорость высвобождения ЛП - диоксида очень мало зависит от состава смеси. В случае же лидокаина скорость массопереноса оказалась выше для состава с меньшим содержанием АН (Рисунок 32, кривая 2, при АН(2%):ГН(1%)=30:70). Это, по-видимому, связано с большей способностью АН удерживать лидокаин за счет электростатических взаимодействий.

Как можно видеть при сравнении рисунков 31 (а,б) и 32 (а,б) на качественном уровне прослеживается симбатность скорости высвобождения ЛП и БАВ и скорости набухания и растворения пленок (к времени 60-100 минут завершается растворение и высвобождение ЛП и БАВ). Следовательно, механизм высвобождения определяется набуханием и растворением полимерной композиции.

Следует отметить, что полученные данные применимы лишь для сравнительной оценки массопереноса ЛП из полимерных композиций. Скорость диффузии низкомолекулярного вещества определяется площадью контакта между поверхностью композиции и принимающей водной средой в соответствии с законом Фика [129]. Кроме того, поскольку для расчета массопереноса ЛП в процентном выражении используется известное нам исходное количество ЛП в слое композиции, то это значение будет увеличиваться с уменьшением толщины полимерного слоя. Поэтому можно утверждать, что численные значения, характеризующие массоперенос ЛП из слоя водно-полимерной композиции, будут изменяться прямо пропорционально площади контакта и обратно пропорционально толщине полимерного слоя.

Наряду с изучением влияния состава полимерных пленок на скорость массопереноса ЛП нами рассматривалось влияние на скорость массопереноса рН принимающей среды (внешней среды), т.к. пораженные ткани в реальных условиях имеют рН, отличное от здоровых тканей. Так в ранах реакция физиологической жидкости слабо кислая (рН = 4-6 ед), рН орофоренгиальной зоны варьируется от нейтрального до слабощелочного; рН внутренней поверхности влажалищной зоны имеет слабокислую среду от рН 3,5 до рН 4 [130]. Эти различия могут оказывать влияние на массоперенос ЛП и БАВ во внешнюю среду, что в свою очередь необходимо учитывать при разработке лечебных материалов для специфических областей применения.

3.6.2.1 Влияние рН внешней среды на структуру и массоперенос лекарственных препаратов из биополимерных композиций с низкой степенью вязкости на основе альгината натрия и гиалуроната натрия

Исходя из того, что в при протекании патологических реакций, которые сопровождают повреждение тканей, чаще всего рН среды смещается в сторону слабокислой реакции [130], нами в данном разделе было уделено внимание влиянию именно этого показателя внешней среды на

массоперенос ЛП. Влияние кислотности среды на массоперенос ЛП из водных альгинат-гиалуроновых композиций обусловлено влиянием изменения pH на пористую структуру этих систем. О структурных превращениях в водно-полимерных системах можно судить по изменению их реологических свойств. На рисунке 25 представлены кривые течения 2,0%-го раствора альгината натрия и его смеси с 1,0%-ным раствором гиалуроната натрия, взятых в соотношении АН2,0%:ГН1,0%=70:30, при двух значениях pH: 5,6 и 3,9.

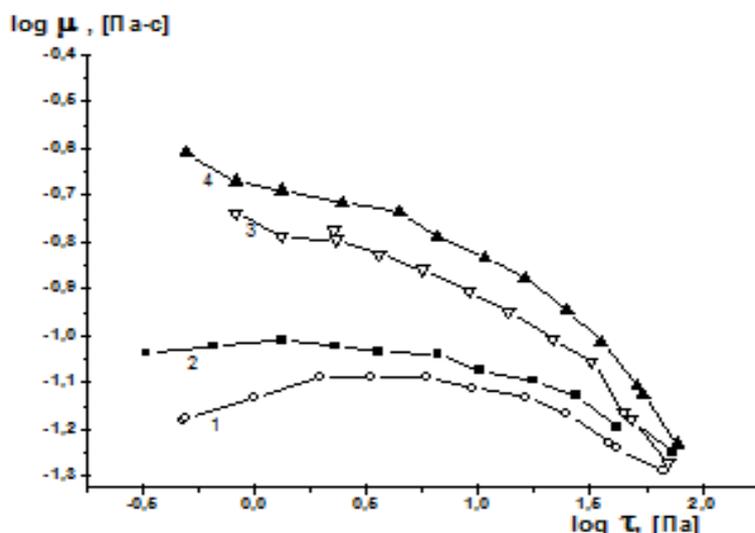


Рисунок 33 - Кривые течения 2%-го раствора АН (1-pH=7,24; 2-pH=3,89) и смеси АН2%:ГН1%=70:30 (3-pH=7,11; 4-pH=3,93)

Из приведенных данных следует, что подкисление водно-полисахаридных (гидрогелевых) систем приводит к снижению их вязкости и степени структурированности.

Наблюдаемые структурные изменения можно объяснить частичной деионизацией карбоксильных групп за счет смещения равновесия (19) вправо:



Снижение количества заряженных групп по цепи полимера приводит к сжатию макромолекулярных клубков и, соответственно, к увеличению диффузионной проходимости для введенных в них веществ [131, 132].

На рисунке 34 представлены кинетические кривые высвобождения лекарственного препарата диоксида из слоя композиции состава АН2%:ГН1%=70:30 при двух значениях pH: 5,6 и 3,9.

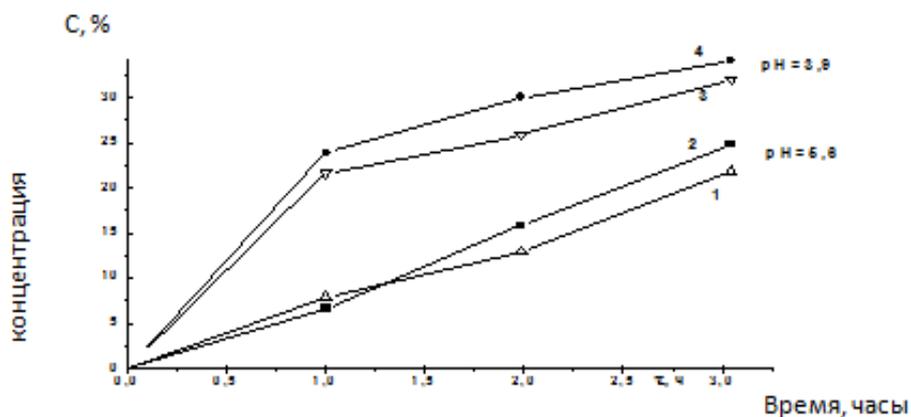


Рисунок 34 - Кинетические кривые высвобождения диоксилина из альгинат-гиалуронатных композиций: АН2%:ГН1%=30:70(1,3) и АН2%:ГН1%=70:30 (2,4) при pH=5,6(1,2) и pH=3,9(3,4)

Как видно из рисунка, снижение pH приводит к существенному увеличению скорости высвобождения введенного препарата. Полученные данные согласуются с данными по влиянию pH на вязкость данной системы. Этот фактор особенно важен для применения разрабатываемых композиций в урологической практике при лечении циститов, т.к. именно для урологии нами предложено использование смешанных композиций на основе разбавленных растворов АН и ГН.

3.6.2.2 Изучение процесса массопереноса (высвобождения) лекарственных препаратов из лечебных текстильных материалов

Целью исследования являлось прогнозирование скорости массопереноса ЛП и определение оптимального времени использования лечебных РП на текстильной основе.

Для создания текстильных материалов с заданными лечебными свойствами с пролонгированным действием важно определить скорость десорбции ЛП из текстильного материала и полимерной пленки, расположенной на его поверхности, в рану – внешнюю среду. Этот процесс аналогичен десорбции незафиксированного дисперсного красителя при промывке напечатанных тканей [4]. Концентрация лекарства в ране будет возрастать за счет перехода из слоя загустителя, где его концентрация технологически может быть не ограничена, но она определена медицинскими показателями, и, параллельно, снижаться за счет перехода во внешнюю среду - в кровь и лимфу, т.е. имеет место «унос», отток лекарства. Однако в данных экспериментальных исследованиях, в виду сложности проведения эксперимента, возможность оттока лекарственного препарата не учитывалась и полученные данные мы относим к сравнительным характеристикам процесса, позволяющим оценить вклад различных полимеров, их соотношения, свойства самих ЛП и т.д. В нашем исследовании фактор влияния pH важен для

оценки действия аппликаций, накладываемых на рану с жидким отделяемым – кровь, лимфа, т.е. для онкологии, хирургии, комбустиологии. Для ревматологии, когда аппликации накладывают на неповрежденную кожу, факт влияния рН не существенный.

ТМ были напечатаны композициями на основе АН, ГН, пектинов и смешанных композиций на их основе, содержащих в терапевтически эффективных дозах ЛП - диоксидин (0,9 %). Изучение скорости и полноты высвобождения ЛП из ТМ проводили путем определения содержания ЛП во внешней модельной среде спектрофотометрическим методом по предварительно построенным калибровочным графикам растворов ЛП. Моделирование внешней среды ванной малого объема (Модуль М = 3 – 5), приближенного к реальным условиям, к содержимому раневой среды, имеющей сложный химический состав, как отмечалось выше, очень трудно экспериментально, что приводит к снижению воспроизводимости эксперимента и его точности. Поэтому в данной работе нами для моделирования внешней среды была использована дистиллированная вода и технологически удобный модуль М = 200 (Рисунки 35, 36).

Проводя экспериментальные работы в этих условиях, мы получаем не абсолютные, а сравнительные данные, которые позволяют сопоставить между собой влияние различных текстильных материалов – основы аппликаций или полимеров на массоперенос ЛП с тем, чтобы иметь возможность прогнозировать и контролировать скорость поступления ЛП к очагу поражения и, за счет варьирования свойств ТМ и состава печатной композиции, управлять процессом массопереноса. Полученные данные необходимы для экспериментальных исследований, однако далее требуют заключительной проверки не в модельных, а в реальных условиях, в экспериментах на животных и затем, после проведения успешных токсикологических испытаний и получения официального разрешения, в клиниках на специально отобранном контингенте больных.

Процесс высвобождения ЛП, как отмечалось выше, включает стадии десорбции из ТМ в результате контакта с растворителем, диффузионного переноса в набухающей и растворяющейся биополимерной матрице, десорбции ЛП из полимера и его диффузии во внешней среде [4,5,129].

Для более удобной интерпретации полученных данных результаты были подвергнуты математической обработке. Как было показано в работах [4,5,33,129], кинетическая кривая десорбции ЛП во внешнюю среду в логарифмических координатах, представляет собой прямую, а значение скорости массопереноса ЛП на начальном участке прямо пропорционально величине тангенса угла ее наклона (Таблицы 18,19).

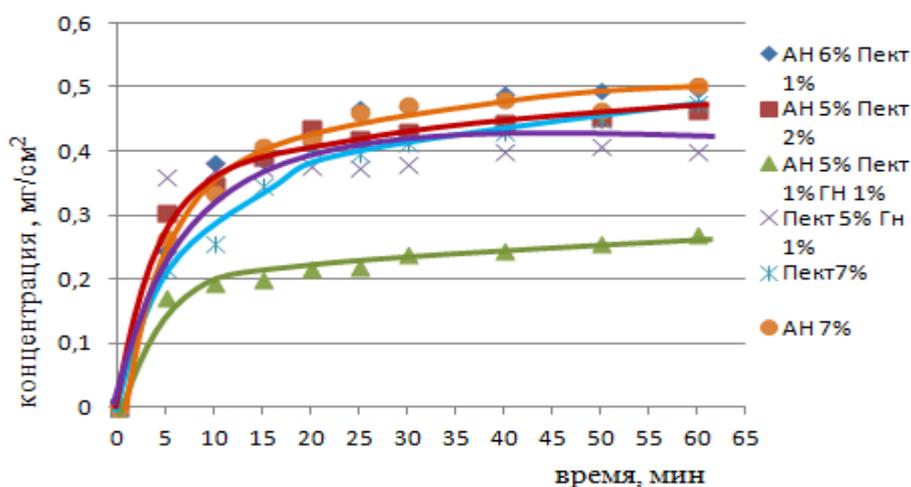


Рисунок 35 - Влияние состава полимерной композиции на кинетику массопереноса ЛП-диоксида из ТМ №2 в дистиллированную воду ($M = 200$)

Таблица 18 – Скорость массопереноса ($K_m \text{ с}^{-1}$) ЛП-диоксида из ТМ № 2 в дистиллированную воду ($M = 200$)

Время, мин	Состав печатной композиции					
	АН 7%+ЛП	АН 6% Пект 1% +ЛП	АН 5% Пект 2% +ЛП	АН 5% ГН 1% Пект 1% + ЛП	Пект 5% ГН 1% +ЛП	Пект 7%
5	3,60	3,6	3,1	2,70	4,5	3,72
10	1,00	1,3	0,79	0,30	0,48	1,02
15	0,60	0,58	0,78	0,15	0,47	0,58
20	0,30	0,26	0,31	0,11	0,45	0,42
25	0,30	0,15	0,30	0,11	0,45	0,14
30	0,30	0,15	0,30	0,11	0,45	0,10

Из данных, представленных на рисунке 35 и в таблице 18 видно, что состав печатной композиции оказывает значительное влияние на кинетику массопереноса ЛП во внешнюю среду. Так, наименьшая скорость массопереноса наблюдается у ТМ №2, напечатанного трехкомпонентной композицией (АН 5,0% - Пект 1,0% - ГН 1,0%), что может быть обусловлено разницей в скорости набухания биополимеров, входящих в состав композиции. Скорость массопереноса ЛП – диоксида для других образцов отличается незначительно. На первых 5-10 минутах процесса высвобождения ЛП во внешнюю среду с ТМ №2 для всех полимерных материалов достигается «ударная» доза ЛП. Равновесная концентрация ЛП достигается через 35 - 40 минут.

На рисунке 36 и в таблице 19 представлены данные, характеризующие высвобождение и скорость массопереноса из ЛП – диоксида из ТМ №3.

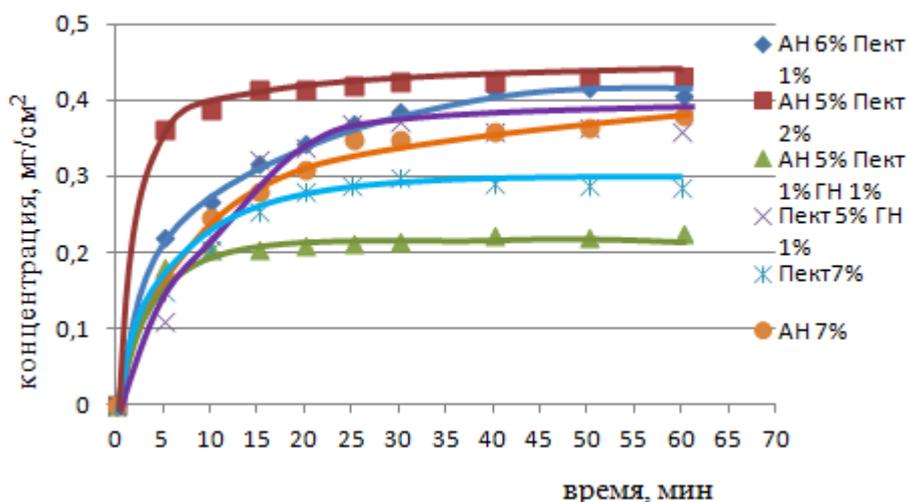


Рисунок 36 - Влияние состава полимерной композиции на кинетику массопереноса ЛП-диоксида из ТМ №3 в дистиллированную воду ($M = 200$)

Таблица 19 – Скорость массопереноса (K_m), c^{-1} ЛП-диоксида из ТМ № 3 в дистиллированную воду ($M = 200$)

Время, мин	Состав печатной композиции					
	АН 7%+ЛП	АН 6% Пект 1% +ЛП	АН 5% Пект 2% +ЛП	АН 5% ГН 1% Пект 1% + ЛП	Пект 5% ГН 1% +ЛП	Пект 7%
5	3,1	3,54	4,00	2,27	3,00	3,00
10	1,36	0,95	0,79	0,61	2,91	1,00
15	0,79	0,81	0,32	0,59	1,42	0,64
20	0,47	0,63	0,17	0,13	0,65	0,29
25	0,34	0,52	0,10	0,11	0,26	0,29
30	0,29	0,47	0,10	0,10	0,26	0,28

Для ТМ №3 наблюдается более ранне, чем для ТМ №2, достижение равновесной концентрации - в первые 15 минут, не зависимо от состава печатной композиции, что можно объяснить особенностями ТМ №3. ТМ №3 имеет поверхностный трикотажный слой, за счет чего полимерная композиция с ЛП после печати фиксируется в большей степени на поверхности ТМ, не проникая в глубь материала как у ТМ №2, при этом привес полимерной композиции на ТМ №2 и ТМ №3 одинаков. За счет более поверхностного расположения полимерного слоя с ЛП, ЛП быстрее диффундирует во внешнюю среду с поверхности ТМ, обеспечивая достижение равновесной концентрации ЛП в более короткий промежуток времени.

На рисунке 37 представлены данные по массопереносу ЛП – диоксидин из полимерных композиций на основе АН и ГН, в различной концентрации нанесенных на ТМ используемые в работе.

