

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

На правах рукописи

ФОМИНА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ
ЛЕЧЕБНЫХ ТЕКСТИЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ
ФИЗИОТЕРАПИИ**

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-2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....		7
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....		15
1.1 Методы физиотерапии с применением лекарственных препаратов.....		15
1.1.1 Электрофорез (воздействие электрическим током).....		15
1.1.2 Магнитофорез (воздействие магнитными полями).....		17
1.1.3 Фонофорез (ультразвуковое воздействие).....		18
1.1.4 Лазерофорез (красное и инфракрасное воздействие).....		20
1.2 Принципы выбора текстильных материалов для изготовления изделий применяемых в физиотерапии.....		21
1.2.1 Требования к текстильным материалам, применяемым в физиотерапии.....		23
1.3 Системы для трансдермального подведения лекарственных препаратов при проведении физиотерапевтического лечения.....		31
1.4 Основные компоненты композиции, используемые при получении лечебных материалов для физиотерапии по технологии текстильной печати.....		39
1.4.1 Полимеры, используемые при получении лечебных материалов для физиотерапии.....		39
1.4.2 Лекарственные препараты, используемые при получении лечебных материалов для физиотерапии.....		44
2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....		52
2.1 Объекты исследований.....		52
2.1.1 Ассортимент исследуемых текстильных материалов.....		52
2.1.2 Ассортимент полимеров - загустителей и лекарственных препаратов.....		53
2.2 Методы исследований.....		56
2.2.1 Методика определения гигроскопичности текстильных		

	материалов.....	56
2.2.2	Методика определения влагоотдачи текстильных материалов.....	57
2.2.3	Методика определения паропроницаемости текстильных материалов.....	58
2.2.4	Методика определения капиллярности.....	59
2.2.5	Методика определения прилегаемости.....	60
2.2.6	Методика определения жесткости текстильных материалов.....	61
2.2.7	Методика определения разрывной нагрузки и относительного удлинения при разрыве текстильных материалов.....	63
2.2.8	Методика приготовления полимерной композиции их смесей полимеров: альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана.....	64
2.2.9	Методика приготовления полимерной композиции на основе натриевой соли сукцината хитозана.....	65
2.2.10	Методика приготовления полимерных композиций из смесей полимеров: альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана.....	65
2.2.11	Методика приготовления полимерных композиций из смесей полимеров: альгината натрия и гиалуроновой кислоты.....	65
2.2.12	Методика приготовления полимерных композиций из смесей полимеров: альгината натрия и коллагена.....	66
2.2.13	Методика приготовления полимерных композиций содержащих лекарственный препарат.....	66
2.2.14	Методика приготовления полимерных композиций состоящих из смеси полимеров, содержащих лекарственный препарат.....	67
2.2.15	Методика нанесения полимерных композиций на текстильный материал.....	67
2.2.16	Методика определения привеса ТМ после нанесения полимерной	

	композиции.....	67
2.2.17	Методика формования пленок полимеров.....	68
2.2.18	Методики получения жидких модельных сред.....	69
2.2.18.1	Методика получения физиологического раствора.....	69
2.2.18.2	Методика получения бура - янтарного буферного раствора.....	69
2.2.19	Методика изучения кинетики набухания полимерных композиций.....	69
2.2.20	Методика определения реологических характеристик полимерных композиций.....	70
2.2.21	Методика получения коллагеновых пленок и изготовление из них образцов, используемых в качестве модели кожи человека.....	71
2.2.22.	Методика получения спектров поглощения растворов лекарственных препаратов и построение калибровочных графиков...	72
2.2.22.1	Методика определения концентрации лекарственных препаратов в жидкой среде (дистиллированная вода).....	73
2.2.23	Методика изучения массопереноса лекарственных препаратов через коллагеновую мембрану и определения в ней ЛП на спектрофотометре СФ-102.....	73
2.2.24	Методика расчета коэффициента массопереноса лекарственных препаратов в мембрану, имитирующую кожу человек.....	75
2.2.25	Методика расчета ошибки эксперимента.....	75
3.	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	78
3.1	Выбор текстильного материала, используемого при получении лечебных и профилактических материалов для физиотерапии.....	78
3.2	Выбор полимера - загустителя. Исследование процесса набухания полимеров-полисахаридов и их смесей.....	100

3.3	Изучение реологических свойств исследуемых полимерных композиций.....	116
3.3.1	Влияние введения ЛП на реологические свойства полимерных композиций.....	125
3.4	Влияние электрического поля на состояние водного раствора альгината натрия.....	133
3.5	Влияние различных физиотерапевтических факторов на высвобождение лекарственных препаратов из полимерной композиции.....	151
3.6	Влияние состава полимерной композиции на высвобождение из текстильного материала при различных физиотерапевтических воздействиях.....	160
3.7	Исследование глубины проникновения лекарственных препаратов из текстильных салфеток под действием физиотерапевтических процедур.....	167
3.7.1	Влияние диметилсульфоксида (ДМСО) на массоперенос ЛП во внешнюю среду (коллагеновую мембрану).....	176
	Заключение.....	186
	Список сокращений и условных обозначений.....	190
	Словарь терминов.....	191
	Список литературы.....	192
	ПРИЛОЖЕНИЯ	209
	Приложение А Методика применения бахил	210
	Приложение Б Методика применения рукавиц.....	212
	Приложение В Технологический регламент на производство рукавиц.....	214
	Приложение Г Технологический регламент на производство бахил	216
	Приложение Д Технологический регламент на производство салфеток с мексидолом, мочевиной и гидрокортизоном.....	219

Приложение Е	Технологический регламент на производство салфеток с лидокаином и гидрокортизоном.....	220
--------------	--	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сегодня одним из перспективных и социально значимых исследований, которые занимают ученых, является вопрос доставки лекарственных препаратов (ЛП) в организм непосредственно к органам и тканям. Этот интерес вызван прежде всего, медицинской и экономической выгодой, заключающейся в возможности снизить побочные эффекты от применяемых лекарств (в т.ч. токсичность и аллергизацию пациентов) и уменьшить дозы лекарственных препаратов. В последнее время развитие фармакологической промышленности позволяет сделать вывод, что на сегодняшний момент основные средства направляются не в разработку новых ЛП, а на поиск новых путей их доставки [1]. Сегодня над этими проблемами работают исследователи из многих областей науки: медики, фармацевты, химики, биохимики, биофизики и химики-текстильщики [2].

Именно текстильная химия может составлять интерес при разработке лечебных материалов на текстильной основе (аппликации), в которые введено лекарство, в случае применения аппликаций местно, при наложении на поврежденную поверхность. В данной работе предпринята попытка расширить возможности текстильной химии за счет создания с помощью характерных для этой области технологий новых материалов на текстильной основе для направленной доставки ЛП в организм человека, которые можно использовать при лечении с помощью методов физиотерапии. В этом случае текстильному материалу отводится роль «депо», в котором иммобилизован ЛП и из которого он поступает в очаг поражения.

Адресное (таргетное, когда речь идет, например, о химическом взаимодействии функциональных групп лекарства с элементами клетки, а также трансдермальное) и направленное подведение ЛП – наиболее сложный способ доставки как с точки зрения технологии создания лечебных материалов, так и с точки зрения управления процессом массопереноса ЛП из текстильной или

другой полимерной основы через кожу к очагу поражения. Текстильный материал можно рассматривать как «депо», из которого происходит массоперенос ЛП в организм [25], к патологическому очагу по требованиям (с точки зрения выбора лекарства, его концентрации, времени поступления в организм), задаваемым врачами.

Сегодня ученые много уделяют внимания вопросам трансдермальной доставки ЛП в организм минуя желудочно-кишечный тракт, избегая воздействия препарата на здоровые ткани и органы [3]. Это важно, когда используемые для лечения лекарственные препараты, вводимые инъекционно или перорально в организм, сорбируются и накапливаются не только поврежденных, но и здоровых тканях, т.е. с положительным лечебным действием на патологический очаг оказываются отрицательное действие на здоровые ткани [25].

Особенно остро эта проблема стоит при лечении онкологических заболеваний препаратами цитостатиками, сродство которых к опухолевым тканям часто не превышает 60%, т.е. остальная часть этих токсичных лекарств накапливается в здоровых тканях [2,25].

Сегодня созданы текстильные материалы (салфетки, аппликации, пластыри) для доставки ЛП при лечении различных заболеваний (в онкологии, ревматологии, хирургии и т.д.) [3] и практически отсутствуют материалы для такой важной области медицины как физиотерапия [4], которая выставляет свои специальные требования.

С каждым годом возрастает интерес к методам физиотерапевтического лечения. Такой интерес обусловлен возможностью применения физических факторов для лечения многих заболеваний [7].

Физиотерапия традиционно является важной составляющей в профилактике и лечении во всех областях медицины. Применение ультразвука, электрического тока, магнитных полей, лазерного излучения позволяет значительно уменьшить медикаментозную нагрузку лекарственных препаратов, используемых для лечения того или иного заболевания, и повысить эффективность лечения [5].

Безусловно, физиотерапия не может полностью заменить медикаментозное лечение, но в комплексе с различными терапевтическими методами становится частью комплексного лечения многих болезней, повышая результат лечения.

Для различных физических факторов характерно определенное действие, поскольку в коже находятся структуры, избирательно воспринимающие электромагнитные, термические, механические колебания, а также фоторецепторы, служащие для восприятия светового раздражения [6].

Физическими факторами можно изменять реактивность кожи, оказывать противовоспалительное, обезболивающее, бактерицидное, десенсибилизирующее действие [7].

Сегодня все большую актуальность приобретает очень важная, социально - значимая проблема качественного лечения пациентов, создания новых современных эффективных способов доставки лекарств в патологический очаг, в том числе с помощью методов физиотерапии [10,11].

Лечение с помощью физиотерапевтических процедур, усиленное медикаментозное воздействие за счет лекарств, направленно подводимых к очагу поражения при физиотерапевтическом воздействии, будет способствовать повышению эффективности лечения.

Осуществление указанных технологий лечения требует, в свою очередь, разработки специальных депо - материалов, в т.ч. на текстильной основе с ЛП, для их направленного подведения к очагу поражения. Разработка технологии получения таких материалов является актуальным вопросом и его решение позволит увеличить эффективность воздействия, облегчить для пациента и медицинского персонала проведение физиотерапевтических процедур, сделает лечение более успешным, повысит качество жизни больных.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Цель работы – создание технологии и на ее основе лечебных текстильных материалов для использования в такой области медицины как физиотерапия.

Для достижения указанной цели необходимо:

- проанализировать способы получения и свойства текстильных материалов, используемых в медицинской практике, с точки зрения возможности применения их в физиотерапии;
- рассмотреть существующие и предложить новые варианты подведения лекарственных препаратов (ЛП) к очагу поражения с помощью текстильных материалов (ТМ) и полимерных композиций для создания эффективно действующего лечебного материала.
- выбрать текстильный носитель, обеспечивающий доставку иммобилизованного в нем ЛП в нужной концентрации к патологическому очагу в зависимости от используемого метода физиотерапии и объекта лечения;
- проанализировать свойства созданной полимерной композиции и медицинского изделия, получаемого при нанесении композиции на ТМ, и оценить возможность и целесообразность использования ее в качестве носителя ЛП для применения в физиотерапии;
- выбрать критерии для оценки эффективности применения выбранных ТМ, полимерных композиций и ЛП;
- изучить влияние свойств композиции на массоперенос ЛП к патологическому очагу с помощью физиотерапевтических факторов;
- создать на основе выбранного текстильного носителя, разработанной композиции и предложенного способа ее нанесения на ТМ ассортимент лечебных материалов на текстильной основе, обладающих лечебным действием, для применения в физиотерапии;
- разработать технологический регламент получения лечебных материалов, используемых в физиотерапии;
- провести испытания создаваемых материалов (технические, клинические и т.д.).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

- На основании изучения санитарно-гигиенических и физико-механических свойств нетканых и трикотажных полотен, разрешенных для применения в

медицинской практике, определены состав и вид материалов, которые целесообразно применять для создания лечебных изделий по технологии текстильной печати и используемых в физиотерапевтическом лечении; научно-обоснованный выбор нетканых гигроскопичных хлопковискозных полотен (60% хлопкового волокна, 40%-вискозного волокна, развесом 160г/м^2) для наложения изделий на кожу и нетканых вискозо-полиэфирных (70% вискозного волокна, 30% полиэфирного волокна, развесом- 60г/м^2) для расположения в полостях (носовых пазухах, ушных раковинах).

- Проведено изучение реологических и печатно-технических характеристик природных полимеров (альгинат натрия, натриевая соль сукцината хитозана, гиалуроновая кислота, коллаген), а также их влияния на скорость и полноту массопереноса введенных в них ЛП во внешнюю среду, что позволило научно обосновать выбор полимеров - загустителей для создания лечебных материалов получаемых по технологии текстильной печати и используемых в физиотерапии; показано преимущество применения альгината натрия и смеси альгината натрия и гиалуроновой кислоты при создании лечебных текстильных салфеток и композиций из альгината натрия и сукцината хитозана при получении турунд с целью пролонгации массопереноса ЛП в полости.

- Изучено влияние электрического поля на состояние водного раствора альгината натрия и показано, что при пропускании электрического тока происходит перераспределение концентрации альгината натрия в имеющемся объеме полимерного слоя, что влияет на массоперенос введенного в полимер ЛП; установлено, что величина напряжения при использовании в физиотерапии создаваемых материалов не должна превышать 30В.

- Проведены исследования по определению влияния различных видов физиотерапевтического воздействия (электорофорез, фонофорез, лазерофорез, магнитофорез) на массоперенос ЛП из текстильных лечебных материалов, получаемых по технологии текстильной печати, к очагу поражения у больных; показано, что наилучшие результаты по глубине проникновения и достижении

высокой концентрации используемых лекарств происходит при электрофоретическом и ультразвуковом способе их подведения.

- Проведено изучение электрофоретического массопереноса модельных органических соединений с различной растворимостью, импрегнированных в загуститель альгинат натрия, из текстильного материала во внешнюю среду и показано положительное влияние альгината натрия на массоперенос лекарственных препаратов, особенно труднорастворимых, с точки зрения полноты и глубины проникновения в модель внешней среды - коллагеновые мембраны.

- Показано, что при получении лечебных материалов по технологии печати можно одновременно вводить несколько лекарственных препаратов, что связано с отсутствием их взаимодействия при использовании загустки из альгината натрия; введение в качестве одного из ЛП диметилсульфоксида существенно увеличивает полноту и глубину проникновения других ЛП (лидокаин, гидрокортизон) в модель кожи - коллагеновые мембраны.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Практическая значимость проведенных исследований состоит в разработке технологии производства полимерных текстильных материалов с различными ЛП для использования в качестве лечебных материалов в физиотерапии.