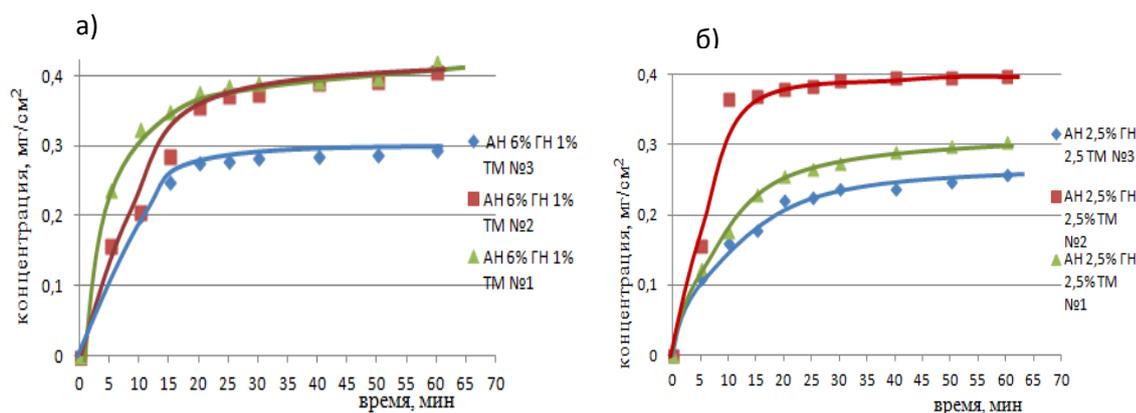


Рисунок 37 - Влияние текстильного материала на кинетику массопереноса ЛП-диоксида из в дистиллированную воду ($M = 200$) (ТМ №1, ТМ №2, ТМ №3 – таблица 5)

Где а) – состав печатной композиции: АН6,0% - ГН 1,0%,

б) - состав печатной композиции: АН2,5% - ГН 2,5%.

Из данных, представленных на риунке 37, можно сделать вывод, что ТМ №2 обеспечивает одинаковую скорость массопереноса ЛП – диоксида в внешнюю среду, вне зависимости от состава полимерной композиции нанесенной на данный ТМ.

Как следует из полученных данных, наиболее значительный прирост концентрации диоксида, составляющий «ударную» дозу ЛП, 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 и выхода ЛП отмечены при использовании композиций, содержащих АН в концентрации 5,0-7,0%, пектин и ГН в концентрации 1,0 – 2,0%. Наименьшая скорость высвобождения ЛП наблюдается из трехкомпонентной гидрогелевой композиции независимо от текстильного носителя.

В пунктах 3.1.1 и 3.4 мы рассматривали принципиальную возможность использования двух способов снижения атравматичности РП на текстильной основе: путем нанесения полимерной композиции и путем создания дополнительного слоя из ПЭ сетки, снижающей адгезию РП к ране, уменьшая тем самым риск травмирования поврежденных тканей при перевязке. В связи сэтим, нами в данном разделе было рассмотрено влияние атравматичного слоя из ПЭ сетки на массоперенос ЛП во внешнюю среду (рисунок 38).

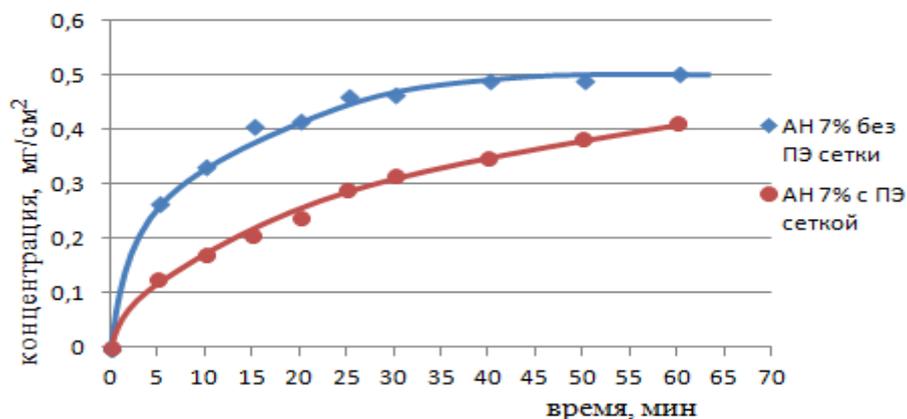


Рисунок 38 - Влияние слоя из ПЭ сетки на кинетику массопереноса ЛП-диоксида из ТМ №2 в дистиллированную воду (M=200)

Данные, представленные на рисунке 38, говорят о снижении скорости массопереноса при наложении сетки, по сравнению с ТМ без ПЭ слоя, что обуславливается гидрофобной природой полиэфирного волокна, при этом равновесная концентрация будет достигаться через большее время, что позволяет говорить об увеличении времени которое РП может находиться на поврежденном участке без замены, снижая тем самым требуемое число перевязок.

Таким образом, зная требования к лечебным аппликациям (высокая «ударная» доза или пролонгация выхода ЛП и создание нужной концентрации в ране и т.д.), мы можем влиять на скорость массопереноса подбором ТМ. Например, для ТМ №2 выход на равновесную концентрацию достигается через 40 минут, что свидетельствует о пролонгированном действии ЛП, которое требуется при доставке ЛП при терапии заболеваний в различных областях медицины (онкология, ревматология и т.д.) У ТМ №3 выход на равновесную концентрацию достигается за первые 15 минут, что учитывая его предполагаемую область использования – косметологию, обеспечит комфортное время использования косметической маски (20-30 минут). Кроме того, влияние на скорость массопереноса оказывает и состав полимерной композиции нанесенной на ТМ. Так, ГН как установлено в ходе экспериментов, является компонентом способным значительно снизить скорость массопереноса ЛП во внешнюю среду, при введении его в печатные композиции более 1,0%, что особенно актуально при создании на его основе с ТМ №1, лечебных материалов для онкологии, где наряду с пролонгацией лечебного действия ГН способен усиливать эффект действия ЛП – цитостатиков [51]. Добавление пектинов в композиции на основе АН не оказывает влияние на высвобождение ЛП во внешнюю среду из ТМ, что позволяет использовать пектин для уиления биологической активности как лечебных текстильных материалов для медицины, так и для косметологии.

Полученные в данном разделе данные свидетельствуют о возможности создавать лечебные материалы с заданными свойствами на основе исследуемых в работе ТМ и полимерных

композиций с повышенной биологической активностью используя смеси биополимеров - полисахаридов, применяя их в практике при лечении различных заболеваний.

3.7 Технология и особенности получения лечебных депо-материалов на основе смеси биополимеров для различных областей медицины

Как говорилось ранее в разделе 3.2, разработка технологии получения лечебных материалов на текстильной основе подразумевает выбор ТМ, разработку оптимального состава композиции, а так же технологию приготовления полимерной композиции, которая включает в себя следующие стадии:

- набухание полимеров в дистиллированной воде;
- перемешивание полимерной композиции;
- процеживание через сито;
- введение ЛП и БАВ с последующим перемешиванием;
- «выстаивание» полимерной композиции с ЛП и БАВ;
- нанесение на ТМ методом текстильной печати с оптимальным количеством проходов ракля;
- сушку;
- упаковку;
- стерилизацию.

Выбор ТМ был проведен нами с учетом требований, выставляемых каждой из областей медицины, в которых планируется применять разрабатываемые изделия (разделы 3.1-3.1.4). Было установлено, что для создания лечебных аппликационных материалов, применяемых в онкологии, целесообразно использование ТМ №1 (ПФ – 2), для применения в комбустиологии и хирургии предложен ТМ №2 (нетканое полотно), ТМ №2 так же предлагается для использования в артрологии; в косметологии для изготовления масок и аппликаций, по нашему мнению, подходит ТМ №3 (нетканое полотно с трикотажным застилом).

Выбор полимеров – основы печатной композиции проводился так же исходя из области медицины, в которой предполагается использование лечебного материала. Для всех рассматриваемых в работе нозологий (комбустиология и хирургия, онкология, косметология, урология) предложено использовать композицию, состоящую минимум из двух биополимеров - альгината натрия и гиалуроната натрия, исходя из лечебного эффекта, который они могут оказать, находясь в одной композиции. Такой выбор объясняется анализом литературных данных [35,45,50,62], а так же результатами экспериментов, проводимых в данной работе. Для применения в косметологии и комбустиологии предложено введение в композицию на основе АН – ГН

третьего биополимера - пектина, что обусловлено его высокими биологически активными свойствами.

В ходе работы было установлено, что технологичной для нанесения на ТМ можно считать вязкость полимерной композиции в диапазоне от 20,0 до 35,0 Па·с (при скорости сдвига 5 с^{-1}). Вязкость гидрогелевых материалов от 4,0 до 6,0 Па·с (при скорости сдвига 5 с^{-1}) можно считать технологичной для получения гидрогелевых материалов, применяемых в урологической практике.

Выше отмечалось, что введение ЛП и БАВ в полимерные композиции определялся областью применения создаваемых лечебных материалов по рекомендации врачей. Так для хирургии, комбустиологии и урологии в композиции было рекомендовано введение препаратов лидокаина (анестетик) и диоксидина (антибактериальный препарат широкого спектра действия), для онкологической практики рекомендован препарат 5 – фторурацил, для артрологии димексид (противовоспалительный препарат, усиливающий проникновения веществ через кожный барьер), гидрокортизон (глюкокортикостероид, способствующий снятию воспаления) и лидокаин. Нужная концентрация ЛП и БАВ на ТМ, согласно нашему исследованию, достигается как за счет точного введения в печатную композицию необходимой концентрации ЛП, так и варьированием числа проходов ракля по шаблону. Создание атравматичного полимерного слоя на поверхности ТМ обеспечивается за счет привеса композиции 20% - 30%, что так же позволяет получать биологически активные лечебные материалы с пролонгированным действием ЛП (раздел 3.6.2.1). В случае необходимости создания дополнительного атравматичного слоя (комбустиология) из ПЭ сетки число проходов ракля должно быть увеличено.

Остановимся еще на одной области медицины, для которой создавались указанные материалы – косметология (дерматология). В косметологии, как правило, ЛП не используются, а применяются различные БАВ (экстракты растений и т.д.), в некоторых случаях возможно использование антибактериальных препаратов. При создании материалов для косметологии ГН можно рассматривать как БАВ, оказывающий влияние на состояние кожи (рисунок 38).

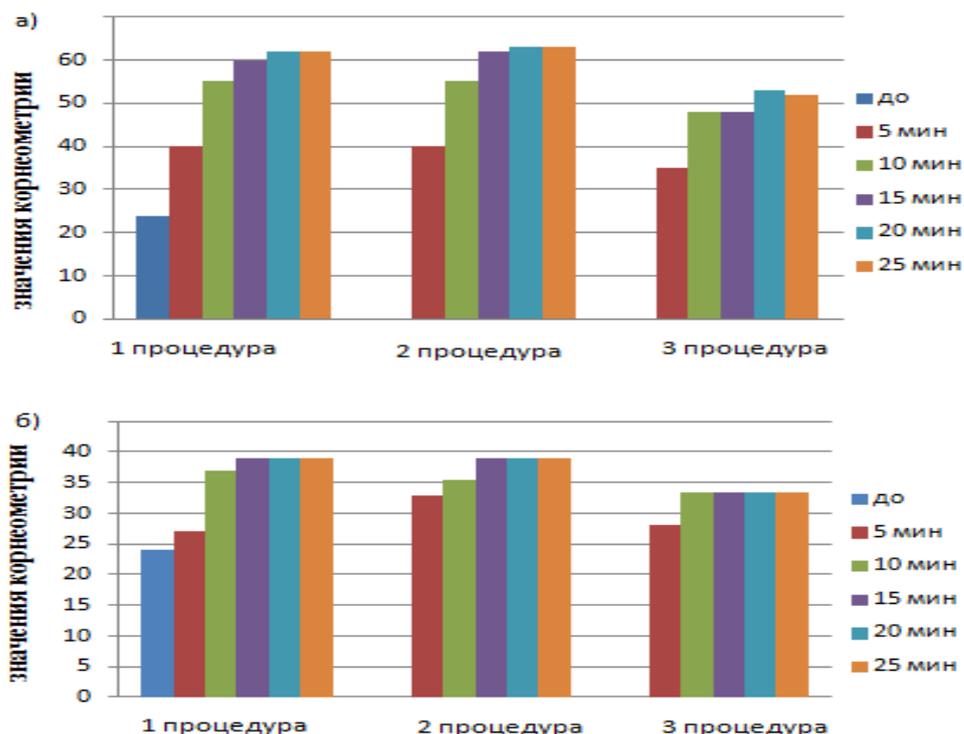


Рисунок 39 - Изменения значений корнеометрии после применения косметических масок¹⁷
 а) с альгинатом натрия – пектином – гиалуронатом натрия; б) с альгинатом натрия.

На рисунке 38 представлены данные по изучению влияния текстильной маски – аппликации (ТМ №3), содержащей композицию на основе АН – ГН – Пектина№2, на состояние кожи пациентов, полученные корнеометрическим методом. Наличие ГН и пектина в композиции усиливает эффект от использования маски, что вероятно, связано как с дополнительным (к эффекту «компресса») увлажнением и гидратацией кожи. Это еще раз подтверждает увеличение биологической активности аппликационного изделия на текстильной основе в случае использования в качестве полимеров – загустителей смеси биополимеров, в частности АН, ГН и пектина. Кроме того, исследования подтвердили факт визуального выравнивания поверхности кожи, что косметологи [84] связывают с затеканием гелей в неровную или поврежденную поверхность кожи. Доказательством воздействия альгинатно-гиалуронатно-пектиновой композиции на увлажнение и качество кожи могут являться показатели корнеометрии.

Важным технологическим вопросом является допустимое время хранения приготовленной полимерной композиции в условиях цеха, т.е. время, в течение которого композиция остается биологически устойчивой к действию микроорганизмов до проведения стерилизации изделия. В цехе производства лечебных гидрогелей и приготовления композиции (класс Д) условия не должны соответствовать условиям, выдвигаемым к стерильным «чистым» комнатам, однако первоначальная присущая ингредиентам обсемененность (например, поступающий на

¹⁷ Работа проведена совместно с ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи; выражаем большую благодарность к.б.н., старшему научному сотруднику С.И.Быковской за помощь в получении и осмыслении результатов.

производство ООО «Колетекс» альгинат натрия в соответствии с сертификатом качества должен иметь общую микробную обсемененность не более, чем $1 \cdot 10^2$ КОЕ/г, что отвечает требованиям ГФ XII, предъявляемым к сырью, используемому для производства стерильных форм) не должна существенно возрастать, иначе стерилизация не приведет к достижению требуемых результатов или потребует очень жестких (порой не приемлемых) условий. Радиационная стерилизация изделий производится в специально оснащенной и аккредитованной сторонней организации и в зависимости от логистических возможностей предприятия время, в течение которого изделия находятся в нестерильном состоянии, может варьироваться. Данные по начальной обсемененности полимерных композиций (после приготовления) представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Микробная обсемененность гидрогелевых композиций с различным содержанием биополимеров

Микроорганизмы	N, КОЕ/г								
	Альгинат натрия 3%			Альгинат натрия, гиалуронат натрия (1:1)			Гиалуронат натрия 3%		
	1 сутки	5 суток	10 суток	1 сутки	5 суток	10 суток	1 сутки	5 суток	10 суток
Бактерии	$2,50 \cdot 10^4$	$3,72 \cdot 10^4$	$5,56 \cdot 10^4$	$3,80 \cdot 10^3$	$3,29 \cdot 10^4$	$5,50 \cdot 10^4$	$1,05 \cdot 10^3$	$5,00 \cdot 10^3$	$1,25 \cdot 10^4$
Грибы	$2,00 \cdot 10^4$	$1,00 \cdot 10^2$	$9,00 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$	$7,50 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$
Общее количество	$4,50 \cdot 10^4$	$3,73 \cdot 10^4$	$5,65 \cdot 10^3$	$3,90 \cdot 10^3$	$3,30 \cdot 10^4$	$5,58 \cdot 10^4$	$1,15 \cdot 10^3$	$5,10 \cdot 10^3$	$1,25 \cdot 10^4$

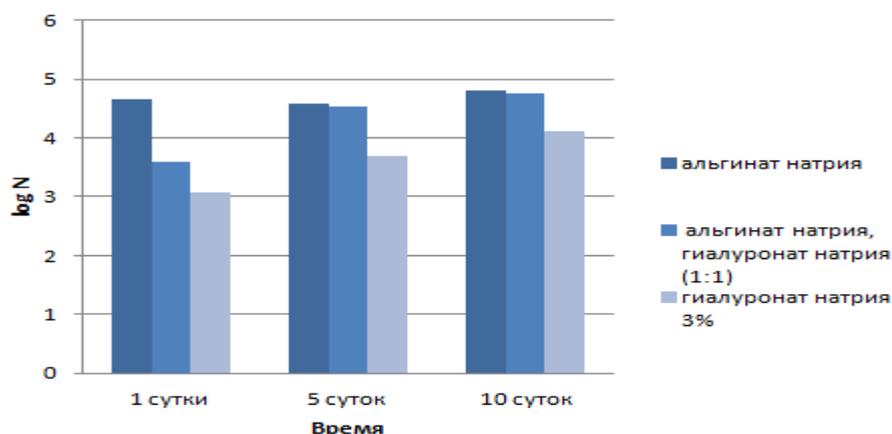


Рисунок 40 - Общая микробная обсемененность гидрогелевых композиций с различным содержанием биополимеров

Как видно из полученных результатов, образцы на основе ГН и АН-ГН имеют несколько меньшую начальную обсемененность по сравнению композицией на основе АН только в первые сутки хранения до финишной стерилизации. При дальнейшем хранении общее количество микроорганизмов в композиции на основе АН и в композиции АН - ГН становится практически одинаковым. В разделе 3.3.2 (рисунки 15 и 16) показано, что вязкость композиций остается неизменной от 1 до 2-3 суток. Это говорит о том, что не смотря на наличие начальной обсемененности композиции на основе биополимеров сохраняют свои свойства в течение этого времени. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что хранение изделий как в виде аппликаций на ТМ, так и в виде гидрогелей более 2 суток в условиях цеха и более 3 суток в промышленных холодильниках без стерилизации нецелесообразно, так как это может привести к деполимеризации за счет разрушения полисахаридов микроорганизмами, что приведет к утере лечебных свойств изделиями.

Для всех ТМ с нанесенной полимерной композицией сушка проводится в расплавленном виде на вешалах при температуре 25-35°C без принудительного воздухообмена, во избежание миграции ЛП к поверхности ТМ, изменения подлинности ЛП и деформации ТМ. На рисунке 41 представлены основные стадии производства лечебных перевязочных материалов.



Рисунок 41 – Основные этапы производства лечебных материалов

где, 1 – приготовление композиции, 2- нанесение на ТМ через сетчатый шаблон, 3 – сушка, 4 –лечебный материал после вырубki, 5 – упаковка изделия в герметичный пакет перед стерилизацией.

Последней технологической операцией является стерилизация готовых упакованных изделий, в процессе которой из материалов должны удаляться все жизнеспособные микроорганизмы [133]. Стерилизации подвергаются все лечебные материалы, контактирующие с кровью, поврежденной кожей и слизистой. Согласно литературным данным [134, 135], основными преимуществами использования метода радиационной стерилизации при получении медицинских изделий (в сравнении с термическими и химическими способами стерилизации) являются возможность его применения для обработки термолабильных веществ (например, ЛП), а также продукции, упакованной в тару, т.е. без непосредственного контакта со стерилизующим агентом [33]. Указанные факторы очень важны, так как необходимо оказывать минимальное, в частности, температурное воздействие на ЛП во избежание изменения их химических и фармакологических свойств, а так же изменения свойств и потери товарного вида полимерного слоя [33].

Стерилизацию проводят на установке «Электронный стерилизатор» с ускорителем электронов У – 003.

Важным вопросом является изменение свойств полимеров в композиции при радиационной стерилизации. Если при облучении лечебных материалов на текстильной основе, содержащих АН, как установлено ранее, [33, 136] полимер подвергается незначительной деполимеризации, то в случае использования ГН и, в частности, стерилизации гидрогелей на его основе, этот вопрос требует особого внимания. Это связано с тем, что, как следует из литературных данных [50], в различных областях медицины рекомендуется использование ГК и ее солей с различной молекулярной массой (см. лит.обзор, рисунок 8). В данной работе мы использовали ГН, разрешенный для медицинского применения с первоначальной молекулярной массой от 59 кДа до 120 кДа. Выбор полимера с такими параметрами был сделан на основе анализа литературных данных и проведенных нами предварительных экспериментов. Известно [50, 137-139], что радиолиз водных растворов ГН заключается в основном в окислительной деструкции, при которой главную роль играет окислительный радикал $\dot{O}H$, поэтому любые процессы, приводящие к появлению гидроксильного радикала, будут сопровождаться необратимым разрушением ГН с образованием низкомолекулярных фрагментов различного химического строения. В нашем случае при использовании на начальном этапе работы ГН с молекулярной массой 59 кДа создаваемые композиции имели низкую вязкость, не подходящую для нанесения через сетчатый шаблон, а после стерилизации композиции вязкость снижалась еще в большей степени. Поэтому в дальнейшем нами для исследования была выбран ГН с молекулярной массой 900 кДа, обеспечивающий нужные для текстильной печати реологические параметры печатных композиций. Кроме того мы предполагали, что деструкция полимера ГН при обязательной технологической операции гамма – стерилизации приведет к снижению значения молекулярной массы [138 - 140], но выбирая условия стерилизации мы сможем управлять этим процессом, достигая значений молекулярной массы полимеров, требуемых для каждого конкретного случая медицинского использования (рисунок 8).

Поэтому нами изучалось изменение молекулярной массы ГН, используемого в работе, в условиях стерилизации, что необходимо для уточнения условий стерилизации и получения материалов с заданными свойствами для различных областей медицины. Особое внимание заслуживает процесс стерилизации гидрогелей для их применения в урологии.

Определение молекулярной массы полимеров проводили методом гельпроникающей хроматографии¹⁸. Полимер или раствор полимера растворяли в 0.1М растворе нитрата натрия до

¹⁸ Работа проводилась совместно с кафедрой химии высоких энергий и радиоэкологии РХТУ им. Д.И. Менделеева (руководитель заведующий кафедрой – к.х.н., доц. Магомедбекова Э.П.). Выражаем большую благодарность преподавателю кафедры Фенину А.А за предоставленные методики и помощь в проведении эксперимента.

концентрации полимера $\sim 0.1\%$ по массе. Полученный раствор анализировали на хроматографе Waters Acquity с рефрактометрическим детектором. Условия анализа: подвижная фаза - 0.1М раствор нитрата натрия; скорость потока 0.6мл/мин; колонка - Ultrahydrogel Linear 7.8x300mm (Waters). Калибровку проводили с помощью стандартных образцов полиэтиленгликоля и гиалуроната натрия ($M_n=10^6$). Для определения молекулярной массы гиалуроната натрия, нанесённого на текстильную подложку, образец ткани размером $\sim 2 \times 10$ см разрезали на кусочки ~ 1 см² и помещали в 100мл 0.1М раствор нитрата натрия (подвижная фаза). стакан с раствором помещали в водяную баню (температура 60°C) и экстрагировали полимер в течение 40 минут при постоянном перемешивании магнитной мешалкой. Раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через фильтр Millipore 0.2мкм, после чего вводили в хроматограф.

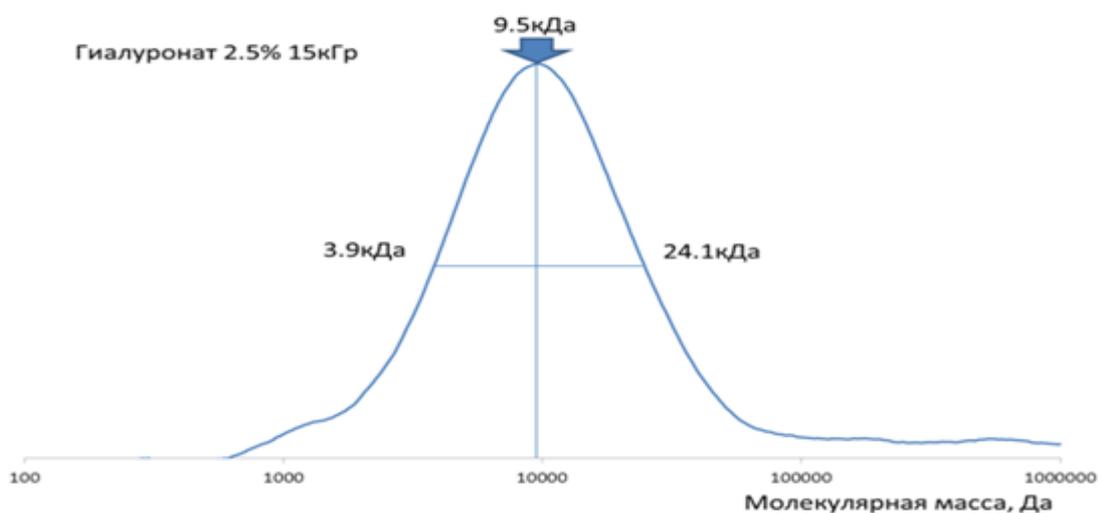


Рисунок 42 - Гель – хроматограмма образца гиалуроната натрия после облучения в дозе 15 кГр.

Облучение образцов проводили на промышленной установке для гамма – стерилизации «Электронный стерилизатор» с ускорителем электронов У - 003 в дозе 6, 10, 15 кГр¹⁹. Данные приведены в таблице 21.

¹⁹ Автор выражает благодарность за помощь в проведении исследования на промышленной установке главному специалисту ЗАО «КОМЕТА» В. В. Жажа.

Таблица 21 – Влияние гамма – стерилизации на молекулярную массу полимеров – полисахаридов.

Состав полимерной композиции	Доза гамма стерилизации, кГр	ММ, кДа
Альгинат натрия 7%	6	43
	10	32
	15	14
Гиалуронат натрия 2,5%	6	39
	10	14
	15	10
Гиалуронат натрия 5,5%	6	56
Гиалуронат натрия 2,0% - Альгинат натрия 5,0%	6	55
	10	35
	15	17

При радиационной стерилизации молекулярная масса ГН снижается, при дозе 6 кГр имеет значение ~ 39 кДа (используемая концентрация 2,5%). Можно предположить, что при более низкой концентрации ГН 1,0 -1,5% (которая рекомендована для материалов используемых в урологической практики), значение молекулярной массы будет несколько ниже. Такой вывод можно сделать, сравнивая значения молекулярной массы 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 [50]. АН так же подвергается деполимеризующему действию радиационной стерилизации, но в меньшей степени. Известно [33], что альгинат натрия с исходной молекулярной массой 142 кДа, после облучения дозой 6 кГр имеет молекулярную массу 47,8 кДа, т.е. происходит ее снижение почти в 3 раза, для ГН снижение молекулярной массы происходит в 23 раза, что свидетельствует о высокой чувствительности этого природного полимера к радиационному облучению, этот факт было необходимо учитывать подборе дозы облучения, при которой в последствии будет происходить стерилизация готовых изделий, согласно разрабатываемому технологическому регламенту производства лечебных материалов.

Получаемые после стерилизации значения молекулярной массы ГН в гидрогелевой композиции удовлетворяют с точки зрения медицинского применения, т.к при такой молекулярной массе ГН способствует преодолению трансэпидермального барьера, восстановлению и стимуляции роста кровеносных и лимфотических капилляров, улучшению микроциркуляции в тканях, что необходимо при лечении урологических заболеваний [114].

Выше отмечалось, что отличительной особенностью полимерных композиций, вводимых в мочевого пузырь, является требуемая по заданию врачей низкая вязкость от 0,1 до 0,7 Па·с, обеспечивающая безболезненное их введение через катетер. Растворы ГК и ее солей подвержены сильному радиолитису при радиационном облучении, что приводит к резкому падению вязкости

раствора полимера из-за деполимеризации, вероятно, за счет большого количества воды в гидрогеле.

Учитывая это, нами был проведен ряд экспериментов по изучению снижения вязкости композиции, содержащей ГН, в условиях стерилизации. Исходное количество полимеров АН и ГН в изучаемой композиции подбиралось таким образом, чтобы конечная вязкость гидрогеля после облучения в дозе 6 кГр после стерилизации соответствовала требуемому диапазону вязкости (от 0,1 до 0,7 Па·с). Экспериментально было установлено, что для применения в урологии оптимальной концентрацией АН является его содержание в гидрогеле от 1,5 до 2,5%, а ГН от 1,0 до 2,0% по сух.веществу.

Выше указывалось, что целью проводимой гамма - стерилизации является получение стерильных материалов. Стерильность и апиrogenность²⁰ гидрогелевых лечебных материалов, контактирующих со слизистыми оболочками при профилактике и лечении воспалительных процессов в урологии, упакованных в шприцы стерильные одноразовые (РУ № ФЗС 2009/05590), закрытые комбистоперами (производства В. Braun Melsungen, Германия) и облучаемых в выбранной нами дозе 6 кГр, оценивалась при проведении исследований в ФГБУ «ВНИИИМТ»²¹ Росздравнадзора. Испытания показали, что представленные образцы соответствуют показателям стерильности и апиrogenности (токсикологическое заключение № 037 – 13, см. приложение В).

Изучение влияния гамма – стерилизации на изменение молекулярной массы ГН в печатной композиции, нанесенной на ТМ по технологии печати при получении лечебных аппликаций, проводилось методом гель - хроматографии (см. методику на стр. 139 данной главы). Испытанию подвергались образцы после печати, сушки и гамма- стерилизации в дозе 15 кГр. Показано, что молекулярная масса ГН, находящаяся до облучения в пределах 900 – 1200 кДа, снижается до значения 100 -120 кДа, ГН с такой молекулярной массой рекомендуется для заживления ран, стимуляции размножения клеток и их миграции в раны [50], что требуется для использования разрабатываемых нами лечебных аппликационных материалов в комбустиологии и хирургии.

Основные технологические аспекты получения разработанных лечебных материалов в зависимости от области применения в медицине представлены в таблице 22. Образцы разработанных материалов приведены на стр. 139.

²⁰ Апиrogenность - отсутствие продуктов метаболизма микроорганизмов – так называемых пирогенных веществ, или пирогенов.

²¹ Автор выражает благодарность сотрудникам Испытательной лаборатории по токсикологическим испытаниям медицинских изделий ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора и лично руководителю испытательной лаборатории Перовой Н. М. за оказанную помощь в проведении и описании эксперимента.

Таблица 22 - Технологические аспекты получения лечебных материалов в зависимости от области применения

Область применения *	Текстильная основа	Состав полимерной композиции, %	Технологические показатели			Форма выпуска
			Число проходов в 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	косметические маски
		Пект 5% ГН 1%	6	20 - 22	15	косметические маски
Урология	-	АН 1,5- 2,5% ГН 1,0- 2,0%	-	4-6**	6	шприцы

* Лекарственные препараты выбираются по рекомендации врачей, в зависимости от области применения.

**Указана начальная вязкость композиции до стерилизации.

В ходе выполнения данной диссертационной работы получены следующие практические результаты:

- разработаны технологические регламенты получения лечебных материалов содержащих АН, ГН и пектин на текстильной и гидрогелевой основе (приложение В);

- проведены токсикологические испытания разработанного гидрогелевого материала на основе ГН и АН в ФГБУ «ВНИИМТ» Росздравсоцразвития России, г. Москва (приложение Б);

- получены положительные токсикологические и технические испытания разработанных гидрогелевых материалов на основе АН и ГН, что позволило начать клиническое изучение (приложения Е);

-клинические испытания разработанных лечебных гидрогелевых материалов проведены в ФГБУ «РНЦРХТ» Минздравсоцразвития России, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России (приложение Е)

-по результатам работы получены патенты на композицию и способы лечения урологических заболеваний.

Разработанные лечебные материалы и области их применения



Лечебные аппликации, применяемые для лечения артрозов (ревматология (артрология))



Лечебные аппликации для применения в онкологии при лучевой терапии опухолей молочной железы



Гидрогелевая композиция для терапии урологических заболеваний. Форма выпуска шприц со стоппером



Косметическая аппликация (маска)

Заключение

1. С целью разработки технологии производства лечебных депо-материалов на текстильной основе для различных областей медицины, обладающих высокой биологической активностью, проведен анализ литературных и практических данных о возможных способах получения этих материалов и применении различных видов природных полимеров в качестве носителей лекарственных препаратов, 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 для различных областей медицины, 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. Научно 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 трикотажным 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. Проведен выбор полимеров-полисахаридов для их использования в качестве загустителей печатной композиции среди биополимеров, разрешенных для применения в медицинской практике (альгинат натрия, гиалуронат натрия и пектины (из различного сырья)). Подобраны количественные и качественные составы композиций на основе исследуемых биополимеров и композиций на основе их смесей, обеспечивающие реологические и технические характеристики, необходимые для их нанесения на текстильный материал, с целью получения лечебных материалов 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 полиэфирной сетки на поверхности раневого покрытия. Разработаны технологические решения для получения лечебных раневых покрытий с повышенной степенью атравматичности к ране. Показано, что для снижения атравматических свойств ТМ следует использовать композиции с составами: альгинат натрия 6,0-7,0%, альгинат натрия 5,0-6,0% - гиалуронат натрия-1,0%,. Композиции, содержащие альгинат натрия 2,5% - гиалуронат натрия 2,5% и гиалуронат натрия 2,5% обладают низкими показателями атравматичности, и не

рекомендованы для применения; композиции, содержащие, гиалуронат натрия - 2,5%, за счет своих упруго-эластичных свойств не позволяют создавать дополнительный атравматичный слой из полиэфирной сетки.