1. Разработана технология получения лечебного текстильного материала для подведения ЛП (лидокаин, мексидол, гидрокортизон) к патологическому очагу под воздействием различных физиотерапевтических факторов, а именно электрофореза, ультрафонофореза, магнитофореза, лазерофореза.

2. Выбраны текстильная основа (нетканое полотно хлопко-вискозное, льно-вискозное и нетканое полотно вискозно-полиэфирное), полимеры-загустители (альгинат натрия, гиалуроновая кислота) для композиции, наносимой методом текстильной печати на ТМ, используемые для создания лечебных изделий,

применяемых в отоларингологии, ревматологии при физиотерапевтическом лечении.

3. Проведены успешные токсикологические и технические испытания лечебных материалов для физиотерапии, а также их клиническое изучение.

4. Разработаны и успешно апробированы в клинических условиях образцы медицинских изделий (бахилы, рукавицы, салфетки) для применения при физиотерапевтическом лечении ревматологических больных, салфеток и турунд в отоларингологии.

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

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы диссертации были доложены на:

1. Международной научно-практической конференции и школы молодых ученых «Нано-, био, информационные технологии в текстильной и легкой промышленности» «Текстильная химия-11», Иваново, 2011 г.
2. Всероссийской научной конференции молодых ученых «Инновации молодежной науки». Санкт-Петербург. 2012 г.
3. Международной научно-практической конференции и школы молодых ученых «Сегодня и завтра медицинского технического и защитного текстиля. Роль традиционных и высоких технологий» «Медтекстиль-2012г., Москва, 2012 г.
4. Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2012. Реабилитация больных с соматическими заболеваниями». Москва, 2012 г.
5. Международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития текстильной и легкой промышленности». Москва, 2012 г.
6. XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». Москва, 2013 г.
7. Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение-2013». Москва, 2013 г.

8. XXIII International Congress International Federation of associations of textile chemists and colourists, г Будапешт. 2013г.

По теме исследований опубликовано 17 научных работ, в т.ч. 5 научных статей в рецензируемых журналах из Перечня ВАК, получено 2 патента на изобретение.

Диссертационная работа изложена на 208 страницах, содержит 20 таблиц, 64 рисунка, список литературных источников включает 171 наименование, в 6 приложениях представлены методические указания, разработанная техническая документация.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Методы физиотерапии с применением лекарственных препаратов

Физиотерапия (от греч. *physic* – природа, *therapy* - лечение) – это использование с лечебными и профилактическими целями природных факторов как в их естественном виде (солнечный ветер, морская вода, грязи и.т.д.), так и получаемых искусственным путем (электрический ток, искусственные источники света и.т.д.) [8]. Применение физических методов вместе с лекарственным лечением обеспечивает более быстрое и полное излечение от многих заболеваний.

Физиотерапия является одним из старейших лечебных и профилактических направлений в медицине [8]. Каждый из разделов физиотерапии применим для конкретных областей медицины или комплексных методов, основанных на использовании того или иного физического явления [7].

Физиотерапия применяется как самостоятельно, так и в совокупности с другими методами лечения различных заболеваний в хирургии, ревматологии, гинекологии, отоларингологии и.т.д [10]. При лечении указанных заболеваний физиотерапия особенно эффективна, т.к. ускоряет процесс лечения и практически не имеет побочных эффектов.

В связи с тем, что данная диссертация посвящена созданию лечебных текстильных материалов с лекарственными препаратами для применения в физиотерапии, далее мы коротко остановимся на методах физиотерапии, которые в дальнейшем наиболее подробно рассмотрим при разработке специальных текстильных материалов с ЛП.

1.1.1 Электрофорез (воздействие электрическим током)

Из всех сегодня применяемых физических факторов при различных вариантах лечения наиболее детально изучено влияние электрического тока на проницаемость кожи для различных лекарств [9]. Слабый гальванический ток (примерно 0.5 мА/см^2), под действием которого молекулы активного вещества

распадаются на ионы, наиболее существенно способствует, по сравнению с другими воздействиями, поступлению лекарств в кожу, кровь, к другим органам.

Выделяют три основных механизма, по которым происходит ионофоретический транспорт через кожу:

- заряженные ионы проникают в кожу путем отталкивания от активного электрода;
- электрический ток повышает проницаемость рогового слоя, влияя на структуру кожного барьера;
- электроосмос может оказывать влияние на незаряженные крупные полярные молекулы, например, пептиды.

Активный перенос ЛП под действием электрического тока зависит от природы, размеров и зарядов ионов ЛП, концентрации растворов, pH раствора, используемого растворителя [10], а также свойств кожи, что определяется спецификой пациента (пол, возраст, место наложения электрического тока и.т.д.).

Если барьерный (например, роговой) слой не содержит воды, то он оказывает электрическому току большое сопротивление (это еще раз доказывает важность сохранения влажности среды и гидратации кожи), в этом случае проникновение ЛП, вероятно, происходит через микротрещины, которые всегда есть даже в неповрежденной коже.

Под действием электрического тока положительно заряженные ионы движутся по направлению к катоду (отрицательному электроду), отрицательно заряженные – к аноду (положительному электроду) [7, 10].

Метод сочетанного воздействия на организм постоянного тока и лекарственного препарата называется лекарственным электрофорезом [10].

При лекарственном электрофорезе (по сравнению с простым наложением салфетки (аппликации) с лекарством) количество лекарства, достигающего очага поражения, за 20-30 минут возрастает в 3,2-4,5 раз [11].

Однако, не все препараты применимы для такого способа как электрофорез, что требует тщательного отбора с учетом их химического строения. К тому же трансдермальный (черезкожный) массоперенос препаратов всегда осложнен по

сравнению с другими способами введения (пероральным, инъекционным, через слизистые и т.д.).

1.1.2 Магнитофорез (воздействие магнитными полями)

Еще одной из разновидностей физиотерапии является магнитофорез. Основными физическими характеристиками магнитных полей являются напряженность и магнитная индукция. Для получения магнитных полей используют устройства, в индукторах которых происходит преобразование электрического тока в электромагнитное поле.

Магнитофорез также обеспечивает совместное лечебное воздействие электромагнитного поля и лекарственного препарата, который разделяется на ионы и вводится в ткани организма под действием электромагнитного поля [11].

Также известно, что использование магнитных полей оказывает влияние на проницаемость кожи для ЛП [10,11]. Использование в лечебно-профилактических и реабилитационных целях магнитных полей с различными характеристиками называют магнитотерапией.

Взаимодействие магнитных полей с биологическими системами оказывает следующее лечебное действие на организм: успокаивающее, сосудорасширяющее, лимфодренирующее, иммуномодулирующее, анальгетическое, противовоспалительное, противоотечное. Важной особенностью метода является то, что импульсное магнитное поле сравнительно глубоко проникает в ткани (до 10 см), и с его помощью оказывается воздействие на внутренние органы, мышечную, нервную и костную ткань. Важным преимуществом метода является бесконтактный характер воздействия, т.е. возможность проводить процедуры через повязки [10].

В основе магнитофореза лекарственных веществ лежит совместное использование лекарств и магнитного поля. Этот процесс пока еще недостаточно полно изучен, хотя известно и доказано [12], что различные магнитные поля повышают сосудистую и эпитеальную проницаемость биологических тканей,

ускоряют диффузионные процессы, увеличивают фармакотерапевтическую активность многих лекарственных веществ [13].

Лекарственный магнитофорез применяют в офтальмологии для лечения послеоперационных осложнений, микротравм глаза, внутриглазных посттравматических кровоизлияний [82], в комплексном лечении ран, трофических язв, зубочелюстных аномалий и деформаций. Однако, сравнительно невысокая фотетическая активность магнитных полей заставляет искать пути повышения ее эффективности. Например, сочетанием с другими физическими действиями.

1.1.3 Фонофорез (ультразвуковое воздействие)

Ультразвук оказывает влияние на трансдермальное проникновение ЛП [11, 14, 15].

При проведении фонофореза используют ультразвуковую волну частотой более 20кГц и интенсивностью 0,2-0,4 Вт/см² [7,10].

В экспериментах с использованием метода меченых атомов показано, что ультразвук существенно повышает проникновение лекарств через кожу животных [16]. Согласно проведенным исследованиям на добровольцах, вызываемое ультразвуком повышение проницаемости кожи зависит от его интенсивности, частоты, режима, локализации и продолжительности воздействия, физико-химических свойств самих лекарств [17]. После 15-20 минутного воздействия проницаемость кожи повышается, и проницаемость сохраняется от 6 до 24 часов, что очень важно для проникновения лекарств.

Ультразвук улучшает проникновение веществ в кожу, этот эффект зависит от природы веществ (выше для полярных) и параметров ультразвука. Предположительно ультразвук оказывает на организм механическое, тепловое и физико-химическое воздействие [7,10,11].

Ультразвуковая волна может нарушить организацию липидов рогового слоя путем акустической кавитации, в результате чего увеличиваются расстояния

между липидными слоями барьерного слоя, доля водной фазы возрастает и, следовательно, возрастает диффузия водорастворимых компонентов в межклеточном пространстве.

Таким образом, механическое воздействие обусловлено переменным акустическим давлением, вызывает микровибрацию, что приводит к изменению функционального состояния клеток (повышается проницаемость клеточных мембран). Усиливаются процессы диффузии и осмоса, изменяется кислотно-щелочное равновесие [11].

Тепловое действие ультразвука связано с переходом механической энергии в тепловую и ускорением биохимических процессов. Повышение температуры в тканях способствует расширению кровеносных сосудов, изменению микроциркуляции. В результате этих изменений в тканях активируются обменные процессы, проявляются противовоспалительное и рассасывающее действие ультразвука [11]. Ультразвук усиливает лечебные эффекты сосудорасширяющих, противовоспалительных и рассасывающих веществ, местных анестетиков. С его помощью целесообразным является введение антибиотиков, гормональных препаратов [10].

Физико-химическое действие ультразвука, по мнению [18], обуславливается повышением активности ряда ферментов, скоростью протекания тканевых окислительно-восстановительных процессов, увеличивается митотическая активность клеток, ускоряются регенеративные и репаративные процессы, улучшается трофическая функция тканей [11].

Таким образом, рассматриваемый в данной работе метод с использованием действия ультразвука (фонофорез) основан на сочетанном воздействии на организм ультразвуковых колебаний и вводимых с помощью ультразвука лекарственных препаратов.

Активность частиц лекарственных веществ, применяемых при фонофорезе, зависит от их химической структуры, степени дисперсности, природы растворителя.

Как и в случае электрофореза, не все лекарства могут использоваться для фонофореза. Некоторые из них разрушаются, изменяют свои фармакологические свойства под действием ультразвука. Обычно быстрее разрушаются вещества с большой молекулярной массой [10].

1.1.4 Лазерофорез (красное и инфракрасное лазерное воздействие)

Во многих работах [19,20] доказано, что лазерное (красное и инфракрасное) излучение также повышает проницаемость кожи. Эти исследования послужили предпосылкой к разработке данного метода. Кроме того, лазерное излучение может усиливать действие многих лекарств, ослаблять их побочное действие и повышать к ним чувствительность органов и тканей [19]. Следует подчеркнуть, что научных обоснований эффективности лекарственного лазерофореза на сегодняшний день по мнению врачей – специалистов в этой области, еще не достаточно, что требует дальнейших исследований.

Успешное применение лазерной терапии при лечении различных заболеваний способствовало разработке сочетанного метода - использования лазерного излучения и местного введения лекарственного вещества.

Для лекарственного лазерофореза [10,11] характерно одновременное воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением и ЛП, который нанесен (как и в других описанных ранее способах) на облучаемый участок кожи или слизистые оболочки. Этот способ широко используется при лечении: в дерматологии (акне, келлоидные рубцы), в косметологии (биоревитализация), в ортопедии (суставы), для внутривенного лазерного облучения крови и т.д. [21]. В настоящее время имеется положительный опыт использования лазерофореза для введения таких препаратов как лидаза, актовегин, глюкозамина сульфат, метилурацил и др. [22-23].

К преимуществам описанных методов физиотерапии относятся:

- создание «кожного депо», в котором лекарственные вещества обнаруживаются от 1 до 3-х дней;

-воздействие происходит местно и направленно, лекарственные вещества пролонгированно накапливаются в верхних слоях кожи (дерме) и затем проникают в патологический очаг;

- безопасное введение лекарственных веществ.

К недостаткам методов физиотерапии с одновременным применением лекарств относятся:

-не все препараты могут использоваться для лечения, так как не всегда обеспечивается форетичность (сочетаемость с физическим воздействием) и не всегда известна полярность многих препаратов (возможность ведения ЛП с определенного полюса (+) или (-));

- некоторые вещества разрушаются под действием того или иного фактора;

- при лечении ряда заболеваний требуется большая концентрация ЛП, чем может вводиться при существующих технологиях физиотерапии;

- трудность контроля за концентрацией введенного лекарственного препарата.

Как следует из приведенных выше данных, для осуществления указанных методов физиотерапии необходимо обеспечить направленную доставку лекарственных препаратов к очагу поражения, подвергающемуся физиотерапевтическому воздействию. Наиболее часто в качестве «носителя», «депо» для лекарственных препаратов используют текстильные материалы.

Использование текстильных депо - материалов может, по нашему мнению, устранить некоторые из указанных недостатков метода. Поэтому, разрабатывая технологию получения лечебных текстильных материалов [3] с лекарственными препаратами для их применения в физиотерапии, мы считаем целесообразным более подробно остановиться на принципах выбора вида текстиля.

1.2 Принципы выбора ТМ для изготовления изделий применяемых в физиотерапии.

При использовании методов лекарственной физиотерапии существуют различные варианты введения ЛП [24]:

- при электрофорезе используют текстильные (матерчатые) прокладки, изготовленные из белой неокрашенной хлопчатобумажной ткани (фланели, байки, бумазеи). Салфетки смачивают (для обеспечения электропроводимости) в растворе ЛП, отжимают, накладывают на кожу больного, затем проводят процедуру. Иногда, для экономии, лекарственные препараты наносят на фильтровальную бумагу, которую располагают на коже пациента [11], а сверху накладывают текстильную прокладку, смоченную в воде. При этом концентрацию препарата, введенного в кожу пациента, определить практически невозможно. Кроме того, использованные текстильные прокладки часто после проведения процедуры промывают, кипятят, сушат и используют еще не один раз. В современной медицине использование многоразовых инструментов и сопутствующих материалов становится все менее приемлемым, поэтому разработка материалов одноразового использования или материалов, предназначенных для использования только одним пациентом - актуальная задача.