6. На основании анализа диффузионно-сорбционных закономерностей массопереноса лекарственных препаратов 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 альгината натрия дополнительно биополимеров-полисахаридов (гиалуронат натрия, пектин) не снижает полноты массопереноса лекарственных препаратов, 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 лекарственных веществ, что позволяет получать лечебный материал с прогнозируемыми свойствами. Так, введение в композиции на основе альгината натрия 5,0-6,0% пектина от 1,0 до 2,0% не оказывает существенного влияния на скорость и полноту массопереноса ЛП, добавление к композиции на основе 5,0-6,0% альгината натрия и альгинат натрия 5,0-6,0% - пектин-1,0% гиалуроната натрия в концентрации 1,0-2,0% приводит к снижению скорости высвобождения ЛП, во всех случаях время достижения равновесной концентрации ЛП на равновесную прямую составляет 30-40 мин. Наличие дополнительного слоя из полиэфирной сетки во всех случаях снижает скорость массопереноса, равновесие наступает минимум через 60 мин, способствуя тем самым пролонгации высвобождения ЛП, что позволит снизить количество перевязок.

7. Для гидрогелевых депо-материалов, предполагаемых к использованию в урологической практике, установлено влияние соотношения альгинат натрия – гиалуронат натрия на защитное действие, оказываемое гидрогелевым материалом на стенки биологического органа (мочевой пузырь). Установлено, что добавление альгината натрия к гиалуронату натрия, способствует удержанию гиалуроната натрия на стенках органа и более длительному лечебному воздействию гиалуроната натрия на биологический орган, что способствует восстановлению поврежденных тканей уротелия и защищает их от агрессивного воздействия биологических жидкостей. Показано, что композиции на основе альгината натрия и гиалуроната натрия высвобождают введенные в них ЛП, усиливая тем самым лечебный эффект.

8. Изучено влияние радиационного способа стерилизации лечебных депо-материалов на текстильной и гидрогелевой основе, содержащих в составе загущающей композиции несколько биополимеров (альгинат натрия, гиалуронат натрия, пектин). Показана возможность получения лечебных депо-материалов с заданными свойствами: с заданными реологическими

характеристиками (для гидрогелевых материалов), с требуемой молекулярной массой полимеров (особенно важно для гиалуроната натрия, т.к. молекулярная масса влияет на лечебные свойства данного полимера) в раневом покрытии и гидрогелевой композиции, с учётом процесса деполимеризации биополимеров при радиационной стерилизации. Основываясь на полученных экспериментальных данных зависимости получаемой молекулярной массы полимеров от дозы облучения при радиационной стерилизации, подобраны начальные молекулярные массы полимеров.

8. Проведены токсикологические испытания разработанных лечебных материалов с альгинатом натрия и гиалуронатом натрия на гидрогелевой основе и лечебных материалов с альгинатом натрия, гиалуронатом натрия и пектином на текстильной основе в ФГБУ «Всероссийский Научно-Исследовательский и Испытательный Институт Медицинской Техники», г. Москва. Показано, что разработанные материалы по токсиколого-гигиеническим и санитарно-химическим показателям отвечают требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, контактирующим с раневой поверхностью, нетоксичны, стерильны.

9. 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».

10. Разработаны методики применения лечебных гидрогелевых материалов в урологической практике.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АН – альгинат натрия

БАВ – биологически активное вещество

ВВ – вискозное волокно

ГК – гиалуроновая кислота

ГН – гиалуронат натрия

ЛП – лекарственный препарат

ЛП – лекарственный препарат

НМ – нетканый материал

НСПП – нестероидный противовоспалительный препарат

ПЕКТ - пектин

ПЭ – полиэфир

РП – раневое покрытие

ТМ – текстильный материал

ХЛ –В – хлопоко-вискозное волокно

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Ангиогенез - процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани

Внеклеточный матрикс – внеклеточные структуры ткани, составляющие основу соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ.

Грануляционная ткань - богатая сосудами и молодыми клетками соединительная ткань; образуется при заживлении ран или вокруг участков некроза с последующим ее созреванием и формированием рубца.

Деконтаминация - освобождение неживых объектов внешней среды от потенциально патогенных или вызывающих другие нежелательные процессы микроорганизмов.

Дерма - толстый внутренний слой кожи, лежащий под эпидермисом.

Капилляры - мелкие кровеносные сосуды, соединяющие артерии и вены.

Комбустиология - Ожоговая медицина — сравнительно молодая отрасль медицины, изучающая тяжёлые ожоговые поражения и связанные с ними патологические состояния.

Нейтрофилы - клетки крови, отвечающие за защиту организма от бактериальных и грибковых инфекций

Фибробласты - клетки соединительной ткани организма, синтезирующие внеклеточное пространство

Цистит - воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря.

Эксудат - богатая белком жидкость, содержащая форменные элементы крови, выходящая из мелких вен и капилляров в окружающие ткани и полости тела при воспалении.

Эпидермис - наружный слой кожи, является многослойным производным эпителия. В толстой коже (не покрытой волосами) он включает в себя пять слоёв располагающихся над дермой и осуществляющих преимущественно барьерную функцию.

Эпителий - слой клеток, выстилающий поверхность (эпидермис) полостей тела, а также слизистые оболочки внутренних органов, пищевого тракта, дыхательной системы, мочеполовые пути. Кроме того, образует большинство желёз организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назаренко, Г. И. Рана. Повязка. Больной. Современные медицинские технологии / Г. И. Назаренко, И. Ю. Сугурова, С. П. Глянцев. – М.: Медицина, 2002. – 472 с.
2. Кричевский, Г. Е. Нано-, био-, химические технологии и производство нового поколения волокон, текстиля и одежды / Г. Е. Кричевский. – М.: Известия, 2011. – 526 с.
3. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных / Бойко А. В. [и др.]; под ред. А. В. Бойко [и др.]. – М.: Специальное издательство медицинских книг: МК, 2013. – 194 с.
4. Олтаржевская, Н. Д. Теоретические основы и технология получения текстильных медицинских материалов с заданными свойствами: дис. ... д-ра техн. наук : 05.19.03 / Олтаржевская Наталия Дмитриевна. – СПб., 1994. – 366 с.
5. Коровина, М. А. Разработка методологии и технологии создания лечебных текстильных и гидрогелевых аппликаций для направленной местной доставки лекарств при лучевой терапии онкологических заболеваний (теория и практика): дис. ... д-ра техн. наук : 05.19.02 / Коровина Мария Анатольевна. – М., 2011. – 399 с.
6. Гаджиева, З. К. Возможности применения гиалуроновой кислоты в лечении больных хроническим циститом / З. К. Гаджиева // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2014. – №2 (5). – С. 30-35.
7. Унижаева, А. Ю. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи [Электронный ресурс] / А. Ю. Унижаева, С. А. Мартыничик // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. – 2012. – №6 (28). – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/447/30/>
8. Емельянов, А. В. Биологически активные перевязочные средства для комплексного лечения ран / А. В. Емельянов, А. В. Лешневский // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы IV Международной конференции / под ред. В. Д. Федорова, А. А. Адамяна. – М., 2001. – С. 33.
9. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.
10. Разработка новых биологически активных перевязочных средств и методология их применения [Электронный ресурс] / А. А. Адамян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2004. – № 12. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/pirogov/detail/223/3233/.ru>
11. Современные раневые покрытия : монография / Э. В. Луцевич [и др.] ; под ред. Э. В. Луцевича – М. ; Смоленск, 1996. – 87 с.

12. Носкова, Т. И. Классификация и основные характеристики современных перевязочных средств / Т. И. Носкова, С. В. Добыш // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: материалы IV Международной конференции / под ред. В. Д. Федорова, А. А. Адамяна. – М., 2001. – С.29.
13. Медицинское товароведение : методическое пособие к лабораторным занятиям / Л. Н. Геллер, Н. П. Беда, Л. А. Гравченко. – Иркутск : ИГМУ, 2014. – 18 с.
14. Восстановление дефектов кожи у больных ладонно-подошвенным псориазом с помощью нового биопластического материала «Гиаматрикс» / О. И. Бурлуцкая [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – № 3. – С. 52-54.
15. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review / Joshua S. Boateng [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2008. – V. 97, № 8. – P. 2892-2923.
16. Баринов, В. Е. Возможности применения современных интерактивных повязок в комплексном лечении венозных трофических язв [Электронный ресурс] / В. Е. Баринов, В. Г. Никитин, А. А. Мильчаков // Hartmann помогает лечить : информ. сайт. – Режим доступа: http://www.combisensation.ru/library/library/nauchnye_statii/vozmozhnosti-primeneniya-sovremennyh-interaktivnyh-povyazok-v-kompleksnom-lechenii-venoznyh-troficheskikh-yazv/
17. Цыган, В. Н. Патогенетическое обоснование применения биоактивных раневых покрытий на догоспитальном этапе медицинской помощи / В. Н. Цыган, В. И. Бадалов, К. Н. Касанов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 4. – С. 66-70.
18. Филатов, В. Н. Биологически активные текстильные материалы. Т. 1. Терапевтические системы «Дальцекс-трипсин» / В. Н. Филатов, В. В. Рыльцев. – М.: Информэлектро, 2002. – 248 с.
19. Туманов, В.П. Современные перевязочные средства и раневой процесс [Электронный ресурс] / В.П. Туманов // Эстетическая медицина – 2003. – Т.2. -№ 28 . – Режим доступа: http://agazin.ru/pr/category.php?id_category=427
20. Олтаржевская, Н. Д. Биологически активные текстильные материалы : лекции: в 3 ч. / Н. Д. Олтаржевская. – М. : Российский заочный институт текстильной и легкой промышленности, 2001. – Ч. 1. – 31 с. ; Ч. 2. – 27 с. ; Ч. 3. – 40 с.
21. Сергеенков, А. П. Тенденции развития производства нетканых материалов технического назначения / А. П. Сергеенков // Нетканые материалы. Продукция, оборудование, технологии. – 2012. – № 1. – С. 2-4.
22. Новый метод получения полимерных раневых покрытий / Н. Р. Кильдеева [и др.] // Третий конгресс химиков-текстильщиков и колористов : сборник тезисов пленарных и стендовых докладов. – М., 2000. – С. 67.

23. Пат. 2422133 Российская Федерация, МПК А61К 9/00, А61L 15/22, А61L 15/28, А61F 13/02, А61L 15/44. Гидрофильный гель, способ его получения (варианты), раневое покрытие и перевязочное средство на его основе / Антонов С. Ф. [и др.] ; заявитель и патентообладатель Федер. гос. унитарное предприятие «Гос. науч.-исслед. ин-т особо чистых биопрепаратов» Федер. мед.-биол. агентства. – № 2009143612/15 ; заявл. 26.11.09 ; опубл. 27.06.11, Бюл. № 18. – 18 с.
24. Пат. 2465921 Российская Федерация, МПК А61L 15/12, А61L 15/28, А61L 15/44, А61F 13/00. Способ получения лечебной салфетки / Олтаржевская Н. Д. [и др.] ; заявитель и патентообладатель Мин-во пром-сти и торговли Рос. Федерации. – № 2011140415/15 ; заявл. 05.10.11 ; опубл. 10.11.12, Бюл. № 31. – 4 с.
25. Пат. 2172168 Российская Федерация, МПК А61К9/08, А61К9/06, А61К31/728, А61К31/245, А61К31/4415, А61К35/78, А61Р17/00. Композиция для заживления ран на основе гиалуроновой кислоты / Лебедева Е. М., Федорищев И. А. ; заявитель и патентообладатель Лебедева Елена Маратовна, Федорищев Игорь Александрович ; заявл. 11.05.00 ; опубл. 20.08.01.
26. Биосовместимые материалы : учебное пособие / И. И. Агапов [и др.] ; под ред. В. И. Севостьянова, М. П. Кирпичникова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 544 с.
27. Егорова, Е. А. Разработка комплексной терапии ран конечностей различного генеза с применением поликомпозиционных перевязочных средств на текстильно-биополимерной основе : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Егорова Елена Алексеевна. – М., 2005. – 292 с.
28. Schindler, W. D. Chemical finishing of textiles / W. D. Schindler, P. J. Hauser. – UK: Woodhead Publishing Limited, 2004. – 224 p. – (Woodhead Publishing series in textiles).
29. Олтаржевская, Н. Д. Новые способы получения лечебных текстильных материалов / Н. Д. Олтаржевская, В. В. Рыльцев. – М.: ЦНИИТЭИлегпром, 1992 – 67 с. – (Трикотажная и текстильно-галантерейная промышленность : обзорная информация ; Вып. 1).
30. Кричевский, Г. Е. Химическая технология текстильных материалов : учебник для вузов : в 3 т. / Г. Е. Кричевский. – М. : Российский заочный институт текстильной и легкой промышленности, 2001. – Т. 1. – 436 с. ; Т. 2. – 540 с. ; Т. 3. – 298 с.
31. Савилова, Л. Б. Применение технологии печати и аппретирования для получения медицинских повязок пролонгированного лечебного действия : дис. ... канд. техн. наук : 05.19.02 / Савилова Лариса Борисовна – СПб., 1993. – 152 с.
32. Фомина, Е. В. Технология получения лечебных текстильных материалов для физиотерапии : дис. ... канд. техн. наук : 05.19.02 / Фомина Елена Викторовна – М., 2014. – 221 с.
33. Валуева, М. И. Технология получения текстильных и гидрогелевых депо-материалов с радиопротекторными свойствами : дис. ... канд. техн. наук : 05.19.02 / Валуева Мария Игоревна – Иваново, 2014. – 242 с.

34. Итоги науки и техники. Серия "Химия и технология высокомолекулярных соединений". Т. 16. Химия и технология медико-биологических полимеров. / Гл. ред. серии В. В. Бондарь. – М. : ВИНТИ, 1981. – С. 300.
35. Бочек, А. М. Перспективы использования полисахаридов разного происхождения и экологические проблемы, возникающие при их переработке / А. М. Бочек // Химические волокна. – 2008. – № 3. – С.18-23.
36. Полимеры медицинского назначения / [Ацуми Кадзухико и др.] ; под ред. Сэноо Манабу ; пер. с яп. М. К. Овечкина, Н. Ф. Митрофановой. – М. : Медицина, 1981. – 248 с.
37. Wysokińska Z. Market for Starch, Hemicellulose, Cellulose, Alginate, its Salts and Esters, and Natural Polymers, including Chitin and Chitosan : Analysis Results / Z. Wysokińska // *Fibres & textiles in Eastern Europe*. – 2010. – V. 18, № 6. – P. 7-13.
38. Олтаржевская, Н. Д. Текстиль и медицина. перевязочные материалы с пролонгированным лечебным действием / Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Л. Б. Савилова // *Российский химический журнал* – 2002. – Т. XLVI, № 1. – С. 133-141.
39. Олтаржевская, Н. Д. Лечебные текстильные материалы «Колетекс» – эффективные многофункциональные депо-системы / Н. Д. Олтаржевская, Г. Е. Кричевский // *Химико-фармацевтический журнал* – 2005. – № 3. – С. 42-50.
40. Coletex = Колетекс [Электронный ресурс] : сайт. - Режим доступа: [http:// www.coletex.ru](http://www.coletex.ru).
41. Радиопротекторная активность металлокомплексов фенольных соединений в присутствии альгината натрия / М. И. Валуева [и др.] // *Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты : материалы докладов VIII Международного симпозиума, 2-5 октября 2012 г., Москва*. – М. : Российский университет дружбы народов, 2012. – С.35-36.
42. *Advanced textiles for wound care* / edited by S. Rajendran. – UK : Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC, 2009. – 336 p. – (Woodheadpublishing in textiles).
43. Прогресс техники и технологии печатания тканей / Б.Н. Мельников, И.Б. Блиничева, Г.И. Виноградова и др. – М.: Легкая индустрия. – 1980. – 264с., ил.
44. Petrulyte, S. *Advanced textile materials and biopolymers in wound management* / S. Petrulyte // *Danish medical bulletin*. – 2008. – V.55, № 1. – P. 72-77.
45. Усов, А. И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А. И. Усов // *Успехи химии*. – 1999. – Т. 68, № 11. – С. 1051-1061.
46. Patent US 4948575, МПК А61L 15/42, А61L 25/00. Alginate hydrogel foam wound dressing / Cole S. M., Garbe J. ; заявитель и патентообладатель Minnesota Mining and Manufacturing Company. – № 07/301,312; заявл. 24.01.1989; опубл. 14.08.1990. – 7 с. [Электронный ресурс] // Google Patents. – Режим доступа:
<https://www.google.ru/patents/CA2008441A1?cl=en&dq=Alginate+hydrogel+foam+wound+dressing/+/>

- Cole+S.+M.,+Garbe+J.&hl=ru&sa=X&ved=0CBsQ6AEwAGoVChMI9dTEqvn6xgIV4qZyCh3hrQBY.r
ц
47. Microbial production of biopolymers and polymer precursors: applications and perspectives / editor by H. A. Bernd. – UK : Caister Academic Press, 2009. – X, 294 p.
 48. Кричевский, Г. Е. Репарация (регенерация, восстановление) пораженных тканей и органов с помощью нановолокон и текстиля / Г. Е. Кричевский // Текстильная промышленность. – 2010. – № 5. – С. 63-67.
 49. Современные перевязочные средства // Фармацевтический вестник информационно – аналитическая газета. – 2010. – № 36 (610). Код доступа:<http://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-archiv-gazety/sovremennye-perevjazochnye-sredstva.html#.VLVFSk0cQdU>.
 50. Хабаров, В. Н. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине / В. Н. Хабаров, П. Я. Бойков, М. А. Селянин. – М. : Практическая медицина, 2012. – 224 с.
 51. Противораковая деятельность гиалуронана [Электронный ресурс] / М. С. Филион [и др.] // MedGel : сайт. - Режим доступа: https://medgel.ru/articles/scientific/scientific_1000045.html.
 52. Шикина, Е. А. Использование трансдермальных лекарственных систем "Колетекс" в лечении остеоартроза и подагрического артрита : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Шикина Елена Алексеевна. – М., 2004. – 106 с.
 53. Матчин, Е. Н. Применение повязок, содержащих гиалуроновую кислоту, в комплексном лечении обожженных : информационное письмо Всероссийского научно-практического общества хирургов. – Тула, 1998. – 13с.
 54. Куриозин – скорая помощь для вашей кожи [Электронный ресурс] : сайт. – Режим доступа: <http://www.kuriozin.ru/consult/>.
 55. Meyer, K. Highly viscous sodium hyaluronate / K. Meyer // Journal of Biological Chemistry. – 1948. – V. 176, № 2. – P. 993-997.
 56. Scott, J. E. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl radicals is dependent on hyaluronan molecular mass / J. E. Scott, D. Presti // Cell Biochemistry and Function. – 1994. –V.12, № 4. –P. 281-288.
 57. Особенности регенерации роговицы при применении биопластического материала на основе гиалуроновой кислоты / В. Н. Канюков [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. –2012. – №12 (148). – С. 76-79.
 58. Гиалуроновая кислота в лечении ран и ожогов / Е. Н. Матчин [и др.] [Электронный ресурс] // Комбустиология : науч.-практ. журн. – 2002. – № 11. – Режим доступа: <http://combustiolog.ru/journal/gialuronovaya-kislota-v-lechenii-ran-i-ozhogov/>.