- при ультрафонофорезе ЛП наносятся на кожу пациента в виде готовой формы - водных растворов, эмульсий, гелей или мазей. На подлежащую воздействию поверхность тела наносят тонким слоем с помощью шпателя или пипетки раствор, эмульсию, мазь или гель, или втирают их в подлежащий лечению участок [11]. Медицинскому персоналу в этих случаях необходимо пользоваться резиновыми перчатками или напальчниками во избежании попадания в их организм применяемых средств. После нанесения ЛП на данный участок тела поверх лекарственной формы наносят тонкий слой глицерина или вазелинового масла для создания полного контакта излучателя при движении им по телу пациента с озвучиваемой поверхностью. После проведения процедуры необходимо тщательно протереть кожу пациента и прибор от остатков ЛП и глицерина и тщательно продезинфицировать излучатель прибора. Большим недостатком, по мнению врачей и на наш взгляд, является то, что излучатель прибора соприкасается с кожей пациента напрямую, и его индивидуальное использование возможно только после тщательной дезинфекции. Также сложно

даже условно определить количество ЛП, поступившего во время процедуры через кожу пациента. Решая поставленную в данной диссертации задачу, мы ставили себе цель, чтобы разрабатываемые нами материалы позволили отделить кожу пациента от излучателя, тем самым повысить безопасность пациента от возможного внесения инфекции при проведении процедуры. Также важно упростить для медицинского персонала проведение процедур и контроль за концентрацией вводимых ЛП.

- при лазерофорезе проведение процедуры происходит аналогично ультрафонофорезу. Лазерофорез является контактной методикой и имеет те же недостатки, как и ультрафонофорез. К ним относятся трудность определения концентрации введенного ЛП и невозможность использования индивидуально излучателя при проведении процедуры.

1.2.1 Требования к ТМ, применяемым в физиотерапии

Очевидно, что свойства текстильной матрицы, такие как капиллярность, влагоемкость, прилегаемость (как и свойства лекарственных препаратов, в частности, их химическое строение и растворимость) будут определять емкость текстильного «депо» и массоперенос ЛП к очагу поражения больного из этого «депо».

Текстиль уже несколько тысячелетий используется в медицинских целях, главным образом в качестве перевязочных средств и раневых покрытий. Бурное развитие этого направления (медтексиль) сегодня отмечается во всем мире, и если технический текстиль, к которому относится формально и медицинский, имеет годовой прирост 10%, то медицинский -15%.

Требования, выставляемые к медицинскому текстилю, хорошо известны и, кроме общих свойств, достаточно индивидуальны для каждого вида продукции, однако принцип, сформулированный в древние времена Гиппократом «Не навреди!» действителен для всей медицины и в том числе и в случае всего «медицинского текстиля».

Сама область использования создаваемых текстильных депо - материалов - физиотерапия и применение последней для лечения больных с различными заболеваниями также выставляет определенные требования к выбору текстильных материалов – основы для создаваемого «депо» ЛП.

Прежде всего, следует остановиться на общих требованиях, которые предъявляются к текстильным материалам, применяемым в медицинской практике: обеспечивать защиту поверхности раны, обладать воздухопроницаемостью, нетоксичностью, неаллергенностью, атравматичностью, возможностью быть носителем (депо) лекарственных веществ, устойчивостью к стерилизации, обладать хорошей прилегаемостью к поверхности кожи (раны) [25].

В области создания изделий медицинского и гигиенического назначения, особенно для рассматриваемого нами применения, очень важен выбор волокнистых материалов, из которых будет изготовлен текстильный материал.

Прежде чем остановиться на требованиях, выставляемых к текстильному материалу, используемому в физиотерапии для доставки ЛП, еще раз отметим, что мы предполагаем использовать для его получения технологию текстильной печати, при которой на текстильную основу будет наноситься гидрогелевая композиция, а затем полученный гидрофильный верхний слой, являющийся «депо» ЛП, будет являться «прокладкой» между кожей и текстильной основой, из которой под действием физических факторов (ионофорез, лазерофорез и т.д.) и градиента концентраций лекарство будет диффундировать к очагу поражения. Часть воды, содержащаяся в нанесенной композиции (это характерно для гидрогелей с введенными ЛП, кремов, и т.д.) в течении времени испаряется. Скорость испарения - очень важный параметр, т.к. оставшийся на коже окклюзивный* слой является тем «депо», из которого активные компоненты,

*окклюзивный слой – (водно-жировой) слой кожи обладает барьерными свойствами [15]

постепенно диффундируют в роговой слой кожи, причем распределение диффундирующих препаратов по толщине окклюзивного слоя и наличие среды будут определяющими для скорости диффузии, способствуя проникновению препаратов в роговой слой, эпидермис, к очагу поражения у пациента [15].

Исследования, проведенные с гидроколлоидами, показали, что они, как и водно-жировые системы, образующие окклюзивный слой, вызывают возрастание диффузии даже таких крупных молекул как стероиды.

Гидрофильности этого слоя способствуют гиалуроновая кислота, хитозан, высокомолекулярные фракции белков, что приводит к гидратации рогового слоя кожи [26,141].

Соответственно, чем дольше удастся сохранить влажность всей системы (текстильная основа-гидрогелевая печатная композиция на ее поверхности), тем в большей степени подвержен гидратации верхний слой кожи и в большей степени могут диффундировать через него активные вещества и лекарственные препараты.

Поэтому чем выше такие показатели текстильной основы как гидрофильность, влагопоглощение, капиллярность и т.д., тем в большей степени применим этот материал для наших целей.

Таким образом, при выборе текстильного материала, оценивая его свойства с различных позиций (гигиенические, технологические и т.д.) отметим, что, во-первых, материал должен обладать хорошей гидрофильностью, впитываемостью, а также, отсутствием сложности при его резке в любых направлениях, чтобы при этом не происходило нарушение структуры материала, образовывался неосыпаемый край, т.е. этот материал можно было бы накладывать на раневые поверхности.

Наибольшее применение в медицине принадлежит природным и искусственным волокнам (хлопковым, вискозным), не вызывающим аллергических реакций. Кроме вискозных, хлопковых и льняных используют смеси данных волокон с полиэфирными и полипропиленовыми. Из практики известно [27], что для создания «депо» из текстильных материалов, исходя из

необходимости наличия объема, в котором будет расположен (например, при осуществлении технологии печати) полимер-загуститель с ЛП, целесообразно использовать нетканые и трикотажные полотна. Использование тканых материалов для указанного способа введения ЛП и достижения пролонгированного масопереноса введенных в текстильную матрицу лекарств неприемлемо [26,27].

Однако, рассматривая создание одноразовых текстильных материалов и изделий из них в медицине, следует отметить, что из всего многообразия применяемых в медицине текстильных материалов, наибольший интерес представляют нетканые материалы (НМ), т.к. обладают практически всеми перечисленными характеристиками.

Нетканые материалы – самый развивающийся вид текстиля в мире (годовой прирост 30%). Последние 6 - 8 лет отечественная отрасль по производству нетканых материалов переживает период расцвета, особенно это касается материалов для гигиены. Американские исследователи предполагают, что к 2018 г. 50% тканей будет заменено НМ [28].

Производство нетканых материалов по механической технологии не только исключает ткачество, но и сокращает операции прядения, оставляя лишь технологические стадии рыхления, перемешивания и кардочесания, что делает получение нетканых материалов наиболее простым и дешевым в текстиле с высокой рентабельностью [29].

В производстве медтекстиля нетканые материалы используют для изделий гигиенического, лечебного и защитного назначения, при этом для их получения используются волокна различной природы.

Основным волокнообразующим полимером, которое используется для производства данных материалов, является полипропилен. Полотна, изготавливаемые из полипропиленовых волокон, предназначены для гигиенических и медицинских целей, они обладают устойчивостью к двойным изгибам, эластичностью, высокой стойкостью к действию кислот, щелочей и органических растворителей, гипоаллергенностью и возможностью придания

гидрофобных свойств [30]. Однако их «абсолютная» гидрофобность делает текстиль из полипропилена не пригодным для использования в лечебной физиотерапии.

Что касается целлюлозных (гидратцеллюлозных) волокон, то материалы, содержащие вискозные волокна, обладают высокой капиллярностью, хорошо поглощают и удерживают влагу, льносодержащие НМ обладают высокой впитывающей способностью по отношению к раневому экссудату [31,169]. Для наших целей (создания «депо») это очень важно.

В настоящее время актуальной задачей является использование для медицинских целей отечественных льняных волокон. Лен - это прекрасное ежегодно возобновляемое природное целлюлозное волокно, обладающее высокими медико-биологическими и защитными свойствами (более высокими, чем хлопковое). Сегодня гигроскопические материалы из отечественного льняного сырья еще недостаточно востребованы промышленностью (лишь на $\frac{3}{4}$ объема) и вопрос о дальнейшем использовании льна для медицинских целей очень актуален [32].

НМ, содержащие льняные волокна, обладают хорошей гидрофильностью, бактерицидностью, высокими физико-механическими и санитарно-гигиеническими характеристиками. Из льносодержащих материалов изготавливается вата, они используются как основа атравматического слоя повязок для оказания первой помощи при ожогах; все это способствует решению проблемы расширения отечественной сырьевой базы и импортозамещения [33].

Учитывая, что часть создаваемых нами материалов не будет накладываться на открытые раневые поверхности (например, бахилы, рукавицы, салфетки с ЛП, используемые для ревматологии), можно отказаться от операции их стерилизации (в нашем случае - γ -стерилизации). В этом варианте антимикробные свойства льняного волокна особенно важны и ценны.

Возможно получать льносодержащие НМ из отходов льняного производства. Это значительно удешевляет стоимость НМ, что является важным для изготовления одноразовой продукции [34].

Следует учитывать, что после изготовления нетканого полотна на нем технически сложно и не всегда возможно иммобилизовать, например, отделочные препараты; обрабатывать готовые нетканые полотна методом пропитки сложно по причине низкой механической прочности [35].

Предлагаемый нами способ нанесения БАВ или ЛП в композиции с биополимером при повышенной вязкости последнего по технологии плоскошаблонной печати позволяет избежать вышеуказанных сложностей.

Нетканые материалы (в основном, получаемые с помощью сухого, влажного или аэродинамического холстоформирования) можно скреплять с помощью следующих основных технологий: иглопробивание, иглопрошивание, гидрорепутывание, термоскрепление или скрепление с пропиткой термопластичным латексом.

Естественно, что исходя из области применения (медицина, физиотерапия) и назначения создаваемых лечебных изделий, преимущественно применяются материалы, не содержащие связующих и других химикатов и скрепленные механическим или гидроструйным методом.

Из механических способов получения НМ - это холстопрошивной, причем нетканый холстопрошивной хлопковискозный материал «Медитекс» с высокой гидрофильностью успешно применяется при изготовлении гемостатических салфеток «Колетекс[®]» и масок косметических «Тексаль[®]» [141,143].

Интересно, что на гемостатический эффект салфеток «Колетекс[®]» влияют не только развес нетканого холстопрошивного волокна и соотношение в нем хлопковых и вискозных волокон, но и количество прошивок (строчек) на единицу площади, расстояния между строчками, размер стежка и число строчек [27]. Это еще раз говорит о необходимости тщательного подбора текстильной основы лечебного материала (например, салфетки) с учетом ее области применения.

Мировой рост выпуска иглопробивных нетканых полотен ежегодно составляет 15-20%, в европейских странах ежегодный прирост составляет 20%, в США - 28% [36]. Для разрабатываемых нами материалов они не представляют

интереса, из-за возможного попадания сломанных иглолок в полотно во время производства.

Гидроструйная технология, является одной из перспективных технологий производства нетканых материалов, данная технология основанна на воздействии струй воды на волокнистый холст, что приводит к перепутыванию волокон с образованием структуры нетканого полотна. По этой технологии в мире производится до 252 тыс.т. нетканых материалов в год [37]. Традиционный сырьевой состав полотен, получаемых этим методом - смесь целлюлозных, льняных, гидратцеллюлозных, вискозных и полиэфирных волокон.

Нетканые полотна, изготовленные по гидроструйной технологии (например, Спанлейс) широко применяются для производства медицинских материалов и изделий, впитывающих салфеток, тампонов, хирургических простыней, халатов, одежды медперсонала [25].

При разработке материалов для физиотерапии мы предполагаем в некоторых случаях использовать эти материалы и поэтому более подробно остановимся на их использовании в медицине.

Нетканые полотна, производимые по этой технологии, выигрышно отличаются, например, от традиционной марли (наиболее широко применяемой при перевязках) не только экологической чистотой, но и такими показателями, как поглощающая способность, капиллярность, скорость впитывания, являются носителем лекарств, например, антимикробных и анестезирующих препаратов [38].

Нетканые медицинские перевязочные полотна, изготовленные по гидроструйной технологии, имеют более высокую стоимость по сравнению с марлей, однако экономия при их использовании происходит за счет уменьшения расхода полотна при перевязках и сокращения срока лечения пациентов.

При изучении влияния волокнистого состава на функциональные свойства гидроскрепленного нетканого материала было установлено, что процесс изготовления нетканого материала из 100 % льняного волокна является затруднительным, т.к. отсутствует извитость, высокое содержание (60 %)

коротких волокон (длиной менее 25 мм) и большой потери (до 18 %) волокон в процессе чесания [39]. Данные показатели являются важными для изготовления различных медицинских аппликационных материалов различного применения.

Для решения поставленной перед нами задачи - изготовления лечебных материалов на текстильной основе для применения в физиотерапии - могут подойти материалы различного способа изготовления и состава волокон, разрешенные для применения в медицине [26]. Это могут быть материалы из вискозных, хлопковых, льняных гидрофильных волокон.

Обобщая сказанное выше, отметим, что текстильные материалы для применения их в физиотерапии должны иметь следующие характеристики:

- обладать хорошей гидрофильностью, влагоемкостью, способностью удерживать в своей структуре жидкость (влагу);
- иметь ровную гладкую поверхность (без «рубчиков», что свойственно трикотажным и тканым полотнам);
- иметь возможность разрезаться во всех направлениях, не нарушая структуру материала, иметь неосыпаемый край;
- иметь хорошую прилегаемость к поверхности кожи;
- иметь объемную структуру (или, наоборот, должны быть тонкими и мягкими, свободно сворачиваться в турунды);
- должны быть атравматичны;
- возможность изготовления из них одноразовых изделий, т.е. иметь низкую стоимость;
- иметь разрешение для применения в медицине.

Так как физиотерапия применяется в различных областях медицины, то и требования, выставляемые для применения материалов на текстильной основе, могут различаться:

- материалы, предназначенные для размещения в полости (например, носовой проход, ушную раковину) должны быть легкими, тонкими, хорошо сворачиваться (например, в виде фитиля), атравматичными;

- материалы, накладываемые на поверхности, в т.ч. на сложную по геометрии поверхность лица в оториноларингологии, косметологии, дерматологии, должны хорошо прилегать к сложной поверхности лица, обладать хорошими тактильными свойствами, ровной поверхностью, высокой влагоудерживающей способностью.
- материалы для лечения больных в травматологии и ревматологии, накладываемые на области коленного, плечевого и локтевого суставов, стопы, голеностоп, поврежденные (напр., подагрой, артрозом, артритом) пальцы ног и рук должны быть мягкими, атравматичными, объемными, с достаточно высокими прочностными показателями (работать на «изгиб-разгиб»). Они не должны отвечать требованиям стерильности. Эти материалы должны очень хорошо прилегать к сложной поверхности тела, в течение требуемого времени (время проведения процедуры до 45 мин) сохранять влагу. В некоторых случаях целесообразно рассматривать возможность создания специального изделия (в форме бахил для лечения стоп, в форме рукавиц для лечения суставов рук).

Такие лечебные материалы для физиотерапии можно рассматривать как трансдермальные терапевтические депо – системы с введенными в них лекарствами. Применение этих систем дает возможность подведения лекарственного препарата направленно (местно), непосредственно к очагу поражения, позволяя, с одной стороны, достичь требуемой по медицинским показаниям высокой (нужной) концентрации лекарства в очаге поражения, а с другой стороны - снизить терапевтическую дозу препарата, доставляемую системно, что в свою очередь ведет к снижению нежелательной лекарственной нагрузки на здоровые органы и ткани больного.

1.3 Системы для трансдермального подведения ЛП при проведении физиотерапевтического лечения

Целенаправленная доставка ЛП в заданный патологический очаг занимает важное место среди актуальных проблем медицины. Направленное местное

подведение лекарств (наряду с адресным, «таргетным») сегодня получает все большее распространение. Это объясняется тем, что лекарственный препарат при введении его в организм (инъекционно, перорально) может влиять не только на очаг поражения, но и на другие, в том числе здоровые органы и системы.

Одним из возможных путей подведения ЛП является трансдермальный (черезкожный). Этот способ введения для нашего исследования наиболее важен, т.к. мы разрабатываем материалы (салфетки на текстильной основе) для местного направленного подведения лекарственных препаратов, используемые в физиотерапии. В медицинской литературе к таким материалам применяют термин «трансдермальные терапевтические системы» (ТТС), из которых, как из «депо», препарат через дерму (кожу) доставляется к патологическому очагу [42,43,81].

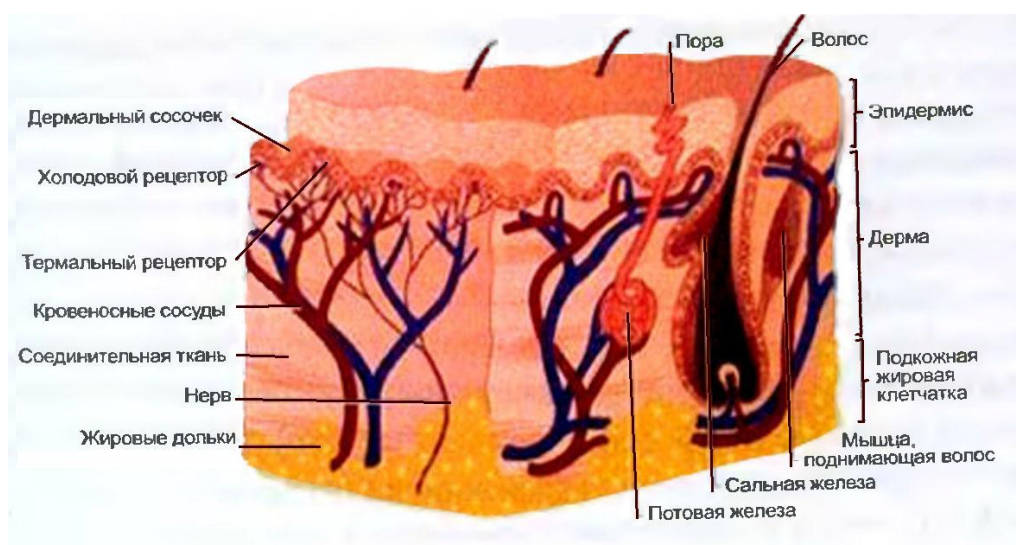


Рисунок 1- схема строения кожи [15]

Известно, что кожа человека служит защитным барьером организма. В связи с этим, механизм проникновения веществ через кожу является сложным процессом, который связан с морфологическим строением кожи. Из медицинской литературы, известно, что кожа является полифункциональным мембранным образованием, в настоящее время достоверно известно, что она весьма доступна к действию лекарственных средств и позволяет использовать комбинированное воздействие

(физиотерапевтическое, лекарственное) на различные участки тела больного [40,44-47].

Лекарственные вещества проникают в организм через кератиновый слой кожи сначала путем абсорбции, частично через волосяные фолликулы и сальные железы, растворяясь в содержащих в них воде и жирах, подвергаясь при этом сложным физико-химическим изменениям [48,49]. Неповрежденный кератиновый слой выступает в роли депо, из которого лекарственные препараты затем проникают глубже в кожу [49, 50-53].

Для того, чтобы лекарственный препарат достиг очага поражения у пациента, в случае его проникновения через кожу он должен преодолеть «непроницаемый», защитный кожный эпидермальный барьер, (хотя сегодня термин «непроницаемый» не воспринимается буквально). Способы преодоления эпидермального барьера и его основной части - рогового слоя различны и сводятся к удалению рогового слоя (например, пилинг, операция, характерная для косметологии), использованию транспортных частиц (липосомы, наносомы), модификации структуры рогового слоя за счет применения инструментальных методов, таких как ионофорез, фонофорез, магнито- и лазерофорез.

В своей работе мы уделяем внимание двум способам – модификации, в (том числе гидратации) структуры рогового слоя за счет применения комбинации из гидрофильного текстильного и нанесенного на него гидрогелевого материала и введенных в эту систему химических энхансеров (например, диметилсульфоксида) и за счет инструментальных физиотерапевтических методов воздействия. Химические энхансеры могут увеличивать проницаемость кожи обратимо повредив ее, либо изменив физико-химические свойства липидного барьера, облегчая диффузию ЛП или БАВ. Например, мочевины увеличивает за счет своих кератолических свойств (способности к разрыву водородных связей), скорость проникновения липофильных препаратов через кожу [15].

Трансдермальные системы, к которым относятся текстильные материалы (аппликации, трансдермальные терапевтические системы (ТТС)),

накладываются в виде повязок, салфеток на поврежденный очаг, который может находиться на и в коже. С помощью лекарственных препаратов, находящихся в салфетке, возможно провести лечение. Такая салфетка (аппликация) рассматривается как «депо», из которого происходит перенос лекарственного препарата к патологическому очагу [54].

В случаях, когда лечебные салфетки накладываются на неповрежденную кожу, такое трансдермальное (чрескожное) подведение лекарственного препарата к очагу поражения является более сложной технологической задачей, чем массоперенос ЛП из аппликации, накладываемой на слизистую или поврежденную кожу, т.к. в последних случаях имеется среда для массопереноса ЛП. В настоящее время созданы лечебные салфетки на основе НМ для различных областей медицины: хирургии, онкологии, гинекологии, дерматологии, ревматологии, оказания первой медицинской помощи, косметологии, в том числе в некоторых случаях предусматривается трансдермальное подведение лекарств [55].

ТТС делят на 2 группы: матричные и мембранные.

В первом случае ЛП помещается в матрицу, состоящую, например, из геля или полимерной пленки. Высвобождение лекарства из такой системы определяется его диффузией (высвобождением) из материала матрицы. В матричных (matrices systems) ТТС лекарственное вещество находится во всем объеме полимерного материала, состоящего из геля или полимерной пленки. Высвобождение лекарств из такой системы определяется его диффузией из материала матрицы. Этот способ используется при создании полимерных лечебных материалов –гидрогелей «Колегель»[10, 26, 27].

Мембранные (или равиоли - ravioli systems) ТТС состоят из непроницаемой подложки или резервуара с ЛП, мембраны, регулирующей высвобождение лекарственного препарата из адгезивного (клейкого) слоя. Лекарственное вещество находится в резервуаре в виде суспензии в жидкости или геле. Резервуар располагается между непроницаемой подложкой и мембраной из пористого материала, который определяет скорость высвобождения ЛП [46].

Среди ТТС отдельное место занимают трансдермальные физиотерапевтические системы (ТФС).

В ряду трансдермальных физиотерапевтических систем (ТФС) научное обоснование (пока только за рубежом) получили трансдермальные электротерапевтические системы (ТЭТС). Состоят данные ТЭТС из электрофоретического (электродного) устройства и элемента, содержащего в своем составе подлежащее введению лекарство. Источник тока входит в конструкцию ТЭТС. Так ТЭТС американской фирмы IontoPatch (США) представляет собой пластырь площадью 70 см^2 , который содержит два изолированных друг от друга резервуара для действующих веществ (для введения одновременно двух ЛП с разных полюсов). Один из резервуаров присоединен к катоду, а другой - к аноду. При нанесении системы на кожу под действием электрического тока происходит высвобождение лекарственного вещества [46]. Применение таких форм ТЭТС позволяют использовать их пациентом самостоятельно вне стационара.

За последнее время ТФС, благодаря своим уникальным свойствам, вышли на одно из ведущих мест среди высокоэффективных систем доставки лекарственных веществ через кожу. Эти исследования продолжаются, так как трансдермальная доставка лекарственных веществ является альтернативой пероральному и парентеральному способам их введения.

Научно обоснованные требования к ТФС сводятся к следующему [10]:

- источник электричества должен обеспечить длительную подачу стабильного регулируемого тока до $0,1 \text{ мА/см}^2$, он может быть автономным или входить в состав ТЭТС;
- в качестве токонесущих в системе должны использоваться неполяризованные электроды достаточной площади, составляющие не менее 50% активной поверхности ТЭТС;
- используемые в ТФС лекарства должны быть высокой удельной фармакотерапевтической активности и обеспечивать лечебный эффект при низких концентрациях препарата в крови;

- лекарства должны быть устойчивы к действию тока, продуктам электролиза, а также к изменению pH;
- лекарство должно быть с выраженной электрофоретической подвижностью, хорошей чрескожной проницаемостью и иметь выраженную полярность;
- включению лекарств в ТФС должны предшествовать тщательные физико-химические исследования, ставящие своей целью определение оптимальных условий использования их в ТТС.

Следует отметить, что матричные ТТС могут иметь и текстильную составляющую. Например, текстильные салфетки «Колетекс» с гидрокортизоном или косметические маски «Тексаль» можно в определенной степени отнести к ТТС.

В работе [56] экспериментально доказано, что из салфетки «Колетекс», созданной на основе из трикотажного полифункционального полотна (хлопковое/полиэфирное волокно) – с лекарствами димексидом и гидрокортизоном ($0,4 \text{ мг/см}^2$), наложенной на коленный или плечевой сустав, препарат проникает у больных артрозом и артритом через неповрежденную кожу к очагу поражения, о чем говорят снижение болевого синдрома и показатели крови, характеризующие протекание воспалительного процесса, который затихает, под действием препаратов, трансдермально проникающих в болевой очаг из салфетки.

Также в работе [57] доказано, что при лечении огнестрельных ран, полученных в боевых условиях, применение полифункциональных перевязочных средств - салфеток «Колетекс[®]» в сочетании с физиотерапевтическим лечением (фотофорезом) позволяет уменьшать обсемененность и увеличивать заживление огнестрельных ран в среднем на 5-7 суток, тем самым сокращая дозовую нагрузку противомикробными препаратами на организм пациента, уменьшая органотоксический эффект на фоне медикаментозной терапии. Об активизации массопереноса лекарств из салфеток «Колетекс[®]» при лазерном излечении говорят данные [57]. Сочетанное использование салфеток «Колетекс[®]» с различными лекарствами показано при ИК - лазерном излучении, ультразвуковом

воздействии [58], отметим, что использованные в работе [58] салфетки «Колетекс» были созданы не для физиотерапии, а для хирургии и ревматологии.

О возможности использования салфеток «Активтекс» в физиотерапии указывается в работе [59]. Сказанное выше позволяет классифицировать текстильные материалы с введенными в них по технологии текстильной печати ЛП и БАВ как трансдермальные терапевтические системы.

В пользу трансдермального массопереноса БАВ и лекарственных препаратов (ревитол, прополис) из лечебно-косметической маски «Тексаль®» на нетканой (хлопково-вискозное волокно) основе или трикотажной (хлопково-полиэфирное волокно) с нанесенной по технологии печати композиций (биополимерной с ЛП) говорят данные, основанные на модельных исследованиях на животных. Они подтверждают факт проникновения ЛП из лечебного текстильного материала трансдермально через кожу, что обеспечивает эффективность от применения текстильных масок. В работе [60] определялась эффективность воздействия на кожу животных текстильных материалов с нанесенными на них, по технологии печати, биополимерами альгинат натрия, эластин и коллаген и различными введенными в них ЛП и БАВ. Очевидно, что эффект от действия ЛП, введенных в полимеры, может наступать только после их проникновения через кожу. Кожа является защитным барьером для человека, но с возрастом она становится более тонкой, сухой, с мелкими морщинками, ее целостность нарушается. Возникающие повреждения могут служить «воротами» для транспорта ЛП, БАВ и биологически активных полимеров через кожу. При смачивании ТМ косметической маски или лечебной салфетки водой биополимеры - гидроколлоиды набухают и мягким слоем располагаются в пространстве между ТМ и кожей [83]. Влажная среда способствует гидратации кожи. В результате гидрогель-биополимер проникает через кожу, «затекая» в ее поры и трещинки, возникшие при нарушении целостности кожного покрова. Чем старше возраст человека, тем больше нарушение целостности кожи и лучше условия для проникновения ЛП или БАВ. Проникнув через поверхностный слой кожи, биополимеры начинают

взаимодействовать с более глубинными слоями, а ЛП и БАВ, расположенные в них, при высвобождении оказывают лечебное и стимулирующее действие.

Показано, что дополнение физиотерапией увеличивает эффективность использования масок «Тексаль®» при лечении таких заболеваний как угревая сыпь, акне и др. Маски на текстильной основе, полученные по технологии текстильной печати, предназначены также для профессионального использования в аппаратных методах косметологии (микротоковая терапия, броссаж, дарсонвализация, УЗ - чистка) [61].

В предыдущих главах представленного литературного обзора указывалось, что в качестве базовой технологии для разработки аппликационных депо – материалов, применяемых при физиотерапевтических методах лечения, дополненных лекарственным воздействием, была выбрана технология плоскошаблонной текстильной печати [25]. Этот выбор обусловлен как возможностями этой технологии, обеспечивающими создание композиционного материала на текстильной основе, выполняющего роль «депо» для импрегнированных в нее (основу) лекарств, так и очень важной особенностью применяемой технологии, позволяющей вводить в текстильное «депо» различные лекарства, практически независимо от их концентрации и растворимости, в т.ч. комбинации лекарств [27].