59. Аверьянова, Е. В. Пектин. Получение и свойства : методические рекомендации по выполнению лабораторных работ для студентов специальности 070100 "Биотехнология" и "Пищевые биологические активные добавки" / Е. В. Аверьянова, Р. Ю. Митрофанов. – Бийск : Издательство Алтайского государственного технического университета, 2006. – 44 с.
60. Лепилова, О.В. Поиск нетрадиционных источников сырья для получения пектина медицинского назначения / О. В. Лепилова, С. А. Кокшаров // Сегодня и завтра медицинского, технического и защитного текстиля. Роль традиционных и высоких технологий («Медтекстиль – 2012») : международная научно-практическая конференция и школа молодых ученых, 8-9 октября 2012 г., Москва : тез. докл. – М., 2012. – С. 41.
61. Пектины из нетрадиционных источников: технология, структура, свойства и биологическая активность / С. Т. Минзанова [и др.] : монография. – Казань : Печать-Сервис – XXI век, 2011. – 224 с.
62. Новые препараты на основе пектина для лечения детоксикации организма человека и лечения раневых инфекций и ожоговых ран : методические рекомендации / А. С. Берикетов [и др.] ; Кабардино-Балкарский государственный университет [и др.]. – Нальчик, 2004. – 21 с.
63. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна : Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
64. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А. Е. Васильев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 29-41.
65. ГОСТ 3816-81 Полотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств. – М. : ИПК Издательство стандартов, 1997. – 13 с.
66. ГОСТ 9412-93 Марля медицинская. Общие технические условия. – М. : ИПК Издательство стандартов, 2003. – 8 с.
67. ГОСТ 12088-77 Материалы текстильные и изделия из них. Метод определения воздухопроницаемости. – М. : ИПК Издательство стандартов, 2003. – 10 с.
68. American Association of Textile Chemists and Colorists // Technical manual.- V. 81. -2006 . - 464 p.
69. Кукин, Г. Н. Текстильное материаловедение. Ч. 3. / Г. Н. Кукин, А. Н. Соловьев ; под ред. Г. Н. Кукина. – М. : Легкая индустрия, 1967. – 302 с.
70. ГОСТ 8847-85 Полотна трикотажные. Методы определения разрывных характеристик и растяжимости при нагрузках, меньше разрывных. Методы определения прочности. – М. : ИПК Издательство стандартов, 1986. – 22 с.
71. ГОСТ Р 53226-2008 Полотна нетканые. Методы определения прочности. – М. : Стандартинформ, 2009. – 23 с.

72. ГОСТ Р ИСО 3071-2008 Материалы текстильные. Метод определения рН водного экстракта. – М. : Стандартиформ, 2009. – 6 с.
73. ГОСТ Р 53498-2009 Средства перевязочные пластырного типа. Методы испытаний. – М. : Стандартиформ, 2010. – 16 с.
74. Основы химической технологии волокнистых материалов : учебное пособие / Т. Д. Балашова [и др.]. – М. : МГТУ им. А. Н. Косыгина, 2005. – 363 с.
75. Методы исследования в текстильной химии : справочник / под ред. Г. Е. Кричевского. – М. : Легпромбытиздат, 1993. – 401 с.
76. ГОСТ 4919.2-77 Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления буферных растворов. – М. : Издательство стандартов, 2000. – 11 с.
77. Неорганическая химия : методические указания к лабораторным работам / авт.-сост.: Н. А. Ошуева, М. Н. Рябова, К. Г. Карапетян ; Северо-западный государственный заочный университет, Кафедра химии. – СПб. : Изд-во СЗТУ, 2005. – 80 с.
78. Мухаметзянов, А. М. Социально- гигиенические аспекты ожогов и пути оптимизации помощи ожоговым больным : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / Мухаметзянов Азат Мунирович. – М., 2010. – 24 с.
79. Форст, И. Ф. Исследование впитывающей способности перевязочных материалов / И. Ф. Форст, Л. Б. Казанцева, Т. А. Макарова // Новые разработки в области производства текстильных изделий медицинского назначения : сб. науч. тр. – М.: ЦНИИТЭИлегпром, 1989. – С. 71-76.
80. Моисеева, А. А. Разработка технологии получения текстильных лечебных материалов с адгезионными свойствами : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.19.02 / Моисеева Антонина Анатольевна. – М., 1998. – 34 с.
81. Аганина, Е. Н. Повязки POVI SILKOFIX в лечении ожогов [Электронный ресурс] / Е. Н. Аганина, О. Л. Ведерникова // Комбустиология : науч.-практ. журн . – 2011. – № 46/47. – Режим доступа: <http://combustiology.ru/journal/razdel-5-mestnoe-lechenie-ozhgov-konservativny-e-metody/>.
82. Шаповалов, С. Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии [Электронный ресурс] / С. Г. Шаповалов // ФАРМиндекс-Практик. – 2008. №8 : Хирургия. – Режим доступа: http://www.pharmindex.ru/practic/8_hirurgia.html.
83. Равное право на жизнь [Электронный ресурс] : некоммерческое партнерство : сайт. – Режим доступа <http://www.ravnoepravo.ru>.
84. Марголина, А. А. Новая косметология / А. А. Марголина, Е. И. Эрнандес. – [2-е изд.] – М. : Косметика и медицина, 2005. – 424 с.
85. Грибкова, В. А. Разработка технологии получения профилактических и лечебных текстильных материалов для применения в косметологии и дерматологии : 05.19.02 : дис...канд. техн. наук / Грибкова Вера Анатольевна. – М., 2005. – 202 с.

86. Олтаржевская, Н. Лифтинг-маски на текстильной основе / Н. Олтаржевская, В. Грибкова // Косметика и медицина. – 2006. – №3. – С.40-48.
87. Олтаржевская, Н. Д. Текстиль и косметика / Н. Д. Олтаржевская, В. А. Грибкова // Текстильная промышленность. – 2002. – №8. – С.121-123.
88. Методы получения текстильных материалов со специальными свойствами (антимикробными и огнезащитными) / З. Ю. Козинда [и др.]. – М. : Легпромбытиздат, 1988. – 112 с.
89. Олтаржевская, Н.Д. «Колетекс» - новый отечественный перевязочный материал пролонгированного лечебного действия / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, В.В. Кузнецов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2002. - №1. – С.40-41.
90. Текстильная печать в производстве материалов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний / М. А. Данилова [и др.]. // Текстильная промышленность. – 2007. – № 8. – С. 25-29.
91. Харькова, Н. А. Применение гидрогелевых материалов «Колетекс-АДЛ» и «Колегель» в лечении гнойных фронтитов / Н. А.Харькова, М. Ю. Герасименко, Е. А. Егорова // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 176-181.
92. Жуковский, В. А. Научное обоснование и разработка технологии волокнистых хирургических материалов со специальными свойствами : дис. ... д-ра. техн. наук : 05.17.06 / Жуковский Валерий Анатольевич. – СПб., 2013. – 288 с.
93. Киселев, А. М. Основы пенной технологии отделки текстильных материалов : монография / А. М. Киселев ; Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна. – СПб : СПГУТД, 2003. – 551 с.
94. Хлыстова, Т. С. Влияние технологических факторов на реологические свойства биополимерных композиций на основе полисахаридов // Технологии XXI века в легкой промышленности. – 2011. – № 5. – С. 57–67.
95. Никитенкова, В. Н. Разработка технологии печатания хлопчатобумажных тканей пигментными красителями с использованием хитозана : дис. ... канд. техн. наук : 05.19.02 / Никитенкова Валентина Николаевна. – М., 2002. – 174 с.
96. Сенахов, А. В. Загустки, их теория и применение / А. В. Сенахов, В. В. Коваль, Ф. И. Садов. – М. : Легкая индустрия, 1972. – 304 с.
97. Хмельницкий, С. И. Перспективы использования суперпористых гидрогелей и их композиций на основе поливинилового спирта в новых медицинских технологиях [Электронный ресурс] / С. И. Хмельницкий, Д. Е. Лесовой // Новости медицины и фармации : газета. – 2008. – № 3 (234). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-4444/article-4452/>.
98. Rodrigues, A. Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery / A. Rodrigues, Emeje M. // Carbohydrate Polymers. – 2012. – V. 87, № 2. – С. 987–994.

99. Швайчак, Э. Зависимость вязкости водного раствора гиалуроновой кислоты от ее микроструктуры. Ч. I // Российский журнал биомеханики. – 2003. – Т.7. - № 3. – С. 87-98.
100. Муратова, Е. И. Реология кондитерских масс : монография / Е. И. Муратова, П. М. Смолихина ; Тамбовский государственный технический университет. – Тамбов : ТГТУ, 2013. – 187 с.
101. Смирнова, Е. А. Термодинамика совместимости компонентов и реологические свойства смесей синтетических полимеров с полисахаридами : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.04 / Смирнова Елена Алексеевна. – Екатеринбург, 2006. – 22 с.
102. Шрамм, Г. Основы практической реологии и реометрии / Г. Шрамм ; пер. с англ. И. А. Лавыгина ; под ред. В. Г. Куличихина. – М. : КолосС, 2003. – 311 с.
103. Малкин, А. Я. Реология: концепции, методы, приложения : авторизованный перевод с английского языка / А. Я. Малкин, А. И. Исаев. – СПб. : Профессия, 2007. – 557 с.
104. Дякина, Т. А. Концентрированные эмульсии на основе смесей желатины с лецитином: реологические свойства / Т. А. Дякина, С. Р. Деркач, С. М. Левачев // Вестник Московского университета. Серия 2, Химия. – 2004. – Т. 45, № 1. – С. 58–63.
105. Швайчак, Э. Зависимость вязкости водного раствора гиалуроновой кислоты от внешних полей. Ч. II // Рос.журн. биомех. – 2004. – Т.8. – № 1. – С. 98 – 104.
106. Archer, L.A. A molecular theory of flow alignment and tumbling in sheared nematic liquid crystals / L. A. Archer, R. G. Larson // Journal of Chemical Physics. – 1995. – Vol. 103, № 8. – P. 3108–3111.
107. Fischer, E. Shear flow affects secondary and tertiary structures in hyaluronan solution as shown by rheo-NMR / E. Fischer [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2002. – Vol. 602/603. – P. 303–311.
108. Самойлов, В. А. Технология и свойства структурированных молочных продуктов : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.18.04 / Самойлов Владимир Андреевич. – М., 1995. – 20 с.
109. Хлыстова, Т. С. Изучение реологических свойств полимерных композиций на основе биополимеров / Т. С. Хлыстова, В. Н. Никитенкова // Сегодня и завтра медицинского, технического и защитного текстиля. Роль традиционных и высоких технологий («Медтекстиль – 2012») : международная научно–практическая конференция и школа молодых ученых, 8–9 октября 2012 г., Москва : тез. докл. – М., 2012. – С. 36–37.
110. Хлыстова, Т. С. Разработка технологии создания изделий медицинского назначения с радиопротекторными свойствами / Т. С. Хлыстова, В. Н. Никитенкова // Текстильная промышленность. – 2012. – № 1. – С. 38–41.
111. Олтаржевская, Н. Д. Применение мочевины для интенсификации процессов крашения и печатания тканей / Н. Д. Олтаржевская // Текстильная промышленность в СССР. – 1977. – № 28. – С. 40.

112. Кокшаров, С. А. Разработка и реализация технологий колорирования и заключительной отделки тканей с использованием термомагнитной обработки : автореф. дис. ... докт. техн. наук : 05.19.03 / Кокшаров Сергей Александрович. – Иваново, 1996. – 35 с.
113. Хлыстова, Т. С. Изучение реологических свойств полимерных композиций на основе биополимеров / Т. С. Хлыстова, В. Н. Никитенкова // Международная научно–практическая конференция и школа молодых ученых «Нано–, био–, информационные технологии в текстильной и легкой промышленности» («Текстильная химия – 2011») , г. Иваново, 21–23 сентября 2011 г. : тез. докл. – Иваново, 2011. – С. 65–66.
114. Миркин, Я. Б. Внутрипузырная терапия хронического цистита / Я. Б. Миркин // Урология сегодня : газета. – 2012. – №6 (22).
115. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита / В. П. Глыбочко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 45. – С. 8–11.
116. Урогиал. Принцип действия препарата. Стоимость [Электронный ресурс] // Медицинский центр ДеВита : сайт. – Режим доступа: <http://devita-clinic.ru/urogial.htm>.
117. Краузе, С. Совместимость в системах полимер–полимер / С. Краузе // Полимерные смеси : пер. с англ. : в 2 т. / Под ред. Д. Пола, С. Ньюмена. – М., 1981. – Т. 1. – С. 26–144.
118. Кулезнев, В. Н. Ассоциация макромолекул и ее влияние на взаимную растворимость полимеров / В. Н. Кулезнев // Высокомолекулярные соединения. – 1993. – Т. 35, № 8. – С. 1391–1402.
119. Антонов, Ю. А. Термодинамическая совместимость полисахаридов в водных средах / Ю. А. Антонов, М. Г. Плетенков, В. Б. Толстогузов // Высокомолекулярные соединения. Серия, А. – 1987. – Т. 29А, № 12. – С. 2482–2486.
120. Виноградов, Г. В. Реология полимеров : монография / Г. В. Виноградов, А. Я. Малкин. – М. : Изд-во "Химия", 1997. – 440 с.
121. Тагер, А. А. Физикохимия полимеров : учебное пособие для химических и химико-технологических специальностей вузов / А. А. Тагер. – 3-е изд., перераб. – М. : Изд-во «Химия», 1978. – 544 с.
122. Реологические свойства концентрированных водных растворов смесей анионных и катионных полиэлектролитов / В. Е. Древаль [и др.] // Высокомолекулярные соединения. Серия, А. – 2008. – Т. 50А, № 7. – С. 1172–1179.
123. Хламов, М. Г. Методические указания к расчетной работе «Моделирование оптического канала» по курсу «Оптико-электронные приборы и системы» (для студентов специальности 7.090902 «Научные, аналитические и экологические приборы и системы») [Электронный ресурс] / М. Г. Хламов. – Донецк : ДонНТУ, 2004. – 33 с. – Режим доступа: <http://masters.donntu.org/2009/kita/trembetska/library/article6.htm>.

124. Кулезнев, В. Н. Смеси полимеров: структура и свойства / В. Н. Кулезнев. – М. : Изд-во "Химия", 1980. – 303 с.
125. Вакула, В. Л. Физическая химия адгезии полимеров / В. Л. Вакула, Л. М. Притыкин. – М. : Изд-во "Химия", 1984. – 222 с.
126. Кочетков, Н. К. Химия углеводов / Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Б. А. Дмитриев. – М. : Изд-во "Химия", 1967. – 671 с.
127. Надмолекулярная организация и физико-механические свойства волокна из хитина с низкой степенью дезацетилирования / Л. А. Нудьга [и др.] // Высокомолекулярные соединения. Серия, Б. – 1991. – Т. 33Б, № 11. – С. 864–868.
128. Кулиш, Е. И. Пленки биомедицинского назначения на основе хитозана / Е. И. Кулиш, В. В. Чернова, С. В. Колесов // Вестник Башкирского университета. – 2007. – Т. 12, №3. – С. 26–28.
129. Кричевский, Г. Е. Диффузия и сорбция в процессах крашения и печатания / Г. Е. Кричевский. – М. : Легкая индустрия, 1981. – 208 с.
130. Даников, Н. И. Целебная сода : [уникальные рецепты для лечения и профилактики варикозного расширения вен, стоматита, остеохондроза и еще 124 заболеваний] / Н. И. Даников. – М. : Эксмо, 2013. – 288 с. – (Я привлекаю здоровье).
131. Шур, А. М. Высокомолекулярные соединения : учебник для химических факультетов университетов / А. М. Шур. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Высшая школа, 1981. – 656 с.
132. Максанова, Л. А. Полимерные соединения и их применение : учебное пособие / Л. А. Максанова, О. Ж. Аюрова ; Восточно-Сибирский государственный технологический университет. – Улан-Уде : Изд-во ВСГТУ, 2005. – 344 с.
133. ГОСТ Р ИСО 11737–1–2000 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции. – М. : Издательство стандартов, 2001. – 20 с.
134. Шерстнев, П. П. Полимеры в медицинской технике / П. П. Шерстнев. – М. : Медицина, 1980. – 366 с.
135. Щеглова, С. Г. Микробиологическое обоснование радиационной стерилизации и «пастеризации» лекарственных средств : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.07 / Щеглова Светлана Григорьевна. – М., 1983. – 137 с.
136. Ефименкова, М. Г. Разработка технологии получения аппликационных текстильных материалов для лечения заболеваний кожи : дисс. ... канд. техн. наук : 05.19.02 / Ефименкова Мария Геннадьевна. – Москва, 2010. – 205 с.
137. Lal, M. Radiation induced depolymerization of HA in aqueous solution at pH 7,4 / M. Lal // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 1985. – Vol. 92, № 1. – P. 105–112.