Использование технологии текстильной печати требует специфического выбора со стороны текстильной основы создаваемого материала и ингредиентов композиции (полимеры-загустители, лекарства, БАВ), наносимой на этот материал. Кроме того, специфические требования выставляет область применения материала - физиотерапия, причем последняя предполагает использовать дополнительно лекарственное воздействие (лекарственная физиотерапия) исходя из области применения материалов (хирургия, ревматология, оториноларингология и т.д.).

В ранее представленных разделах литературного обзора мы подробно останавливались на особенностях выбора текстильного материала. В данной главе

будут рассмотрены принципы выбора полимеров-загустителей для текстильной печати и некоторые специфические особенности применения лекарств, используемых при физиотерапевтических методах лечения.

1.4 Основные компоненты композиции, используемые при получении лечебных материалов для физиотерапии по технологии печати

Текстильные медицинские материалы, в представленном исследовании предлагается изготавливать по технологии текстильной печати, в результате чего они будут содержать полимерные композиции с введенными в них ЛП. При проведении процедур материалы (бахилы, рукавицы, салфетки) предварительно смоченные в воде, накладываются на поверхность тела пациента. В качестве носителей ЛП выступает не только полимерная композиция, но часть текстильного материала. Полимер играет роль «депо», т.е. средства для инкорпорирования в нем лекарства, а также участвует в массопереносе этого лекарства к поврежденным тканям [25,27,60].

Исходя из того, что для получения текстильных аппликаций с ЛП, используемых в физиотерапии, мы предполагаем использовать технологию текстильной печати [25,27], остановимся более подробно на основных составляющих печатную композицию, а именно полимерах-загустителях и ЛП.

1.4.1 Полимеры, используемые при получении лечебных материалов для физиотерапии

Наличие полимера-загустителя после увлажнения текстильной салфетки обеспечивает хороший контакт в зоне биоткань (кожа) – салфетка (или другой вид текстильного изделия), что очень важно для физиотерапии, и после смачивания - среду для диффузии ЛП через кожу к очагу поражения.

При получении салфеток на текстильной основе (остановимся на них в качестве примера) на материал наносят вязкую композицию из гелеобразующего полимера и диспергированного в нем ЛП или нескольких ЛП. Нанесение композиции возможно различными технологическими приемами: печатанием через сетчатый шаблон с определенным размером ячейки или промазным способом с помощью ракля при определенном зазоре между раклей и материалом, регулируя тем самым толщину наносимого слоя. Нанесение методом печати через сетчатый шаблон возможно на типовом технологическом оборудовании - плоскочечатных машинах, «каретках» с подогревом или на ручных печатных столах. После печати следует сушка материала на воздухе, его резка, упаковка и если требуется – стерилизация [83].

Требования, выставляемые основному компоненту композиции - полимеру-загустителю, связаны как со спецификой применения (печатно-технические, реологические свойства), так и областью использования (медицина).

Остановимся более подробно на биополимерах, которые, исходя из практического опыта (в том числе при получении материалов «Колетекс®») и литературных данных, мы собираемся применять.

Из многочисленных литературных данных известно, что к биополимерам, применяемым в медицине, относятся альгинаты, широко используемые в текстильной промышленности для печати тканей активными красителями, а также коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан и его производные [62,144].

Рассматривая применение альгинатов, отметим, что они получены из стенок бурых водорослей и являются полимерами, состоящими из D-маннуровой и L-гулуруновой кислот. Ученые давно занимаются поиском биологических препаратов, более дешевых, чем существующие, получаемые из клеточных структур млекопитающих или бактерий, дрожжей для лечения таких тяжелых заболеваний, как например, диабет, рак, рассеянный склероз.

Препараты, получаемые из водорослей, являются им хорошей альтернативой. Универсальность функции водорослей может вытекать из факта содержания в них

метаболических бромированных фенолов, кислородных гетероциклов, азотистых гетероциклов, сульфатированных полисахаридов и простогландидов и т.д.

Морские водоросли богаты также пищевыми волокнами, минералами, липидами, омега-3-жирными и другими незаменимыми кислотами, витаминами А, В, С, Е [25].

Анализ бурых водорослей выявил их существенную антиоксидантную активность, противовоспалительный эффект (в том числе в экспериментах на крысах доказано противовоспалительное действие в отношении артрита), противораковое действие (в т.ч. на раковые клетки человека, извлеченные из различных областей (например, толстой кишки, предстательной железы, печени)), сильные эффекты, модулирующие окислительный стресс и противодействующие возникающим вследствие этого заболеваниям [63].

Средства доставки лекарств на основе полисахаридов биологического происхождения (хитозан, пектиновые вещества, альгинаты, каррагинаны и т.д.) легко биodeградируют, малотоксичны, до и после деградации не являются антигенами. Альгинаты не вызывают изменений водно-солевого баланса, не токсичны. Не претерпевают в организме метаболических превращений и количественно выводятся из организма в течение 24-48 часов [25].

Альгинаты проявляют антимикробное действие даже в незначительных количествах, подавляя деятельность патогенных микроорганизмов, таких как стафилококк, грибы рода кандиды и способствуют развитию нормальной микрофлоры [152]. Для создаваемых нами материалов эти качества полимеров-альгинатов весьма важны, т.к. физиотерапевтические методы часто используются при лечении трофических язв и подобных повреждений тканей, нуждающихся в регенерации. Наложение салфетки с альгинатом на поврежденную поверхность может принести дополнительный эффект (кроме медикаментозного, за счет ЛП, введенного в альгинатную композицию, и физиотерапевтического).

Альгинаты широко применяются в медицине как пищевые добавки (загустители). Альгиновая кислота выводит из организма тяжелые металлы (свинец, ртуть и др.) и радионуклеиды, альгинаты используются для изготовления

лечебных повязок (лечение ожогов, ран различного происхождения, лучевых поражений кожи, трофических язв и пролежней). Они способны за счет карбоксильных групп оказывать кровеостанавливающее действие, герметично закрывая рану, не прилипая при этом к коже, и к тому же стимулируя процессы заживления [64]. Также этот биополимер не вызывает аллергических реакций.

Данных по использованию альгинатов в физиотерапии очень мало. Стоит дополнительно отметить тот факт, что магнитотерапия оказывает в ряде случаев диагрегативное и гипокоагулирующее воздействие, что может приводить к кровотечениям, и гемостатические свойства альгинатов оказывают в этом случае положительное воздействие [65].

Хитозан и его производные используются в медицине как компонент-биологическая добавка, носитель ЛП, в качестве оболочек лекарственных капсул [66] и перевязочных средств [66-67,163,164]. Хитозан обладает уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, среди которых можно выделить его биосовместимость, биоразлагаемость, чрезвычайно малую токсичность, высокую биологическую и сорбционную активности, антимикробное действие, он широко используется в медицине в гемостатических препаратах, для ускорения заживления ран [68-69,145,146,].

Гиалуроновая кислота используется в медицине как биологическая добавка. Гиалуроновая кислота входит в состав многих тканей (кожа, хрящевая ткань, поверхность некоторых органов, например, мочевого пузыря и.т.д.), участвует в стимуляции активности эластина и коллагена, что и обуславливает ее применение в различных областях медицины: кардиологии, травматологии, хирургии, дерматологии. Гиалуроновая кислота входит в состав ЛП для внутреннего и наружного применения. Используется в комплексных повязках для лечения ран и ожогов, улучшает заживление, активизирует восстановительные процессы в коже, не вызывает аллергических реакций [70,71,147].

Коллаген характеризуется полным отсутствием токсичности, способен всасываться и усваиваться в организме, образовывать прочные комплексы с широким кругом лекарственных веществ, применяется в качестве подложки,

защитного средства, а также транспортера лекарств [72]. Коллагеновые препараты снижают воспалительные реакции, активизируют репаративные процессы и сокращают сроки заживления ран, это подтверждается успешным применением коллагена в раневой и ожоговой терапии. Салфетки и губки на основе коллагена, (коллапор, коллахит и.т.д.), пропитанные антибиотиками, обладают хорошей совместимостью с кожными тканями из - за низкой аллергенности и биодеструкции коллагена [73,148].

Учитывая область применения создаваемых материалов - физиотерапию и необходимость трансдермального проникновения лекарств из текстильной основы и гидрогелевого защищенного слоя через кожу, следует остановиться еще на одном требовании к полимерам - загустителям - максимальной способности к увлажнению, удерживанию влаги и за счет этого увеличению содержания воды в верхних слоях кожи. Мы уже говорили об этом требовании при выборе текстильного материала - основы создаваемой салфетки.

При выборе полимера-загустителя этот фактор также важен. Известно [26], что полисахариды обладают хорошим увлажняющим эффектом. Например, это свойство гиалуроновой кислоты широко применимо в косметологии и дерматологии. Гиалуроновая кислота входит в состав межклеточного вещества дермы, что во многом определяет влагоудерживающие свойства кожи и даже создает (за счет поверхностной пленки) эффект «дополнительной влажности», способствующий снижению испарения воды. Биополимером-гидроколлоидом, хорошо удерживающим воду, также является хитозан. Являясь поликатионом, соль хитозана хорошо растворима в воде, притягивая и удерживая ее на поверхности и в слоях кожи.

Все эти биополимеры легко образуют гидрогели разной степени структурированности, что проясняется при использовании их для нанесения на ТМ композиций на их основе и на стадии – использования в физиотерапии лечебных депо-материалов.

Указанные биополимеры мы предполагаем, учитывая описанные выше их свойства, использовать в своей работе.

Останавливаясь на печатно-технических и реологических свойствах, важных для загустителей, используемых при плоскошаблонной печати, к ним следует отнести:

- вязкость композиции, зависящую от концентрации полимера-загустителя (вязкостными свойствами композиции определяется способность загустки к обратимым деформациям при различных нагрузках);
- тиксотропность, т.е. способность системы восстанавливать свою структуру после снятия нагрузки (важно при нанесении композиции с помощью метода плоскошаблонной печати), которая должна достигать значения не менее 80% [25].

1.4.2 ЛП, используемые при получении лечебных материалов для физиотерапии

К лекарственным препаратам, вводимым (импрегнированным) в текстильный материал, выставляют различные требования. Они связаны со спецификой способа доставки лекарственных препаратов из полимерной матрицы к очагу поражения, а именно направленной доставкой введенных лекарств. Лекарственные препараты должны хорошо проникать через слизистые оболочки и неповрежденную кожу и проявлять выраженное фармакотерапевтическое действие при низких концентрациях [74].

Следует отметить, что присутствие лекарственных препаратов может изменять реологические характеристики наносимой полимерной композиции, поэтому вопрос о реологических свойствах загустителя требует индивидуального решения в зависимости от природы и концентрации вводимого лекарства.

Лекарство должно поступать к очагу поражения в строго определенных концентрациях, желательно равномерно, в течение длительного времени (продолгованно).

Кроме того, выбор лекарственных препаратов для введения в полимерную (текстильную) основу связан с требованиями врачей и спецификой заболевания.

Этот выбор (лекарственного препарата, его концентрация) всегда остается за врачом, который дает задание технологу, создающему изделие. В связи с тем, что в данной работе рассматривается вопрос создания материалов для лечения больных с помощью физиотерапии, необходимо остановиться на специфических требованиях к лекарствам, выставляемым этим способом лечения.

При разработке трансдермальных физиотерапевтических систем (ТФС) важно основываться не только на повышении проницаемости кожи под действием физических факторов и их транспортной активности по отношению к ЛП, но и на влиянии этих факторов на фармакокинетику и фармакодинамику ЛП [10]. Этому вопросу посвящены различные исследования, в которых обосновывается применение в медицинской практике физиотерапевтических методов [10,11,14], поэтому мы приведем лишь обобщающие выводы:

- лечебные физические воздействия способствуют накоплению и депонированию в коже, в области воздействия, лекарств, вводимых различными способами [11];
- физические факторы усиливают поступление лекарств из зоны воздействия;
- на фоне применения физических лечебных воздействий изменяется чувствительность организма и его систем к ЛП;
- при совместном применении ЛП и физических воздействий отмечается ослабление побочного и токсического действия лекарственных средств [75].

В общем случае, т.е. без учета физиотерапевтических воздействий, лекарственные препараты, которые подводят к очагу поражения с помощью трансдермальных терапевтических систем, т.е. через кожу, должны отвечать определенным требованиям:

- хорошая проницаемость через кожу;
- достаточная растворимость в гидрофобной и гидрофильной среде;
- высокая терапевтическая эффективность в небольших дозах;
- пригодность для профилактического, длительного терапевтического применения или заместительной терапии (метод лечения, являющийся наименее вредным для организма);
- хорошая совместимость с кожей [76].

Использование многих препаратов, требуемых по медицинским показаниям, ограничено этими требованиями. В настоящее время существует два подхода для преодоления барьерных свойств кожи:

- использование различных химических соединений (энхансеров) для улучшения проникновения ЛП через кожный барьер. Одними из таких наиболее известных соединений, являются мочевины и диметилсульфоксид (ДМСО). ДМСО совместим со многими ЛП, является хорошим растворителем и транспортером, обладает бактерицидным, противовоспалительным и анальгезирующим действием [77], мочевины как гидротропное вещество способствуют диспергированию ЛП и гидратации кожи [78].

- использование различных физиотерапевтических факторов (электрофорез, магнитофорез, фонофорез, лазерофорез) для повышения проницаемости кожи и улучшения проникновения ЛП через кожный барьер [52,53].

Следует еще раз отметить, что действие лекарственной физиотерапии, в частности, физиологическое действие электрофореза различных лекарств (ионов лекарств при их диссоциации) складывается из действия самого гальванического тока и фармакологического воздействия вводимых с его помощью ионов. В том случае, если лекарство не имеет выраженного заряда или полярности, его проникновение в «кожное депо» под действием электрического тока все равно будет больше, чем без электрического воздействия, т.к. ток, действуя специфически на структуру кожи, повышая ее проницаемость, тем самым будет способствовать транспорту лекарства под действием градиента концентраций [165]. Если же кроме лекарственного (основного) вещества в композиции для введения дополнительно используется, например, диметилсульфоксид (ДМСО), то это также будет способствовать массопереносу основного препарата за счет воздействия ДМСО на кожу и проявления его свойств как транспортера. Когда вводимый лекарственный препарат в растворе (воде) диссоциирует на ионы (или заряженные гидрофильные комплексы), то в электрическом поле эти ионы начинают перемещаться вглубь тканей [79].

Методом электрофореза можно вводить одновременно два лекарственных вещества с различным зарядом (через электроды, соединенные с различными полюсами аппарата) или с одинаковым зарядом (используя две салфетки).

Вводимые лекарственные вещества проникают в эпидермис, накапливаются в верхних слоях дермы, откуда затем они диффундируют в сосуды и в лимфу (рис.2).