138. McNeil, J.D. Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals / J. D. McNeil [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1985. – Vol. 44, № 11. – P. 780–789.
139. Импульсный радиолиз и его применение / А. К. Пикаев [и др.] ; под общ. ред. А. К. Пикаева. – М. : Атомиздат, 1980. – 280 с.
140. Шарпатый, В. А. Радиационная химия биополимеров / В. А. Шарпатый ; Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля. – М. : ГЕОС, 2008. – 250 с.
141. Покровский, В. И. Энциклопедический словарь медицинских терминов : [научно-справочное издание] / В. И. Покровский. – М. : Медицина, 2005. – 1591 с.
- 142 ГОСТ Р 7.0.11–2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. – М. : Стандартинформ, 2012. – 12 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЯ А

(справочное)

Изложение методик проведения экспериментов

А.1 Методика определения капиллярности текстильного материала

Согласно ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств», образец ТМ размером (50 × 300) мм одним концом накалывали на иглы планки, на другом конце пробы резиновыми кольцами закрепляли стеклянные палочки. Под образец устанавливали емкость, в которую наливали 0,5 % раствор двуххромовокислого калия в таком количестве, чтобы он покрывал палочки. Через 60 минут измеряли высоту подъема раствора. За окончательный результат испытания принимали среднее арифметическое результатов трех измерений, вычисленное с погрешностью не более 1 мм.

А.2 Методика определения гигроскопичности текстильного материала

Согласно ГОСТ 3816-81, образец ТМ размером (50 × 200) мм помещали в предварительно взвешенный на аналитических весах с точностью до 0,0001 г стакан. Открытый стакан с образцом устанавливали в эксикатор с водой, относительная влажность в эксикаторе составляла (98 ± 1) %. Через 4 часа стаканчик закрывали, вынимали из эксикатора, взвешивали и высушивали до постоянной массы при температуре (107 ± 2) °С. После высушивания и охлаждения в эксикаторе, заполненном обезвоженным хлоридом кальция, стаканчики с пробой взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г.

Гигроскопичность (H) в процентах вычисляется по формуле:

$$H = \frac{m_b - m_c}{m_c} \cdot 100, \quad (\text{A.1})$$

где m_b – масса увлажненной элементарной пробы, г;

m_c – масса элементарной пробы после высушивания до постоянной массы, г.

За окончательный результат испытания принимали среднее арифметическое результатов трех определений, вычисленное с погрешностью не более 0,01 % и округленное до 0,1 %.

[65].

А.3 Методика определения смачиваемости текстильного материала

Определение смачиваемости проводили в соответствии с ГОСТ 9412-93 «Марля медицинская. Общие технические условия». Пробу ТМ размером (5 × 5) см опускали в расправленном виде пинцетом на поверхность дистиллированной воды температурой 20 °С. Ширина сосуда с дистиллированной водой исключала возможность прикосновения пробы к его стенкам. С использованием секундомера измеряли время погружения пробы в воду [66].

А.4 Методика определения паропроницаемости текстильного материала

Из ТМ вырезался ножницами образец по шаблону, равный диаметру крышки стаканчика. В стаканчик наливали 14 мл. дистиллированной воды, на заплечики стаканчика помещали резиновое кольцо, испытуемый образец лицевой стороной к воде и навинчивали крышку.

Стаканчики с испытуемыми образцами помещали на подставку в эксикатор, с концентрированной серной кислотой. Эксикатор закрывали крышкой и выдерживали в течении 18 часов для установления стационарного потока паров воды. После выдержки в эксикаторе каждый стаканчик взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001г. Взвешенные стаканчики снова помещали в тот же эксикатор еще на 6 часов в те же условия, после чего снова взвешивали. В результате вторичного взвешивания стаканчиков с образцами определяли убыль в весе за 6 часов.

Абсолютную паропроницаемость X вычисляли по формуле:

$$X = g/t \times F \text{ (мг/см}^2\text{хч)}, \quad (\text{A.1})$$

где g -убыль в массе стаканчика с образцом, мг.

t -время проведения испытания, час.

F -площадь образца, см².

А.4 Методика определения разрывной нагрузки и относительного удлинения при разрыве текстильного материала

Испытания разрывных характеристик трикотажных полотен проводились в соответствии с ГОСТ 8847 «Полотна трикотажные. Методы определения разрывных характеристик и растяжимости при нагрузках, меньше разрывных», нетканых полотен – в соответствии с ГОСТ 53226-2008 «Полотна нетканые. Методы определения прочности». В качестве основного устройства для исследования различных видов текстильных материалов применяется универсальная испытательная система «Инстрон» серии 4411 Она относится к динамометрам первой группы. Универсальная испытательная система «Инстрон» серии 4411 состоит из нагрузочного модуля и пульта управления, позволяющего выполнять калибровку, настройку и управление тестом. Нагрузочный модуль представляет собой устойчивую конструкцию с высокой

степенью жесткости, в которую между силовым и стационарной платой устанавливается тензодатчик. Высокая жесткость обеспечивает передачу испытательного напряжения от двигающегося ползуна к испытываемому образцу, удерживаемому на месте между тензодатчиком и основанием.

Тензодатчик принимает испытательное напряжение и преобразует его в электрический сигнал для дальнейшего измерения и контроля. Система управления нагрузочным модулем построена на базе микропроцессорного пульта управления. С его помощью устанавливаются параметры теста, после чего электрическая цепь управляет движением ползуна во время испытаний. Можно также управлять модулем через дополнительную компьютерную систему, исполняющую программу тестирования материала.

Разрывная нагрузка P_p , Н, – наибольшее усилие, выдерживаемое пробной полоской до разрыва.

Относительное удлинение при разрыве ε_p , % – приращение длины растягиваемой пробной полоски к моменту разрыва

$$\varepsilon_p = 100(L_k - L_0) / L_0 = 100l_p / L_0, \quad (\text{A.2})$$

где L_k – конечная длина пробной полоски (к моменту разрыва); L_0 – начальная (зажимная) длина пробной полоски; l_p – абсолютное удлинение при разрыве.

А.5 Методика определения рН водной вытяжки

В соответствии с ГОСТ Р ИСО 3071-2008, образец ТМ весом $(2,00 \pm 0,05)$ г, приблизительно 5 см шириной, и 100 см³ дистиллированной воды помещали в закупоренную колбу. Для того, чтобы смочить ТМ, взбалтывали колбу в течение короткого периода времени руками. Затем колбу встряхивали механически в течение $2 \text{ ч} \pm 5 \text{ мин}$. Параллельно проводили три испытания. Первую порцию экстракта наливали в химический стакан, в который впоследствии погружали электрод на глубину не менее 10 мм при медленном помешивании стержнем до стабилизации показаний рН метра. Вторую порцию экстракта наливали в другой химический стакан, быстро погружали в него электрод, не смывая оставшуюся на нем жидкость и не перемешивая, на глубину не менее 10 мм до стабилизации значения рН. Третью порцию экстракта наливали в химический стакан, быстро погружали в него электрод, не смывая оставшуюся на нем жидкость и не перемешивая, на глубину не менее 10 мм до стабилизации значений рН. Записывали значения рН второго и третьего экстрактов как первое и второе измерение, разница между которыми не должна превышать 0,2 единицы рН и рассчитывали среднее значение результатов измерений

А.6 Методика определения степени адгезии текстильного материалы к модели раневой поверхности

Определяют относительную силу отрыва пробной полоски от модельной подложки по сравнению с медицинской марлей. Из каждого из пяти отобранных образцов материала вырезают пробные полоски размером $(80 \pm 1) \times (10 \pm 1)$ мм. На каждой пробной полоске отмечают карандашом на расстоянии (50 ± 1) мм от одного края длину отслаиваемого участка материала. 10 слоев медицинской марли размером 6×20 см прикрепляют к наружной поверхности бруска или жесткой пластмассовой подложки шириной 5 см, длиной 20 см и толщиной не менее 2 см с помощью липкой ленты типа "скотч" шириной не менее 2 см и формируют основу модели раневой поверхности. В мерную пробирку объемом 10 см^3 добавляют 1 см^3 10%-ного кальция хлора и 9 см^3 цитратной крови, перемешивают стеклянной палочкой. Полученный раствор при температуре $20 \text{ }^\circ\text{C}$ наносят в течение 15 мин на основу модели раневой поверхности из расчета 1 см^3 на 10 см^3 до тех пор, пока не пропитаются все слои медицинской марли. Через 10 минут сформированную модель раневой поверхности переносят в термостат и сушат при температуре $(37 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 ч. Дополнительно из медицинской марли вырезают четыре пробных полоски вдоль основы размером $(80 \pm 1) \times (10 \pm 1)$ мм. В мерную пробирку объемом 10 см^3 добавляют 1 см^3 10%-ного кальция хлора и 9 см^3 цитратной крови, перемешивают стеклянной палочкой. Полученную смесь при температуре $20 \text{ }^\circ\text{C}$ наносят в течение 2 мин на основу модели раневой поверхности с помощью стеклянной палочки, равномерно распределяя по поверхности.

Каждую пробную полоску из материала помещают на горизонтальную поверхность (стол), образцы нумеруют и помещают отслаиваемый участок каждой пробной полоски на модель раневой поверхности материалом вниз, чередуя образец и медицинскую марлю. Образцы выдерживают на горизонтальной плоскости (столе) до полного смачивания функциональной подушечки. Через 5 мин образцы переносят в термостат с водяной рубашкой и выдерживают при температуре $37 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 ч. Силу отслаивания P_{1i} , кгс, каждой пробной полоски под углом 90° к горизонтальной поверхности измеряют по шкале нагрузок разрывной машины. Аналогично измеряют силу отслаивания P_{2i} , кгс, пробной полоски медицинской марли. Степень адгезии к модели раневой поверхности

(степени атравматичности), А, %, рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{P_{1i}}{P_{2i}} 100\% \quad , \quad (A.3)$$

где P_{1i} , - удельная сила отслаивания i -го образца пробной полоски из функциональной подушечки;

P_{2i} - удельная сила отслаивания i -го образца пробной полоски медицинской марли.

Результатом считают среднеарифметическое значение результатов пяти измерений. Полученное значение округляют до целого числа. При неудовлетворительных результатах испытания повторяют.

А.7 Определение количества бактерий и грибов содержащихся в печатной композиции

С целью получения изолированных колоний готовят последовательность разведений.

Для приготовления разведений стерильный фосфатный буфер разливают по 9 мл в стерильные сухие пробирки. Затем 1 мл исследуемой суспензии стерильной пипеткой переносят в пробирку с 9 мл стерильного фосфатного буфера – это первое разведение (10^{-1}). Полученное разведение тщательно перемешивают новой стерильной пипеткой, несколько раз вбирая полученную суспензию клеток в пипетку и выпуская из нее. Затем той же пипеткой отбирают 1 мл суспензии и переносят во вторую пробирку, получая второе разведение (10^{-2}). Таким же образом готовят следующие разведения (рисунок А.1).

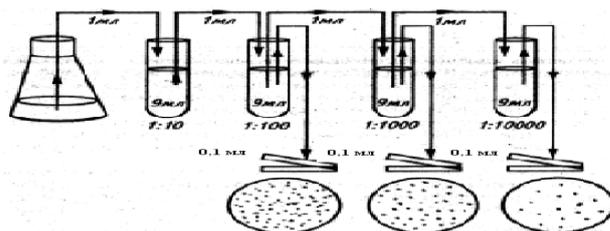


Рисунок А.1. Схема приготовления разведений образца гидрогелевой композиции и посева [25]

Степень разведения зависит от плотности исследуемой популяции микроорганизмов; соответственно она тем больше, чем больше плотность популяции.

Для приготовления каждого разведения следует обязательно использовать новую пипетку. Пренебрежение этим правилом приводит к получению ошибочного результата вследствие высокой способности клеток микроорганизмов к сорбции на поверхности стекла.

В чашку Петри с подсушенной средой вносят точно измеренный объем (0.1 мл) соответствующего разведения и распределяют его по поверхности среды стерильным стеклянным шпателем. Посевы можно делать одной пипеткой, но при этом начинать следует обязательно с большего разведения. Для каждого разведения используют новый стерильный шпатель. После посева чашки Петри с засеянными средами переворачивают вверх дном, помещают в термостат и инкубируют в течение определенного срока при необходимой температуре. Подсчет колоний проводят, не

открывая чашек Петри. Для удобства каждую посчитанную колонию отмечают точкой на наружной стороне дна чашки. При большом количестве колоний дно чашки делят на секторы, просчитывают колонии в каждом секторе и суммируют результаты.

Количество микроорганизмов в 1 г исследуемого образца определяют по следующей формуле:

$$M = \frac{a}{V} \cdot 10^n, \quad (\text{A.4})$$

M – количество клеток микроорганизмов в 1 г исследуемого образца;

a – среднее число колоний, выросших после посева из данного разведения;

V – объем суспензии, взятый для посева, мл;

10^n – коэффициент разведения.

А.8 Методика приготовления препарата «раздавленная капля»

На обезжиренное предметное стекло наносят каплю водопроводной воды, помещают в нее небольшое количество клеток изучаемых микроорганизмов, размешивают и накрывают покровным стеклом. Микроорганизмы, выращенные на плотной среде, переносят в каплю воды бактериологической петлей, которую предварительно прокалывают в пламени спиртовки. Капля исследуемого материала должна быть настолько мала, чтоб из-под покровного стекла не выступал избыток жидкости. Если он образовался, его необходимо удалить фильтровальной бумагой.

А.9 Методика микроскопирования приготовленных препаратов

- 1) Включить микроскоп МБИ- 6 в сеть.
- 2) Поместить препарат на предметный столик
- 3) На выбранный выбранный участок препарата пипеткой наносят маленькую каплю иммерсионного масла
- 4) Осторожно опустить иммерсионный объектив (100×) до соприкосновения его фронтальной линзы с каплей масла
- 5) Сфокусировать объект с помощью макро- и микровинтов микроскопа, подобрать необходимое положение препарата, перемещая его на предметном столике.
- 6) По окончании микроскопических исследований, удалить остатки иммерсионного масла с линзы объектива, тщательно протирая ее мягкой тканью.

А.10 Методика определения обсемененности сырья

Эксперимент проводился следующим образом: навеску альгината натрия массой 1 г растворяли в 100 мл стерильного фосфатного буфера. Растворенный альгинат натрия перемешивали в течение 15 мин. при 120 об./мин. Затем делали высевы на соответствующие твердые среды: ср. Сабуро – для выращивания грибной микрофлоры, L-агар – для выращивания бактериальной микрофлоры. Посевы инкубировались при температуре $(32,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ и $(22,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ для бактерий и грибов, соответственно; подсчет выросших колоний производился через 5 суток, обсемененность определялась по формуле А.4.

А.11 Методика проверки образцов по показателю «Стерильность»

Для испытания в соответствии с ГФ XII отбирают пробы образцов гидрогелевой композиции в количестве 10 г (10% от содержимого упаковки), при вскрытии образцов не допускают их контаминации микроорганизмами, находящимися на его внешней поверхности, упаковки протирают спиртом этиловым 96% и фламбируют. Отобранные в стерильные колбы ($V=100$ мл) пробы растворяют в жидкой питательной среде Сабуро и осторожно перемешивают, не допуская образования пены; пробы инкубируют не менее 14 сут. при температуре $(22,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$, периодически просматривая питательную среду;

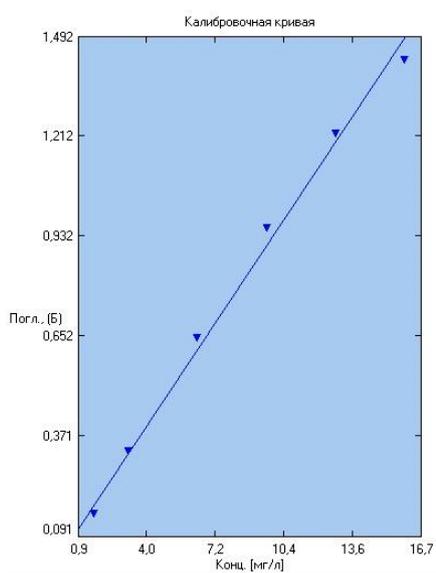
Наличие роста микрофлоры определяют визуально; если исследуемая проба вызывает помутнение питательной среды и визуально нельзя определить наличие или отсутствие роста микроорганизмов, то через 14 сут. после начала испытания переносят не менее 1 мл помутневшей среды в пробирки с той же стерильной питательной средой, инкубируют новые и исходные пробы, общее время инкубации 14+4 сут. При отсутствии роста микроорганизмов, считают, что исследуемый образец соответствует требованиям испытания; при наличии роста микроорганизмов, наблюдаемом визуально и подтверждаемом микроскопическим исследованием, считают, что исследуемый образец не соответствует требованиям испытания на стерильность.