Проникающая способность ионов лекарственных веществ зависит от их химического строения и степени электролитической диссоциации и различается в зависимости от диэлектрической проницаемости используемых для их растворения растворителей. Наибольшая подвижность в электрическом поле наблюдается у лекарств с хорошей (высокой), растворимостью в воде, что связано с их склонностью к диссоциации [77].

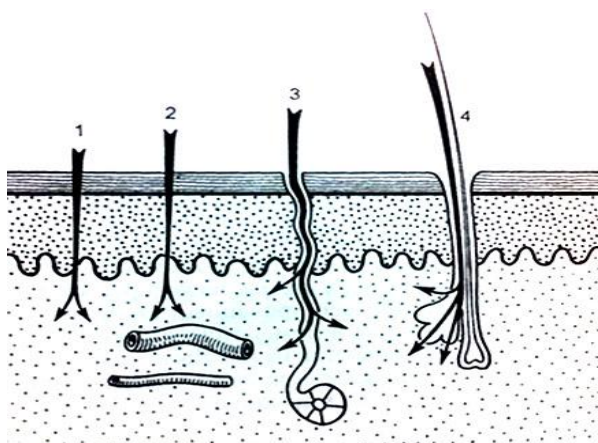


Рисунок 2 - Схема путей проникновения ЛП в биологические ткани при физиотерапевтическом воздействии [15].

- 1- интрацеллюлярно; 2-трансцеллюлярно; 3 -через проток потовой железы;
4 - через волосяной фолликул.

Для диссоциации малорастворимых лекарств используют их водные растворы в диметилсульфоксиде, а также этиловом спирте и глицерине [11,77].

Следует отметить, что характерные для каждого препарата фармакокинетические и фармакодинамические параметры под действием электрического тока существенно изменяются, увеличивая в ряде случаев

действие других лекарственных препаратов, принимаемых, например, перорально пациентом [10].

Важно, что поступающий трансдермально под действием электрофореза препарат накапливается в коже в требуемой (обычно соответствующей суточной дозе для системного введения) концентрации направленно и локально, что позволяет устранить побочные эффекты, свойственные системным парентеральному и пероральному введению, снизить токсичность лечения.

При использовании создаваемых нами материалов для физиотерапии по технологии текстильной печати гидрофильный биополимер – загуститель, в котором импрегнировано лекарство, как уже выше отмечалось, также может оказывать влияние на форетическую подвижность лекарственного препарата. Это будет зависеть не только от заряда ЛП, но и биополимера и характера электростатического взаимодействия в системе полимер-лекарство в водной среде под действием электрического тока. Этот вопрос (как и вязкостные свойства полимера, влияющие на транспорт лекарства) требуют изучения в рассматриваемой работе, чтобы определить состав лечебной биополимерной композиции, наносимой на текстильную основу по технологии печати [86].

Важный вопрос – через какое время лекарственные препараты выходят на равновесную концентрацию, в коже создавая в биологических тканях «депо». Этот вопрос обязательно потребует изучения и компетентного решения в нашей работе.

Необходимо отметить очень большую сложность в экспериментальной оценке этого показателя как при использовании модельных внешних сред, так и в случае пациентов-добровольцев.

По данным [80] из салфеток «Колетекс» лекарственные препараты выходят в модельную среду на равновесную концентрацию примерно через 15 минут, поддерживая эту концентрацию в течение 80 минут, однако скорости достижения равновесной концентрации для различных препаратов существенно различаются: она максимальна у диметилсульфоксида (ДМСО) (м.м = 78) и минимальна у гидрокортизона (м.м = 326) (модель среды- многослойная коллагеновая

мембрана). Дополнительное воздействие ИК - лазерным облучением (мощностью выхода 5мВт, время 2 мин.) увеличивает концентрацию выведенного из салфетки во внешнюю среду фармпрепарата, причем у ДМСО значительно больше, чем у гидрокортизона, даже если они находятся в одной текстильной салфетке

Доказано [80], что из влажной текстильной салфетки как из «депо» препарат выходит в биологические ткани в течении 3-х часов (лазерное облучение 10 мВт), сохраняя в очаге поражения ту же дозу лекарства, что и после 10 минут воздействия. Это предполагает возможность использования салфеток с нанесенным слоем полимера-загустителя как «депо» для лекарства, обеспечивающее эффект пролонгации лечения.

Следует остановиться на роли альгината при проведении физиотерапевтических процедур (ранее в литературном обзоре мы обосновали применение этого биополимера как загустителя при плоскошаблонной печати). Альгинат теряет воду (в течение процесса использования салфетки при физиотерапии концентрация полимера возрастает), с этим фактом мы в дальнейшем встретимся в экспериментальной части нашей работы. Несмотря на это методом хроматографии доказана [80] стабильность введенной в него лекарственной формы при физиотерапии. Указанные факты еще раз говорят о необходимости создания специальных текстильных салфеток с рассчитанными значениями концентраций лекарственных препаратов для физиотерапии.

Для использования в физиотерапии, как неоднократно нами отмечалось, важна способность гидрогелевого слоя (как и текстильной основы) удерживать влагу: если в сухом виде салфетка задерживает до 90% лазерного излучения, то при равномерном увлажнении пропускная способность салфетки возрастает до 92% [22]. В этом случае салфетки прозрачны для лазерного луча и препараты пролонгированно высвобождаются из салфетки в зависимости от свойств лекарств (значения для электрофореза и ультрафонофореза примерно одинаковы). Очень важна и равномерность структуры полимерного слоя.

Вопросы, касающиеся гидрофильной текстильной основы салфетки, способности создаваемого изделия удерживать влагу, в том числе в присутствии загустителей будут рассмотрены нами в экспериментальной части.

Как уже отмечалось, наше внимание в данной работе сосредоточено на разработке технологии получения текстильных материалов [83] для тех способов физиотерапии, где к физическому воздействию для увеличения эффективности лечения добавляется местное лекарственное. К таким методам относится лекарственный электрофорез, ультразвук, магнитофорез, лазерофорез. Этим методам и материалам, необходимым для их осуществления, мы уделили в данном обзоре большее внимание.

Наибольшее практическое значение для указанных целей сегодня имеет электрофорез. [10].

В начальных главах представленного литературного обзора отмечалось, что сегодня отсутствуют специально разработанные для применения в физиотерапии лечебные текстильные материалы с оптимизированной по медицинским показаниям концентрацией различных лекарств, для их контролируемого, пролонгированного, трансдермального физиотерапевтического введения через кожу. Текстильные материалы для применения в физиотерапии создаются без нужного контроля за концентрацией ЛП, без научного обоснования их свойств.

В нашей работе ставится задача:

- разработать технологию получения депо-материала на полимерной (текстильной) основе с требуемыми по медицинским показателям ЛП в строго определенных концентрациях одноразового или многократного (для конкретного пациента) действия;
- разрабатываемые материалы должны обеспечивать:
 - высокий градиент концентрации на границе материал - биологическая поверхность (кожа, слизистая),

-плотное прилегание к сложной поверхности тела, что при проведении физиотерапевтических процедур позволит добиться повышения эффективности лечения за счет соединения действия физиотерапевтических факторов и высокой (разрешенной) концентрации лекарств, поступающих направленно и пролонгированно в очаг поражения больного.

Создание таких материалов позволит строго контролировать концентрацию введенных лекарств, повысить эффективность лечения, сократить труд медперсонала, упростить его за счет использования заранее промышленно приготовленных медицинских изделий.

2 МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Объекты исследования

2.1.1 Ассортимент исследуемых текстильных материалов

Таблица 1 - Текстильные материалы, используемые в работе

Объекты	Сырьевой состав материала, %	Поверхностная плотность, г/м ²	Способ получения	Производитель
1	2	3	4	5
1.Нетканый материал “Спанбонд”	Полипропиленовое волокно-100	62	каландрирование	ТУ-00200040-56-095-96
2.Полотно холстопрошивное нетканое гигроскопическое	Вискозное волокно 60 Хлопковое волокно 40	165	холстопрошивной	ООО Предприятие «Владек» ТУ 9393-003-17777359-2004
3.Полотно нетканое льно-вискозное	Льняное волокно 50 Вискозное волокно 50	200	иглопробивной	экспериментальный образец ¹
4.Полотно нетканое льно-вискозное	Льняное волокно- 70 Вискозное-30	190	иглопробивной	экспериментальный образец ¹
5.Полотно нетканое льно-вискозное	Льняное волокно-50 Вискозное волокно- 50	90	иглопробивной	экспериментальный образец ²
6.Полотно нетканое льно-вискозное	Льняное волокно- 70 Вискозное волокно- 30	70	иглопробивной	экспериментальный образец ²

1	2	3	4	5
7.Полотно нетканое льно-полипропиленовое	Льняное волокно- 30 Полипропиленовое волокно- 70	59	каландрирование	экспериментальный образец ²
8.Полотно нетканое льно-полипропиленовое	Льняное волокно- 30 Полипропиленовое- 70	91	каландрирование	экспериментальный образец ²
9.Полотно нетканое льно-полипропиленовое	Льняное волокно- 30 Полипропиленовое волокно- 70	92	каландрирование	экспериментальный образец ²
10.Полотно нетканое полипропиленовое	Полипропиленовое волокно- 100	95	каландрирование	экспериментальный образец ²
11.Полотно нетканое вискозно-полиэфирное	Вискозное волокно- 70 Полиэфирное волокно- 30	60	гидроструйный	LENTEX S.A. Article index: 127-A060-160-150-00

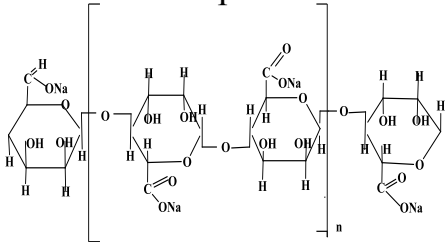
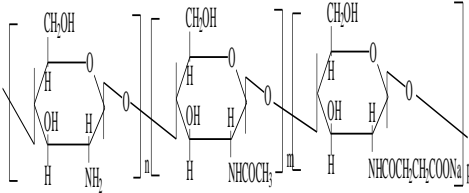
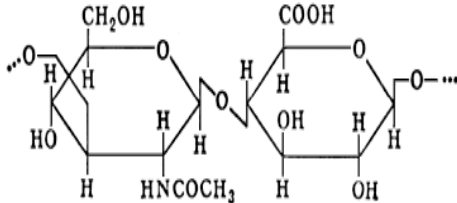
¹ Образцы представлены ОАО «Научно-исследовательский институт нетканых материалов», г. Серпухов;

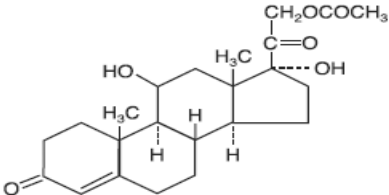
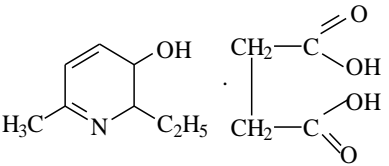
² Образцы представлены лабораторией химии и технологии модифицированных материалов ИХР им. Крестова РАН, г.Иваново (заведующий лабораторией д.т.н., проф. Морыганов А.П.).

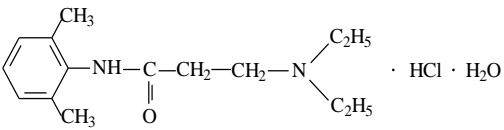
2.1.2 Ассортимент полимеров - загустителей и лекарственных препаратов, используемых в работе

В таблице 2 приведены данные о полимерах и лекарственных препаратах, выбранных нами для получения материалов для физиотерапии.

Таблица 2 - Полимеры-загустители и лекарственные препараты, используемые в работе

Объекты исследования	Техническая характеристика, область применения, производитель, техническая документация
1	2
<p>1.Альгинат натрия</p> 	<p>Обладает кровоостанавливающими свойствами и при набухании в воде образует гель, обладающий атравматическими свойствами. Используется в качестве загустителя при печати активными красителями в текстильной промышленности и при изготовлении косметических масок «Тексаль» и салфеток «Колетекс».</p> <p>ОАО «Архангельский водорослевый комбинат»</p> <p>ТУ 15-1544-83, ФСП 42-0372-3392-06</p>
<p>2. Натриевая соль сукцината хитозана</p> 	<p>Используется как пленко- и гелеобразующий компонент в медицине и косметологии, обладает антиоксидантными свойствами.</p> <p>ЗАО «Биопрогресс»</p> <p>ТУ 9289-003-11734126-98</p> <p>Степень замещения по янтарнокислым группам $\gamma = 75\%$</p>
<p>3.Гиалуроновая кислота</p> 	<p>Полисахарид, входит в состав многих тканей животного и человека, находится в суставной жидкости и связках. Используется в медицине, косметологии.</p> <p>ООО НПО «Солярис-сервис»,</p> <p>ТУ 9254-001-78031674-06</p>

1	2
<p>4. Коллаген</p>	<p>Фибриллярный белок соединительной ткани (дерма, сухожилия и др.) Используется в медицине при производстве перевязочных средств, в косметологии - в качестве компонента кремов и масок. ООО «Синап» «Коллаген косметический»</p> <p>0,8% (раствор препарата коллагена в уксусной кислоте). ТУ 9158-003-18123217-05</p>
<p>5. Гидрокортизона ацетат (11бета)-11,17,21-тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион</p>  <p>The image shows the chemical structure of Hydrocortisone acetate, a corticosteroid. It features a four-ring steroid nucleus with a ketone group at C3, a double bond between C4 and C5, and hydroxyl groups at C11, C17, and C20. An acetoxy group (-O-C(=O)-CH3) is attached to the C17 hydroxyl group.</p>	<p>Активное глюкокортикоидное средство для местного и системного применения.</p> <p>Оказывает быстро наступающее противовоспалительное, противоотечное, антиаллергическое, противоэдематозное иммунодепрессивное действие[77].</p> <p>НД 42-8802-98</p>
<p>6. Мексидол (3-окси - 6 - метил-2- этилпиридина сукцинат (соль янтарной кислоты))</p>  <p>The image shows the chemical structure of Mexidol, which is the succinate salt of 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine. It consists of a pyridine ring with a methyl group at position 6, a hydroxyl group at position 3, and an ethyl group at position 2. The pyridine nitrogen is coordinated to the calcium ion of a succinate anion (the salt form).</p>	<p>Антиоксидант, обладает широким спектром биологической активности, эффективен при разных видах гипоксии. Является ингибитором свободнорадикальных процессов. Повышает устойчивость организма к кислород - зависимым патологическим состояниям [77].</p> <p>ФС 42-2797-96</p>
<p>7. Димексид (диметилсульфоксид)</p>  <p>The image shows the chemical structure of Dimethyl sulfoxide (DMSO), consisting of a central sulfur atom double-bonded to an oxygen atom and single-bonded to two methyl groups.</p>	<p>Бесцветная прозрачная жидкость или бесцветные кристаллы (плавящиеся при температуре + 18,5°C) со специфическим запахом. Гигроскопичен. Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом. Наружное средство для местного применения при воспалительных и некоторых других заболеваниях [77]. ФС 42-2980-98</p>

1	2
<p>8.Лидокаина гидрохлорид (2-Диэтиламино-2,6- ацетоксилидина гидрохлорид)</p> 	<p>Сильное местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии [77]. ВФС 42-2080-96</p>

2.2 Методы исследования

При разработке ассортимента новых материалов для физиотерапии и технологии их получения текстильный материал рассматривается как основа для полимерных композиций и лекарственных препаратов.