А.12 Методика построения калибровочных графиков

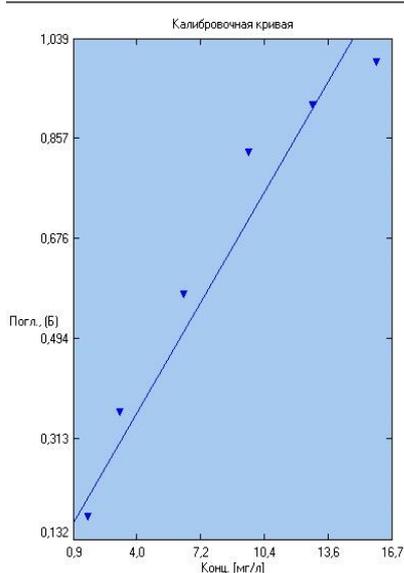
В мерную колбу объемом 1000 мл помещали расчетное количество ЛП (метилурацила, мексидола, мочевины, димексида, дерината, гидрокортизона ацетата, лидокаина гидрохлорида) и добавляли дистиллированную воду (или физиологический раствор, янтарно-кислотно-боратный буферный раствор, этиловый спирт) до метки, получая, таким образом, базовый раствор.

Из базового раствора методом разбавления получали стандартные растворы для калибровки. Для этого пипеткой отбирали различные объемы базового раствора и помещали их в

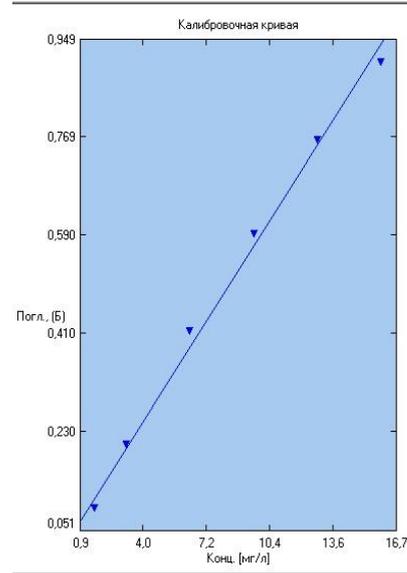
мерные колбы объемом 100 мл, доводили дистиллированной водой (или физиологическим раствором, янтарно-кисотно-боратным буферным раствором, этиловым спиртом) до метки. Калибровки используемых в работе ЛП с указанием коэффициента корреляции (r^2) и характеристической длины волны ЛП представлены на рисунке А.2



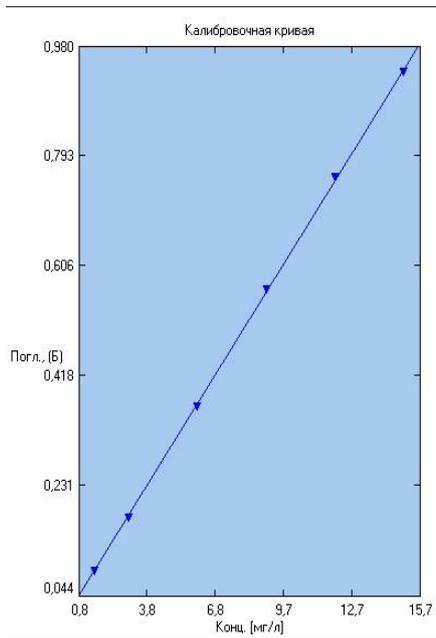
1) лидокаин (в дистиллированной воде) $r^2 = 0,9970$, 196 нм



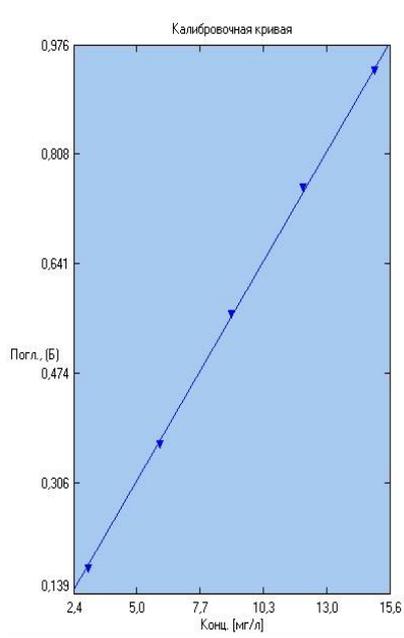
2) лидокаин (в молочной кислоте) $r^2 = 0,9725$, 196 нм



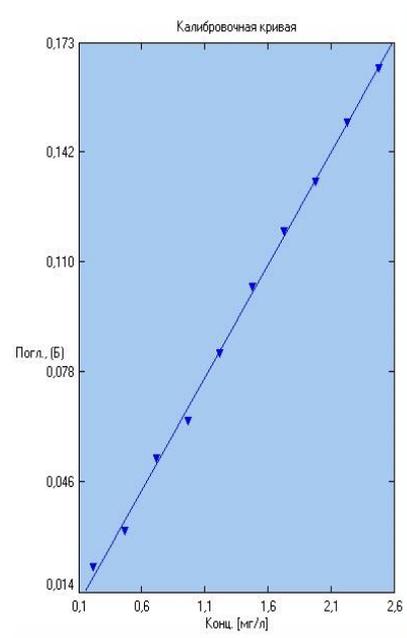
3) лидокаин (в физиологическом растворе) $r^2 = 0,9978$, 196 нм



4) диосидин (в дистиллированной воде) $r^2 = 0,9970$, 374 нм



5) диосидин (в молочной кислоте) $r^2 = 0,9992$, 374 нм



6) диосидин (в физиологическом растворе) $r^2 = 0,9978$, 374 нм

Рисунок А.2. Калибровочные графики лекарственных препаратов.

А.14 Методика проведения токсикологического исследования материалов¹⁾

Санитарно-химические и токсикологические исследования проводили с вытяжками из лечебных материалов.

В санитарно-химическом эксперименте оценивалась химическая характеристика материалов. В данной работе определяли изменение значения рН вытяжек из изделий, содержание формальдегида, что дает представление о природе мигрирующих из изделия химических соединений. Контролем при определении санитарно-химических показателей служила дистиллированная вода из той же партии, что использовалась для приготовления вытяжек.

При проведении токсикологических испытаний изучали биологическое действие лечебного материала, стерильность и пирогенность исследуемых образцов. Токсикологические испытания: изучение общетоксического, раздражающего и сенсибилизирующего действия проводили на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 220 – 250 г по 8 особей в опыте и контроле путем повторных подкожных введений вытяжки с использованием провокационной внутрикожной пробы. Принимая во внимание возможное продолжительное применение лечебных материалов при лечении трофических язв, инфицированных и гранулированных ран, для лечения ожогов, в том числе постлучевых и обязательную в эксперименте на животных аггравацию, продолжительность опыта составила 10 дней.

По окончании эксперимента животных (крыс) забивали путем декапитации, изучали гематологические и биохимические показатели крови, определяли весовые коэффициенты внутренних органов по формуле:

$$K = \frac{M_{\text{органа, мг}}}{M_{\text{тела, г}}} . \quad (A.5)$$

Для оценки показателей, характеризующих функциональное состояние органов и систем организма в эксперименте на крысах, использовали следующий перечень тестов. Интегральные показатели оценивали по изменению массы тела, внешнего вида, поведения животных, состояния кожных покровов и слизистых оболочек, шерсти, потреблению пищи и воды. Функции печени оценивались по показателям: активность аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание креатинина. В качестве диагностического критерия оценивали коэффициент де Ритиса, представляющий собой отношение активности аспарагиновой трансаминазы к аланиновой. Выбор тестов был определен необходимостью оценить состояние систем и органов, отвечающих за метаболизм, детоксикацию и способность к элиминации. Биохимические показатели определяли на полуавтоматическом фотометрическом анализаторе «Stat Fax 1904 Plus» в комплексе с проточной кюветой «Mosquito

¹⁾ Автор выражает благодарность сотрудникам Испытательной лаборатории по токсикологическим испытаниям медицинских изделий ФГБУ «Всероссийского научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники» и лично руководителю испытательной лаборатории Перовой Н. М. за оказанную помощь.

2400» производства фирмы «Awarenes Technology Inc.», США. Гематологические показатели периферической крови: содержание гемоглобина (Hb) – определяли на анализаторе «Stat Fax 1904 Plus», подсчет числа эритроцитов (Er), лейкоцитов (L) и лейкоцитарной формулы крови проводили при помощи микроскопов МБИ-15, «ЛОМО», СССР и Olympus CX41RT с видеокамерой EVS color VEC-335.

Возможное аллергенное действие вытяжек из материалов изучали в опыте на белых крысах с применением провокационной внутрикожной пробы и проведением серологической диагностической реакции с сывороткой крови с целью выявления наличия комплекса «антиген-антитело» по реакции непрямой дегрануляции тучных клеток. Дополнительным тестом служило определение коэффициента массы иммунокомпетентных органов и их соотношение. Контролем служили крысы, которым в аналогичных условиях вводили дистиллированную воду.

Раздражающее действие вытяжек на слизистые оболочки изучали на кроликах путем многократного орошения полости рта.

Статистическая обработка результатов наблюдений проводилась с использованием компьютерной программы вычисления среднеквадратического отклонения результатов измерения от нормального распределения и вычисления доверительных границ погрешности результатов измерений.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное). Протокол токсикологических испытаний



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ
ИЛ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Свидетельство об аккредитации
РОСЗДРАВНАДЗОРА
№ 040-АКО
от «18» февраля 2011 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора
И. М. Козлов
«26» марта 2013 г.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 037-13 от 26.03.2013 г.

Наименование изделия: Материалы гидрогелевые на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты «Колегель-уро-ГИАЛ», стерильные. ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект).

Назначение изделия или материала: Для профилактики и лечения воспалительных процессов в урологии.

Вид контакта с организмом: Контакт со слизистыми оболочками.

Причины исследования: Испытания нового медицинского изделия в рамках НИР.

Изделие представлено на испытания: ООО «Колетекс».

Испытания проведены на основании: договор № 28/НИР-12-005 от 10.09.12.

Испытания проведены в соответствии с документами: Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993–2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий»: «Ч. 1. Оценка и исследование». «Ч. 2. Требования к обращению с животными». ГОСТ ISO 10993–2011 «Ч. 4. «Исследование изделий, взаимодействующих с кровью». ГОСТ ISO 10993–2011 «Ч. 9 «Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации». ГОСТ ISO 10993–2011 «Ч. 10. исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия». ГОСТ Р ИСО 10993–2009 «Ч. 11. Исследование общетоксического действия». ГОСТ ISO 10993–2011 «Ч. 12. Приготовление проб и контрольные образцы». ГОСТ Р ИСО 10993–2009 «Ч. 18. Исследование химических свойств материалов». ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний». ГОСТ Р 51148–98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность». «Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», МЗ СССР, 1987. ГФ XII. ОФС 42-0061-07. Пирогенность.

1. Наименование применяемых материалов, НТД на них или рецептурный состав, способ стерилизации изделия: Состав материалов гидрогелевых (масс.%): альгинат натрия (ТУ 15-544-83; ФСП 42-0372-3392-06) – 1,0-5,0; гиалуроновая кислота (ФСП 42-0093-0221-00) – 2,0; вода дистиллированная (ГОСТ 6709) до 100. Материал гидрогелевый упаковывают в шприцы стерильные одноразовые (РУ № ФСЗ 2009/05590) закрытые комбистоперами (колпачок защитный) производства В. Braun Melsungen, Germany или шприцы инъекционные однократного применения стерильные с иглами инъекционными однократного применения по ТУ 9398-001-74017482-2010 (расфасованный по 5, 10 и 20 мл). Шприцы упаковывают в пакеты из материала упаковочного медицинского «СТЕРИК-ЛИН» РУ ФСР № 2010/06508 для стерилизации и хранения изделий медицинского назначения; в пакет (пленка-бумага) фирмы Випак Финляндия или фирмы «ITN-medical Gesellschaft fur medizinische Verpackungen GmbH» (Германия), фирмы Helling GmbH (Германия),

а затем в коробки картонные по ГОСТ (7933). Групповая упаковка – коробки из картона по ГОСТ 13511, ГОСТ 13513, ГОСТ 13514, ГОСТ 13841, ГОСТ 22852. Стерилизация радиационным способом, доза – 6 кГр.

2. Краткое изложение результатов испытаний.

2.1. Результаты санитарно-химических испытаний: Отличие значения pH вытяжек из образцов материала на изотоническом растворе NaCl от контроля составило 0,15 (допустимое $\pm 1,00$).

2.2. Токсикологические испытания: Изучение подострой токсичности проводили в условиях повторных интравагинальных введений материала гидрогелевого белым крысам самкам с использованием провокационной внутрикожной пробы. Острую токсичность изучали при внутрибрюшинном введении мышам. Вводимые объёмы для интравагинальных введений составили от 0,10 до 0,20 мл (терапевтическая доза) и 0,50-1,00 мл (5-тикрратная терапевтическая доза) гидрогеля в нативном виде, то есть моделировалась схема клинического применения материала. Контрольные животные получали физраствор в аналогичных условиях. На протяжении всего периода наблюдения не отмечено гибели опытных животных, изменений внешнего вида, поведения, двигательной активности по сравнению с контрольными группами животных. На вскрытии макроскопически не отмечено патологических изменений внутренних органов и тканей опытных животных. Коэффициенты масс внутренних органов опытных животных, в том числе иммунокомпетентных (тимус и селезёнка), не имеют статистически достоверных отличий от аналогичных показателей контрольных животных. При обследовании животных с помощью лабораторных методов исследования изменений гематологических и биохимических показателей не выявлено. Вытяжка из образца не оказала гемолитического действия в опытах «ин витро» с изолированными эритроцитами кроликов, гемолиз менее 0,05% при допустимом значении показателя менее 2,00%. По результатам эксперимента, сенсibiliзирующего действия не обнаружено, среднегрупповой процент дегрануляции тучных клеток (РДТК) составил 4,5 при 10-15%, рассматриваемых как слабая.

2.3 Результаты испытаний на стерильность и пирогенность: Образцы стерильны. Образцы апиrogenны.

3. Выводы по результатам испытаний: Материалы гидрогелевые на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты «Колегель-уро-ГИАЛ» по токсикологическим и санитарно-химическим показателям отвечают требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, контактирующим со слизистыми оболочками.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Материалы гидрогелевые на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты «Колегель-уро-ГИАЛ», стерильные по ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект) нетоксичны, стерильны, апиrogenны соответствуют требованиям нормативной документации.

Начальник отдела токсикологических испытаний
и исследований материалов и медицинских
изделий, руководитель ИЛ, к. м. н.

Перова Н. М.

Ответственные за испытания:
Старший научный сотрудник

Сон Г. В.

Ведущий научный сотрудник, к. х. н.

Маклакова И. А.

ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное). Технологические регламенты на производство изделий

ООО «КОЛТЕКС»

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ООО «Колтекс»



Олтаржевская Н. Д.

2013 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство медицинских изделий

«Материалы гидрогелевые на основе альгината натрия и

галактуроновой кислоты

«Колтегель-ГНАЛ», стерильные

(ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект))

ТР 022-58223785-2013

«СОГЛАСОВАНО»

Заместитель генерального директора

Заместитель генерального директора

Представитель рук-ва по качеству

Разработчик регламента

Главный технолог производства

Коровина М. А.

Савилова Л. Б.

Колчева А. В.

Хлыстова Т. С.

Мкртчян М. В.

2013

ООО «КОЛТЕКС»

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ООО «Колтекс»



Олтаржевская Н. Д.

«22» мая 2014 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство медицинских изделий

«Салфетки лечебные на текстильной основе с алыгином патрия и гиау-
роновой кислотой

«Колтекс-ГИАЛ» и «Колтекс-ГИАЛ-АТ», стерильные

(ТУ 9393-024-58223785-2014 (проект))

ТР 024-58223785-2014

«СОГЛАСОВАНО»

Заместитель генерального директора

Коровина М. А.

Заместитель генерального директора

Савлова Л. Б.

Представитель рук-ва по качеству

Колосова А. В.

Разработчик регламента

Х.метова Т. С.

Главный технолог производства

Мкрчан М. В.

2014

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное). Технические условия (проект)

ООО «КОЛТЕКС»

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ООО «Колтекс»



Олтаржевская Н. Д.

2013 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство медицинских изделий

«Материалы гидрогелевые на основе альгината натрия и

гидруроновой кислоты

«Колтегель-ГИАЛ», стерильные

(ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект))

ТР 022-58223785-2013

«СОГЛАСОВАНО»

Заместитель генерального директора

Заместитель генерального директора

Представитель рук-ва по качеству

Разработчик регламента

Главный технолог производства

Коровина М. А.

Савилова Л. Б.

Колтева А.В.

Хлыстова Т.С.

Миртчан М.В.

2013

ОКП 93 9370

УТВЕРЖДАЮ:

Генеральный директор
ООО «Колетекс»И.Д. Олгарженская
2014 г.

**САЛФЕТКИ ЛЕЧЕБНЫЕ НА ТЕКСТИЛЬНОЙ ОСНОВЕ
С АЛЬГИНАТОМ ПАТРИЯ И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ
«КОЛЕТЕКС-ГИАЛ» И «КОЛЕТЕКС – ГИАЛ - АТ», СТЕРИЛЬНЫЕ**

Технические условия

ТУ 9393 - 024 - 58223785 - 2014
(проект)Срок действия с *26.02.2014*
до *26.02.2019*

2014

Изм. № инст.	Изд. и дата
Изм. Инст. №	Изм. №, дата
Изд. и дата	

ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное).

Инструкции по применению медицинских изделий.

«УТВЕРЖДАЮ»



Генеральный директор

ООО «КОЛЕТЕК»

Саржевская Н.Д.

2014 г.

М.п.

Инструкции
по применению медицинского изделия **КОЛЕТЕК®**
материал гидрогелевый с альгинатом натрия, гиалуроновой кислотой, динуклеобисфосфатом
натрия и лидокаином гидрохлоридом
«Колетек-ГИАЛ», стерильный

Действующее вещество:

Гиалуроновая кислота (натриевая соль гиалуроновой кислоты), альгинат натрия, динуклеобисфосфат натрия, лидокаин гидрохлорид.

Состав и форма выпуска:

Гель для внутрисуставного введения, стерильный.

1 г геля содержит:

Альгинат натрия	-	от 10,0 до 20,0 мг
Гиалуронат натрия	-	от 10,0 до 15,0 мг
Динуклеобисфосфат натрия	-	2,5 ± 0,5 мг
Лидокаин гидрохлорид	-	20,0 ± 5,0 мг
Вода дистиллированная	-	достаточное количество для получения 1 г геля

Описание: Гель представляет собой однородную низковязкую массу бежево-коричневого цвета с различными оттенками.

Показания:

Уреthritis – внутрисуставные инъекции с целью лечения, профилактики и обезболивания:

- Хронического бактериального рецидивирующего цистита;
- Лучевой цистита;
- Интерстициального цистита;
- Гиперактивного мочевого пузыря (некоторые формы);
- Уретрита.

Противопоказания:

Индивидуальная непереносимость одного или нескольких компонентов геля.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Строго по назначению врача.

Побочное действие:

При парадом и внутрисуставном применении геля побочных эффектов выявлено не было.

Способ применения:

Внутрисуставное введение:

1. Получите письменное информированное согласие пациента на манипуляцию.
2. Поместите пациента в гинекологическое кресло в литотомической позиции для инстилляции.
3. Вымойте руки. Наденьте нестерильные перчатки.
4. Обработайте наружное отверстие уретры антисептиком (например, хлоргексидин биглюконидом, октенидином и т. др.).
5. Снимите перчатки.
6. Вымойте руки.
7. Вскройте упаковку шприца с Колетекс «Колетек-ГИАЛ» и упаковку катетера. При наличии естественного осадка на стенках шприца встряхните его до растворения осадка.
8. Наденьте стерильные перчатки.
9. Сохраняя стерильность, нанесите небольшое количество Колетекс «Колетек-ГИАЛ» на кончик катетера.

10. Аккуратно введите катетер в уретру и далее в мочевой пузырь.
11. Опорожните мочевой пузырь, затем присоединяя шприц к катетеру и медленно введите гель в мочевой пузырь.
12. Извлеките катетер из уретры.
13. Цирконизируйте пациента в необходимости воздерживаться от мочеиспускания в течение как минимум 30 минут.
14. Выбросьте использованные принадлежности в предназначенные для этого контейнеры.

Форма выпуска

Гель для интраполостного введения в шприцах по 20 г. Каждый шприц в индивидуальной стерильной упаковке вместе с инструкцией по применению помещен в картонную коробку.

Транспортирование и хранение

В защищенном от света месте, при температуре 2-10°С. Хранить в недоступном для детей месте. При хранении возможно образование естественного осадка, не влияющего на качество. Перед применением шприц с гелем встряхните до растворения осадка. Цели не должны подвергаться действию прямых солнечных лучей.

Транспортирование гелей может производиться любым видом закрытого транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на данном виде транспорта.

Срок годности

1 год с даты стерилизации.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

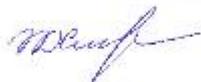
Разработчики:

Зам. директора по научной работе
ООО «Колетекс», д.т.п.



М.А.Коровина

Мл.научный сотрудник
ООО «Колетекс»



Т.С.Хлыстова

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ООО «КОЛТЕКС»

Олтаржевская Н.Д.

« 8 » _____ 2014 г.

М.п.



ИНСТРУКЦИЯ

по применению салфеток атравматических с альгинатом натрия, гиалуроновой кислотой, дезоксирибонуклеатом натрия и лидокаина гидрохлоридом, стерильных, с липкими краями и без «Колтекс-ГИАД» и «Колтекс-ГИАД-А1»

1. НАЗНАЧЕНИЕ.

Салфетки атравматические на текстильной основе с альгинатом натрия, гиалуронатом натрия, дезоксирибонуклеатом натрия и лидокаина гидрохлоридом, стерильные, с липкими краями и без (далее - салфетки) предназначены для использования в качестве местного аппликационного средства для лечения ран различной этиологии, в том числе в комбустиологии и хирургии.

2. ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.

Салфетка «Колтекс - ГИАД» состоит из текстильной основы (петляное полотно из вискозных волокон) с нанесенной на ее поверхность композицией из альгината натрия и гиалуроната натрия с дезоксирибонуклеатом натрия и лидокаина гидрохлоридом. Салфетка «Колтекс - ГИАД - А1» состоит из текстильной основы (петляное полотно из вискозных волокон) с закрепленной на ее поверхности атравматичной сеткой из полиэфирных нитей и нанесенной композицией из альгината натрия и гиалуроната натрия с дезоксирибонуклеатом натрия и лидокаина гидрохлоридом.

Салфетки имеют прямоугольную форму, цвет лицевой поверхности - светло-кремовый. Салфетки выпускают в двух вариантах: салфетки с липкими краями размером (10,0 x 14,0) см, а также без липкого края размером (6,0 x 10,0) см и (10,0 x 18,0) см. В салфетках с липкими краями используется бипл липкий на полотно нетканое прокладочное для фиксации повязок и других хирургических изделий медицинского назначения «Бипл» по ТУ 9393-008-17.68608-2004. По согласованию с заказчиком размер салфетки может быть изменен.

Содержание дезоксирибонуклеата натрия на поверхности салфетки $15,0 \pm 5,0$ мг/см².

Содержание лидокаина гидрохлорида на поверхности салфетки $1,5 \pm 0,3$ мг/см².

Салфетки выпускаются стерильными. Стерилизация осуществляется радиационным способом в дозе 15 кГр.

Салфетки упаковывают поштучно в полиэтиленовые пакеты из полиэтилена марок 10803 - 020 или 15803-020 по ГОСТ 16337-77, которые герметично заваривают. Индивидуально упакованные салфетки по одной или несколько штук укладывают вместе с этикеткой в пакет групповой упаковки из полиэтилена вышеуказанных марок; в пакеты (пленка-бумага) фирмы Вивак Филляндия или фирмы «ITN-medical Gesellschaft für medizinische Verpackungen mbH»

(Германия) или фирмы Helling GmbH (Германия), пакеты из материала ушкового типа медицинского «Стериклиш» РУ ФСР № 2010/06508 для стерилизации и хранения изделий медицинского назначения фирмы Vereinigte Papierwarenfabriken GmbH, Германия; пакеты из материала комбинированного (бумага-полиэтилен) ТУ 9572-001 47616866-2006.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

Побочные явления - аллергическая реакция на лекарственные препараты.

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ.

Провести стандартный туалет раны. Салфетку извлечь из упаковки, смочить водой или физраствором, положить на рану или поврежденный участок кожи, зафиксировать трубчатым или лейкопластырем. Салфетку увлажнять по мере высыхания. Салфетка должна перекрывать рану не менее чем на 1-2 см. При значительных размерах ран салфетки накладывают по принципу «звеницы». Можно оставлять салфетку на ране (коже) до 3-х суток. Салфетки можно использовать как в стационарных условиях, так и амбулаторном лечении.

5. ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ И ХРАНЕНИЕ.

Транспортирование салфеток может производиться любым видом закрытого транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на данном виде транспорта.

Салфетки хранят в складских помещениях в упаковке предприятия-изготовителя при температуре от +5 до +40°С на расстоянии не менее 2 м от отопительных приборов. Салфетки не должны подвергаться действию прямых солнечных лучей.

Гарантийный срок хранения салфеток - 3 года

Работали:

Зам. директора по научной работе

ООО «Колтекс», д.т.н.

Младший сотрудник

ООО «Колтекс»



М.А.Коронина



И.С.Храмова

ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное). Отзывы о клиническом применении

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
материала гидрогелевого на основе альгината натрия и гиалуроновой
кислоты с дериватом в лидокаином «Колегель-ГИАЛ»

Цель испытаний: определить эффективность использования материала гидрогелевого «Колегель-ГИАЛ» для местного подведения препаратов деривата и лидокаина при лечении постлучевых изменений слизистых при проведении курса лучевой терапии.

Материалы и методы

Использование материала гидрогелевого «Колегель-ГИАЛ» для *лечения лучевых реакций и повреждений* со стороны слизистых оболочек при проведении лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей прямой кишки, предстательной железы, шейки матки, влагалища.

Перед использованием геля по поводу постлучевых изменений слизистых необходимо инструментальное подтверждение наличия данных изменений и гистологического доказательства отсутствия опухолевого процесса.

Исследуемые явления

- Переносимость лечения и степень выраженности лучевой реакции со стороны слизистых во время проведения лучевой терапии;
- Сроки и дозовый уровень лучевых реакций при использовании материала гидрогелевого «Колегель-ГИАЛ» на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты с дериватом и лидокаином;
- Сроки восстановления слизистой при применении материала гидрогелевого «Колегель-ГИАЛ» на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты с дериватом и лидокаином.

Методика применения материала гидрогелевого «Колегель-ГИАЛ» для лечения лучевых реакций и повреждений

- При наличии лучевой реакции со стороны слизистой прямой кишки в процессе или по окончании лучевой терапии используется материал гидрогелевый «Колегель-ГИАЛ» в виде микроклизм. Перед введением материала гидрогелевого прямая кишка очищается раствором ромашки (50 мг).

Гель в объеме 20 мл вводится в прямую кишку в виде клизмы с экспозицией до 4-5 часов 2 раза в сутки (утром и на ночь). Длительность применения до стихания лучевой реакции. При паличии повреждений со стороны слизистых оболочек процедуры проводят до их стихания в течение 1 мес.

- При наличии лучевой реакции со стороны слизистой влагалища в процессе или по окончании лучевой терапии перед введением материала гидрогелевого проводится обработка влагалища дезинфицирующими растворами (раствор ромашки, шалфея, календулы, фурацилина), затем 5% раствором димексида.

Гель в объеме 5 мл вводится во влагалище с последующей фиксацией стерильной марлевой салфеткой на 4-5 часов 1 раз в сутки. Длительность лечения 1 мес.

- При наличии лучевой реакции со стороны мочевого пузыря в процессе или по окончании лучевой терапии в опорожненный мочевой пузырь через катетер вводится гель в объеме 20 мл 1 раз в сутки. Длительность лечения 1,5 мес.: с 1 по 20 дни – через день, далее 2 раза в неделю.

Всего с использованием материала гидрогелевого на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты с деринатом и лидокаином «Колегель-ГИАЛ» было пролечено 50 пациентов. Проведенное исследование позволило отметить хорошую переносимость, высокую эффективность в лечении лучевых реакций со стороны слизистых прямой кишки и гениталий.

Использование материала гидрогелевого «Колегель-ГИАЛ» по сравнению со стандартными методиками позволило в среднем снизить выраженность лучевых реакций на 17-35%.

Лучевые реакции при применении исследуемых материалов развивались на 25-40 дни в зависимости от локализации опухолевого процесса, т.е. на 10-18 дней позднее, чем у контрольной группы.

Таким образом, в исследуемых группах лучевые реакции имели меньшую степень выраженности и развивались в более поздние сроки облучения, в основном к концу подведения искомых СОД, что позволило провести лучевое лечение без перерыва.

Отмечена высокая эффективность при лечении развившихся лучевых реакций и повреждений.

Данное исследование показало необходимость и целесообразность использования данного материала для профилактики и лечения лучевых реакций и повреждений с последующей рекомендацией использования его в практическом здравоохранении.

Ответственный за клинические испытания
д.м.н., профессор



Л.И.Коротова



**ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
салфеток текстильных «Колетекс» и материалов гидрогелевых
«Колегель» на основе альгината натрия и гиалуроната натрия**

Цель испытаний: разработка программы сопроводительной терапии предлучевом периоде с использованием салфеток «Колетекс».

В МНИОИ им. П.А.Герцена всем пациенткам раком молочной железы с ранними послеоперационными осложнениями для подготовки к лучевому лечению в течение 3-4х дней проводились аппликации с материалом гидрогелевым на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты «Колегель-ГИАЛ» с дерматом, и салфетками на текстильной основе «Колетекс-ГИАЛ», предварительно увлажненными. Период аппликации составляет 6-8 часов ежедневно. Затем в течение 4-10 дней проводились аппликации с гидрогелевыми салфетками «Колетекс-Д» с димексидом.

У 80% (29 пациенток) через 7-8 дней отмечалось восстановление тканей на 80%, что позволило проводить предлучевую топометрическую подготовку и начинать облучение

У 20% (7 пациенток) восстановление тканей на 80% отмечалось через 9-14 дней.

При диастазе краев раны особенно у тучных пациенток в течение 7 дней проводились аппликации с материалом гидрогелевым «Колегель-ГИАЛ», вместе с салфетками на текстильной основе «Колетекс-ГИАЛ». Период аппликации составляет 6-8 часов ежедневно. После полного заживления послеоперационного рубца все пациентки переводились на аппликации с гидрогелевой салфеткой «Колетекс-Д».

Таким образом, период реабилитации у пациенток с развившимся диастазом краев послеоперационной раны составил 18-21 день, при общепринятых методиках больше месяца.

Опыт подготовки к лучевой терапии 3 пациенток с большим размером молочных желез, у которых в послеоперационном периоде наблюдалась гиперемия и отек тканей молочной железы включал ежедневные аппликации с гидрогелевой салфеткой «Колетекс-Д».

В результате комплекс мероприятий сопроводительной терапии, проведенный 54 пациенткам в предлучевом периоде, позволил у 85% (46

пациентки) начать послеоперационный курс лучевой терапии в интервале 4-6 недель с момента операции.

Еще одной задачей, требующей решения, является разработка комплекса мероприятий, направленных на лечение остаточных послеоперационных воспалительных проявлений в процессе проведения курса лучевой терапии и одномоментную профилактику лучевых реакций (особенно со стороны кожных покровов и мягких тканей).

Всем пациенткам в период проведения лучевой терапии проводились аппликации гидрогелевыми салфетками «Колетекс-Д» и «Колетекс-ГИАЛ». Период аппликации составлял 6-8 часов ежедневно. Сеанс облучения осуществляли на фоне данных аппликаций. После подведения суммарно очаговой дозы (СОД-25-27,5Гр) все пациентки переводились на комплекс аппликаций с гидрогелевой салфеткой «Колетекс-Д» и димексидом в чередовании с материалом гидрогелевым «Колетель-ГИАЛ». Это лечение проводилось во время всего курса лучевой терапии.

Данный комплекс сопроводительного лечения позволил всем пациенткам (100%) завершить курс лечения без перерыва, значительно расширить интервал времени до возникновения лучевых реакций в процессе лечения. У 44% (24 пациентки) развитие лучевых реакций в процессе лечения не было.

Первые признаки лучевой реакции со стороны кожи и ткани молочной железы развивались на СОД – 40-42,5Гр. У больных без сопроводительной терапии дозовый уровень начала реакций составлял 22,5-27,5 Гр.

У 33,3%(18 пациенток) отмечалось развитие лучевых реакций (эритема кожи легкой степени выраженности) на СОД – 40-42,5Гр. При проведении сопроводительной терапии у 22,2% (12 пациенток) отмечалось развитие лучевых реакций (эритема кожи средней степени выраженности) на СОД – 40-42,5Гр.

Более 65% пациенток в период лечения продолжали свою трудовую деятельность.

Таким образом, у всех больных данный комплекс проводимых мероприятий позволил не только осуществить лечебный процесс без вынужденных перерывов, но и сохранить абсолютную активность и трудоспособность.

Ответственный за клинические испытания
д.м.н., профессор



А.В.Бойко