Свойства ТМ играют большую роль при достижении лечебного эффекта, поэтому выбор ТМ для создания изделий медицинского назначения очень важен, но имеет свои определенные особенности. Т.к. массоперенос ЛП осуществляется во влажном состоянии, то для исследуемых образцов ТМ требуется высокая гигроскопичность. Для того, чтобы ТМ плотно прилегал к сложным поверхностям (рельефу) кожи, он должен иметь хорошую прилегаемость, объемную структуру, чтобы являться «депо» для ЛП, быть атравматичными. Для оценки необходимых свойств ТМ, были использованы ниже приведенные методики.

2.2.1. Методика определения гигроскопичности текстильного материала

Гигроскопичность материала характеризует его способность поглощать влагу из газовой фазы [155]. Гигроскопичность необходима выбираемому нами материалу, т.к. только во влажном состоянии лечебная салфетка будет оказывать эффект и обеспечивать транспорт ЛП из ТМ через кожу.

Из образцов исследуемых текстильных материалов ножницами вырезали по шаблону образцы размером 30,0x 30,0мм. Гигроскопичность определяли по ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопичности и влагоотталкивающих свойств».

Образцы материала, взвешивались на аналитических весах с точностью 0,0001г, закрепляли на металлической рамке, которую помещали в эксикатор с водой на 16 часов. По истечении указанного времени образцы снова взвешивали.

Гигроскопичность Γ вычисляли по формуле:

$$\Gamma = (M - M_0) / M_0 \times 100\% \quad (1)$$

Где M_0 - масса образца до испытания,г.;

M - масса образца после испытания, г.

Количество параллельных опытов - 5, для достижения наименьшей ошибки эксперимента.

2.2.2. Методика определения влагоотдачи текстильного материала

Под влагоотдачей понимают способность материала отдавать поглощенную им влагу [155]. Влагоотдачу определяли по ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопичности и влагоотталкивающих свойств».

Чтобы во время эксплуатации изделие было все время в увлажненном состоянии, необходимо определение влагоотдачи.

Для определения влагоотдачи взвешенные после определения гигроскопичности образцы выдерживали в эксикаторе с серной кислотой (относительная влажность равна нулю) в вертикально подвешенном состоянии

в течение 8 часов, а затем взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001.

Влагоотдачу (ХВ) вычисляли по формуле:

$$ХВ=(G_1-G_2)/G \times 100\% \quad (2)$$

Где G_1 -масса образца после определения гигроскопичности.

G_2 - масса образца после выдерживания в течение 8 часов, г;

G - масса сухого образца до испытания г.

2.2.3. Методика определения паропроницаемости текстильного материала

Паропроницаемость характеризуется количеством паров воды, проникших через единицу площади образца в единицу времени.

Текстильный материал должен способствовать проникновению ЛП через кожу, т.е. оказывать функцию «компресса», чем меньше паропроницаемость материала, тем более материал подходит для данной работы.

Метод основан на создании разности в упругости паров по обе стороны образца, с помощью весового метода устанавливается количество паров воды, прошедшее через образец, в определенный промежуток времени [155].

Испытание проводили в металлических стаканчиках по методике [155].

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:

$$X = g/t \times F \text{ (мг/см}^2\text{хч)}, \quad (3)$$

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

t -время проведения испытания, час.

F -площадь образца, см².

2.2.4 Методика определения капиллярности текстильного материала

Капиллярность характеризуется способностью текстильного материала поглощать влагу порами (капиллярами) и является показателем смачиваемости. Капиллярность определялась в соответствии с требованиями ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств»[155].

Для определения капиллярности пользовались прибором, который устанавливался на трех нивелировочных винтах. На основании размещался небольшой бассейн, над которым находилась планка. К планке прикреплялось несколько зажимов и масштабов с миллиметровыми делениями, расположенными вертикально.

Планку укрепляли на такой высоте, чтобы шкалы нижними концами касались поверхности жидкости. Затем зажимали испытуемые полоски текстильных материалов так, чтобы они своими нижними концами находились на 5-10 мм. выше концов масштабов, и опускали планку с масштабами до тех пор, пока нулевая точка масштабов не соприкасалась с жидкостью. После этого следили за высотой подъема жидкости по ткани.

Для определения капиллярности полоску текстильного материала длиной 30 см. и шириной 5 см. подвешивали за один конец над кристаллизатором с раствором бихромата калия с концентрацией 3 г/л (ГОСТ 3816-61), а другой конец опускали в раствор и вели наблюдение за поднятием окрашенной жидкости. Высоту поднятия жидкости отсчитывали по линейке, нулевая точка которой совпадала с уровнем жидкости. Отсчет производили через 30 минут.

Величину капиллярности рассчитывали по формуле:

$$L=K x t \quad (4)$$

Где L-высота подъема жидкости, мм.

t- время подъема жидкости, сек.

2.2.5. Методика определения прилегаемости текстильного материала

При создании лечебных и профилактических материалов для физиотерапии одним из основных требований при выборе текстильного материала являлось его способность плотно прилегать и моделироваться на поверхности кожи тела (локтевой сустав, стопа, кисть и.т.д). В медицине не существует точного

критерия и метода испытания, позволяющего оценить указанное свойство изделия. Поэтому мы оценивали этот показатель количественно с помощью показателя драпируемости [157]. С нашей точки зрения этот показатель может помочь провести сравнительную характеристику материалов, оценить способность их плотно прилегать к сложным поверхностям.

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:

$$D = 100 - 0,5A \quad (5)$$

2.2.6 Методика определения жесткости текстильного материала

При выборе материала для создания салфеток для физиотерапии нам необходимо было определить жесткость материала.

Жёсткость определялась величиной нагрузки, необходимой для прогиба образца, согнутого в виде кольца на одну треть диаметра кольца. Показатель жёсткости [158] композиционного материала определяли на приборе ПЖУ – 12 М.

Из исследуемых ТМ по шаблону вырезали два образца в доленом направлении и два в поперечном. Размеры образцов 20x95 мм. Образец закрепляли на площадке прибора лицевой поверхностью наружу так, чтобы концы его упирались в штыри, и сам образец образовал кольцо диаметром 30 мм.

Площадку с образцом посредством “ласточкина хвоста” и ограничителя шпильки устанавливали на подъёмный столик прибора. Площадку выдвигали на столик с лицевой стороны до упора шпильки в столик. Поднимали коромысло весов маховиком. Чтобы улучшить соприкосновения площадки и образца на чашу весов помещали гирьки 100 – 200 мг. С помощью маховика образец подводился под левую чашку весов до соприкосновения с площадкой и установления стрелки весов в нужное положение. Затем гирьку в 100 – 200мг снимали с чашки. Шкалу устанавливали на задний прогиб образца (10 мм). Перед началом испытаний записывали показания счётчика и включали выключатель и кнопку, в результате чего начинал работать электродвигатель. После этого начиналось нагружение образца металлическими шариками, падающими равномерно из бункера на лицевую чашку весов. При соприкосновении стрелки с подвижным контактом прибор автоматически выключался, и нагружение образца прекращалось. Из окончательного показания счётчика вычиталось ранее записанное показание. Разность определялась фактическим количеством шариков, которые прогибали образец.

За результат условной жёсткости принимался вес шариков в граммах (в системе Си соответствует жёсткости в сН), выпавших на чашу весов до автоматического выключения прибора.

Расчет производится отдельно в доленом и поперечном направлениях как среднее арифметическое из двух параллельных определений.

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

Механические свойства создаваемого композиционного материала во многом зависят от типа текстильной основы. Прочность исходных тканей или других типов основы в значительной мере обуславливает прочность композиционного материала.

Разрывная нагрузка – это нагрузка, при которой произошёл разрыв или разрушилась основа [153].

Во время эксплуатации (пациентом или врачом) лечебного материала, изделие не будет испытывать больших разрывных нагрузок, изделие будет накладываться на поверхность кожи и слегка прижиматься к ней различными приборными датчиками во время проведения физиотерапевтической процедуры.

Определение этих параметров необходимо нам при разработке технологического процесса получаемого материала для физиотерапии. Нагрузки возникнут при нанесении влажной композиции высокой концентрации, пропуске этого материала через печатную или шпрендинговальную машину с определенным натяжением, затем во время сушки материала с композицией (в сушилке печатной машины, где она движется под натяжением, или в расправленном виде на вешалках под действием своей массы) [60].

Способность материала к растяжению определяется по показателю его удлинения при разрыве по ГОСТ 3813-72.

Относительное удлинение образца при разрыве – отношение приращения длины рабочего участка образца, измеренного в момент его разрыва или разрушения одного из слоёв, к начальной длине рабочего участка образца.

Подготовка образцов для проведения испытаний проходила следующим образом: из текстильного материала вырезали ножницами по образцу по два образца в продольном и поперечном направлениях размером 10×100 мм. Рабочий размер образца составлял 10×50 мм.

Перед испытанием на разрывной машине устанавливали: скорость перемещения нижнего зажима 100 ± 10 мм/мин, расстояние между зажимами 50 мм.

Испытуемый образец закрепляли одним концом в верхний зажим разрывной машины, другой конец образца закрепляли в нижний зажим.

В процессе растяжения образца следили за показателями шкал нагрузки и удлинения и фиксировали их значение в момент полного разрыва образца или разрушения основы. Если рост нагрузки прекращался до наступления видимого разрыва образца, показания снимали в момент прекращения роста нагрузки.

Разрывную нагрузку определяли по шкале нагрузок и выражали в Ньютонах. За результат испытания принимали среднее арифметическое значение результатов параллельных испытаний отдельно для продольного и поперечного направлений.

Относительное удлинение при разрыве вычисляли по формуле:

$$E = ((L_1 - L_0) / L_0) \times 100\%, \quad (6)$$

где L_1 – длина рабочего участка в момент разрыва, мм;

L_0 – первоначальная длина рабочего участка, мм.

Величина L_1 снималась с показаний шкалы деформаций. За результат испытаний принимали среднее арифметическое значение результатов параллельных испытаний для продольного и поперечного направлений, подсчитанное с точностью до 0,1% – при удлинении менее 50% и с точностью до 1% – при удлинении 50% и более.

2.2.8 Методика приготовления полимерной композиции на основе альгината натрия

Навеску сухого полимера - загустителя альгината натрия, взвешенную на аналитических весах с точностью до 0,0001 г, помещали небольшими порциями при постоянном перемешивании (с помощью тихоходной мешалки) в

необходимый для получения раствора нужной концентрации объем дистиллированной воды и выдерживали в течение 2-х часов для дальнейшего набухания альгината натрия.

2.2.9 Методика приготовления полимерной композиции на основе натриевой соли сукцината хитозана

Навеску сухого полимера натриевой соли сукцината хитозана, взвешенную на аналитических весах с точностью до 0,0001 г, помещали небольшими порциями при постоянном перемешивании (с помощью тихоходной мешалки) в необходимый для получения раствора нужной концентрации объем дистиллированной воды и выдерживали в течение 2-х часов для дальнейшего набухания натриевой соли сукцината хитозана.

2.2.10 Методика приготовления полимерных композиций из смесей альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана

Для получения смесей использовали полимеры в следующих соотношениях:
- 50% альгината натрия и 50% натриевой соли сукцината хитозана.

Предварительно приготовленные по методикам 2.2.8 и 2.2.9 композиции на основе альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г и тщательно перемешивали (с помощью тихоходной мешалки) для получения однородных смесей полимеров.

2.2.11 Методика приготовления полимерных композиций из смесей альгината натрия и гиалуроновой кислоты

Для получения смесей использовали полимеры в следующих соотношениях:

- 90% альгината натрия и 10% гиалуроновой кислоты;
- 70% альгината натрия и 30% гиалуроновой кислоты.

Предварительно приготовленные по методикам 3.2.6. и 3.2.7. композиции на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г и тщательно перемешивали (с помощью тихходной мешалки) для получения однородных смесей полимеров.

2.2.12 Методика приготовления полимерных композиций из смесей альгината натрия и коллагена

Для получения смесей использовали полимеры в следующих соотношениях:

- 90% альгината натрия и 10% коллагена;
- 70% альгината натрия и 30% коллагена.

Предварительно приготовленные по методикам 3.2.6. и 3.2.7. композиции на основе альгината натрия и гиалуроновой кислоты взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г и тщательно перемешивали (с помощью тихходной мешалки) для получения однородных смесей полимеров.

2.2.13 Методика приготовления полимерной композиции, содержащей лекарственный препарат

В приготовленные по методикам 3.2.6-3.2.8. полимерные композиции на основе альгината натрия, натриевой соли сукцината хитозана и их смеси 50/50 вводили, взвешенные на аналитических весах с точностью до 0,0001 г, лекарственные препараты (гидрокортизона ацетат, мексидол, лидокаин, димексид и др.) в количестве необходимом для получения нужной концентрации и тщательно перемешивали.

2.2.14 Методика приготовления полимерной композиции состоящей из смеси полимеров, содержащей лекарственный препарат

В приготовленные по методикам 3.2.6-3.2.8. полимерные композиции на основе альгината натрия и смесей альгината натрия и гиалуроновой кислоты 70:30, альгината натрия и коллагена 70:30 вводили, взвешенные на аналитических весах с точностью до 0,0001 г, лекарственные препараты (гидрокортизона ацетат, мексидол, лидокаин, димексид и др.) в количестве необходимом для получения нужной концентрации и тщательно перемешивали.

2.2.15 Методика нанесения полимерной композиции на текстильный материал

Подготовленный к печати текстильный материал закрепляли на горизонтальном, специально оборудованном печатном столе. Полимерную композицию, приготовленную по методикам 2.2.8 – 2.2.14, наносили на материал с помощью резиновой ракли через сетчатый шаблон из полиамидной ткани с ситом № 23-32. Количество проходов ракли зависело от требуемой концентрации композиции на текстильном носителе и глубины проникновения композиции в ТМ (в нашем случае число проходов ракли составляло 6).

После печати следовала сушка материала на воздухе при $t=20-25^{\circ}\text{C}$ в свободном состоянии (без принудительного высушивания) в течение 12-16 ч.

2.2.16 Методика определения привеса текстильного материала после нанесения полимерной композиции

Данная методика позволяет установить количество полимерной композиции (г), нанесенное при печатании на единицу площади (1 см^2) ТМ. Для определения привеса из напечатанного по методике 2.2.15 ТМ вырезали образцы размером ($1 \times$

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 (Π) в процентах вычисляется по формуле:

$$\Pi = \frac{M_k - M_{ch}}{M_{ch}} * 100, \quad (7)$$

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

M_{ch} – масса образца без композиции, г.

2.2.17 Методика формования полимерных пленок

Формование полимерных пленок на основе альгината натрия, натриевой соли сукцината хитозана и их смесей, а также альгината натрия и коллагена, альгината натрия и гиалуроновой кислоты осуществляли следующим образом:

Приготовленные по методикам 2.2.8-2.2.9 полимерные композиции и их смеси заливали в чашки Петри (из расчета 50 г композиции, взвешенной на аналитических весах с точностью до 0,0001 г, на 1 чашку $d=10,5$ см). Предварительно чашки Петри тщательно промывались, высушивались в сушильном шкафу при $T = 105^{\circ}\text{C}$ и обрабатывались глицерином. Глицерин способствует отлипанию коллагеновой пленки от подложки. Затем чашки помещали на гладкую и ровную поверхность для предотвращения появления на отливаемых пленках неравномерных по толщине участков. Формование пленок происходило при комнатной температуре в течение 10 дней. После получения пленки отслаивали от чашки Петри с помощью скальпеля.

2.2.18 Методики получения жидких модельных сред

2.2.18.1 Методика получения физиологического раствора

Физиологический раствор представляет собой 0,9 % изотонический раствор хлорида натрия (NaCl). Навеску хлорида натрия растворяли в необходимом объеме дистиллированной воды и перемешивали до растворения.

2.2.18.2 Методика получения бура - янтарного буферного раствора

Бура - янтарный буферный раствор 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 pH = 5,6 смешивали 55,7 мл 0,05 М раствора янтарной кислоты (C₄H₆O₄) и 44,3 мл 0,05 М раствора натрия тетраборнокислого (буры) (Na₂B₂O₇·10H₂O).

2.2.19 Методика изучения кинетики набухания полимерных пленок весовым способом

Степень набухания полимерных пленок рассчитывается по формуле [166]:

$$Q_M = \frac{m_H - m_0}{m_0} * 100\%, \quad (8)$$

где (Q_M)- степень набухания полимерной пленки, m_H - масса набухшей пленки полимера, m₀ - масса пленки полимера до экспозиции.

Определение степени набухания полимерных пленок на основе альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана, коллагена и смесей полимеров: альгината натрия – натриевой соли сукцината хитозана, в соотношении 50:50, альгината натрия - коллагена, в соотношении 70 : 30, альгината натрия - гиалуроновой кислоты, в соотношении 70 : 30, весовым способом осуществляли по следующей методике: образцы полимерных пленок размером 2x2 см, полученных по методике 2.2.17 взвешивали на аналитических весах «Sartorius 64»

с точностью до 0,0001 г. После этого образцы полимерной пленки помещали в стеклянные бюксы и с помощью пипетки заливали дистиллированной водой ($M=20$). Образцы экспонировали в бюксах в течение 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 минут. После экспонирования набухшие образцы пленок извлекали из бюксов, избавляли от излишков влаги между листами фильтровальной бумаги и снова взвешивали.

2.2.20 Методика определения реологических характеристик полимерных композиции

Для определения вязкостных свойств полимерных композиций различного состава, используемых в дальнейшем для нанесения на текстильный материал методом печати или шпрединогованием, исследовали их реологические характеристики с помощью ротационного вискозиметра «Brookfield RVDV-II+» (Рисунок 3).

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 3 - 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 шпindel 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.

2.2.21 Методика получения коллагеновых пленок и изготовление из них образцов, используемых в качестве модели кожи человека

Данная методика основывается на возможности получения коллагеновых пленок формированием из раствора полимера методом полива. Формированием из растворов можно получить особо тонкие покрытия, что не представляется возможным при других способах переработки полимеров. Пленка из раствора образуется в результате испарения растворителя (уксусной кислоты).

Для отливки коллагеновых пленок использовался 0,8% раствор препарата коллагена, полученный из шкур крупного рогатого скота, в уксусной кислоте.

Раствор коллагена заливали равномерным слоем (0,8 см) на стеклянную подложку, установленную строго горизонтально. В качестве подложки для формирования пленки использовались чашки Петри.

Предварительно чашки Петри тщательно промывались, высушивались в сушильном шкафу при $T = 105^{\circ}\text{C}$ и обрабатывались глицерином. Глицерин способствует отлипанию коллагеновой пленки от подложки.

Пленкообразование происходило в течение 7-10 дней в вытяжном шкафу при комнатной температуре.

Для облегчения отлипания коллагеновых пленок от стеклянных подложек их смачивали небольшим количеством дистиллированной воды. Коллаген набухал и легче отслаивался от подложки. Одновременно происходило удаление глицерина с поверхности коллагеновой пленки.

Далее следовало высушивание пленки, которое осуществлялось между двумя слоями фильтровальной бумаги.

2.2.22 Методика получения спектров поглощения растворов лекарственных препаратов и построения калибровочных графиков

Снятие спектра поглощения необходимо для определения характеристической длины волны ЛП, при которой в дальнейшем будут проводиться количественные определения. Спектры растворов ЛП получали на приборе «Спектрофотометр СФ-102». Навеску ЛП (мексидола, гидрокортизона ацетата, лидокаина гидрохлорида, димексида) растворяли в расчетном объеме дистиллированной воды. 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 [170]. По полученному спектру определяли аналитическую длину волны ЛП (измерения при которой обладают максимальной чувствительностью определения и воспроизводимостью, 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, ярковыраженный 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.

2.2.22.1 Методика определения концентрации ЛП в жидкой внешней среде (дистиллированной воде)

Для создания текстильных материалов пролонгированного действия необходимо было изучить, как ЛП будет десорбировать с различных текстильных материалов во внешнюю среду, в данном случае дистиллированную воду (рану).

Для этого образцы исследуемых материалов взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001 г. Рассчитывали количество композиции и лекарственного препарата в них и образцы помещали в дистиллированную воду. Расчет объема воды велся по формуле:

$$M = \frac{m_{жс}}{m_{обр}} \quad (9)$$

M - модуль разбавления.

Раствор с образцом перемешивался на вибрационной мешалке, в течение заданного времени. Затем раствор отбирался из объема ванны пипеткой и помещался в кювету спектрофотометра СФ-102 для снятия показателя оптической плотности. По заданной программе прибор регистрировал оптическую плотность растворов и соответствующие им концентрации и вносил в таблицу.

По завершении эксперимента рассчитывалось процентное содержание ЛП во внешней среде.

2.2.23 Методика изучения массопереноса ЛП через коллагеновую мембрану и определения в ней ЛП на спектрофотометре СФ-102

Данная методика основана на применении в качестве модели неповрежденной кожи многослойной коллагеновой мембраны. Испытания проводились на коллагеновой пленке, сложенной в многослойную мембрану, изготовленной по методике 2.2.21. Использовались кусочки пленки размером 3x3

см, сложенные последовательно (т.к. толщина эпидермиса равна примерно 700 микрон).

Для определения времени и глубины проникновения лекарственного препарата из салфетки в коллагеновую мембрану кусочек используемой салфетки размером 3х3см, смоченный дистиллированной водой (~0,2 мл), накладывался поверх стопки из коллагеновой пленки.

Составленный таким образом образец помещался в чашку Петри и прижимался сверху грузиком 80 г для обеспечения более плотного контакта между слоями коллагеновой пленки и испытываемой салфеткой. Чашка Петри вместе с образцом помещалась в эксикатор. Конечное время экспозиции устанавливалось исходя из времени эксплуатации испытываемой салфетки в реальных условиях. Все время экспозиции разделялось на несколько промежутков (10 мин., 20 мин., 30 мин., 45 мин.), для каждого из которых ставился отдельный образец. Все образцы в одной серии опытов идентичны и выдерживались в равных условиях. После окончания каждого времени экспозиции испытываемая салфетка удалялась, а коллагеновая мембрана разделялась на составляющие ее последовательные слои и сушилась.

Далее каждый из слоев пленки, содержащих ЛП, помещали в одно окошко спектрофотометра СФ-102, а в другое окошко в качестве контроля помещали слой специально отлитой нами коллагеновой пленки, имеющий аналогичную с рассматриваемым слоем толщину и не содержащий ЛП.

Таким образом, определялись концентрация лекарственного препарата, продиффундировавшего в каждый слой коллагеновой пленки и суммарная глубина проникновения лекарства в коллагеновую мембрану. На основании полученных результатов строились концентрационные профили проникновения лекарственного препарата в коллагеновую мембрану, имитирующую неповрежденную кожу.

Данный метод позволяет оценить и сравнить между собой в одинаковых

условиях глубину проникновения лекарственных препаратов из салфетки в модель неповрежденной кожи.

2.2.24 Методика расчета коэффициента массопереноса ЛП в мембрану, имитирующую кожу человека

Для расчета коэффициента массопереноса ЛП в мембрану использовали формулу для расчета диффузии ЛП из слоя постоянной концентрации C_0 в многослойную полимерную пленку [210] (концентрацию ЛП на салфетке можно считать условно постоянной, т.к. концентрация препарата на салфетке во много раз превышает концентрацию препарата в толще мембраны):

$$C_{x,t} = C_0 \cdot \left[1 - \operatorname{erf} \cdot \left(\frac{x}{2 \cdot \sqrt{Dt}} \right) \right], \quad (10)$$

C – концентрация ЛП на различных расстояниях x от граничной поверхности; t – время экспозиции ТМ; D – коэффициент массопереноса

Для решения этого уравнения выбирали точку, соответствующую $C_{x,t} = C_0/2$. При этом уравнением принимало вид:

$$\operatorname{erf} \cdot \left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}} \right) = 0,5 \quad (11)$$

По математическим таблицам величина $\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}} \right)$ для функции вероятности, равной 0,5, имеет значение 0,482, и коэффициент массопереноса вычисляем по уравнению:

$$\frac{x_{(C=C_0/2)}}{\sqrt{Dt}} = 0,964. \quad (12)$$

2.2.25 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 материала, используемого при получении лечебных и профилактических материалов для физиотерапии

Физиотерапевтические процедуры являются одними из основных составляющих частей для достижения лечебного, профилактического и реабилитационного эффекта у больных с различными патологическими процессами, в т.ч. с дерматологической (косметологической), оториноларингологической, ревматологической патологией.

Физиотерапевтические процедуры подразумевают не только лечебное воздействие на организм природных (бальнеологические, грязелечебные, электронные, магнитолечебные и т.д) и искусственно создаваемых физических факторов, но и в ряде случаев сочетанное воздействие, например, электрического тока и вводимого с его помощью лекарства, как это имеет место, например, при лекарственном электрофорезе. В этом случае к положительным воздействиям постоянного тока добавляется лечебный эффект от используемого лекарства, зависящий от его фармакологических и физико-химических свойств и области введения.

Очевидно, что для проведения сочетанного лекарственного и физиотерапевтического воздействия должны использоваться специальные изделия медицинского назначения, обеспечивающие удобное для пациента и врача, комфортное, экономичное (с точки зрения используемого материала) и эффективное проведение физиотерапевтической процедуры и одновременно являющиеся носителем лекарственного препарата или биологически активного вещества, «депо» для ЛП, желательно, в высокой, но допустимой концентрации. Это изделие медицинского назначения (согласно существующей сегодня номенклатуре – медицинское изделие) должно быть легким, хорошо прилегать к сложной поверхности тела. Используемые сегодня для лекарственного электрофореза и других методов физиотерапевтического воздействия материалы

представляют собой чаще всего тонкую текстильную салфетку, пропитанную непосредственно перед наложением на тело больного раствором лекарственного препарата. Однако за счет низкой растворимости большинства лекарств их активная концентрация в салфетке и, соответственно, на границе салфетка – кожные покровы незначительна и при таком нанесении не стабильна с точки зрения концентрации, что обеспечивает массоперенос лишь на 5-15% от введенного в салфетку лекарства. Поэтому мы поставили своей целью создать технологию и на ее основе новый материал медицинского назначения (медицинское изделие) на текстильной основе, обеспечивающий все вышеизложенные свойства, необходимые для его применения в физиотерапии, и являющийся «депо» для лекарственных препаратов, диффундируемых из него в объект поражения в высокой, требуемой по медицинским показаниям концентрации. Разработка такого материала требует выбора текстильной основы для специфического, указанного выше применения, специальной технологии (например, текстильной печати) нанесения лекарств (введения лекарств) в текстильный материал и т.д.

Если вопрос выбора лекарства является всегда прерогативой врачей, то выбор текстильного материала, основы создаваемого изделия, «депо» для лекарства, и выбор технологии введения лекарств и БАВ в текстильную матрицу – дело технологов. Научное обоснование технологии получения лечебных текстильных материалов для физиотерапии и разработка технологического регламента их получения является целью данной диссертации.

На сегодняшний день технология текстильной печати, как следует из литературных данных, успешно применяется при изготовлении лечебных салфеток «Колетекс» и масок «Тексаль» [27,60].

При получении новых лечебных и профилактических материалов на текстильной основе по технологии текстильной печати, которые мы предполагаем применять в данной работе, основываясь на большом производственном опыте и литературных данных, и полученных по этой технологии материалов используемых в различных областях медицины (косметологии, дерматологии,

онкологии, отоларингологии, ревматологии), первой и очень важной задачей является выбор текстильного материала - основы создаваемого изделия, «депо» для полимерной композиции, ЛП или биологически активных веществ [25,27]. Рассматривая вопрос о выборе текстильного материала для создания изделий, используемых в физиотерапии, остановимся на требованиях, предъявляемых к этим материалам, и свойствах, которыми они должны обладать. Текстильный материал должен иметь объемную структуру и большую сорбционную способность, так как должен быть носителем (в т.ч. в высокой концентрации) биополимеров, ЛП и БАВ. Текстильная основа салфетки в ряде случаев может также способствовать созданию лечебного компресса, ускоряющего массоперенос лекарственного препарата (ЛП) и биологически активного вещества (БАВ) через кожу, что важно для некоторых областей применения [60]. Выбор волокон, из которых производят материал (природные и синтетические), их свойства (гидрофильность, гидрофобность), тип (трикотажное или нетканое полотно), способ переплетения нитей и определяют возможность использования текстильных материалов в косметологии, дерматологии, физиотерапии и т.д. [83]. Во всех случаях используемый материал должен иметь разрешение Минздрава РФ на применение в медицине.

Исходя из литературных источников и опытным путем были выбраны ТМ, уже успешно используемые в медицине, в том числе косметологии, дерматологии, и новые ТМ материалы, не используемые ранее для этих целей (Таблица 3). На эти текстильные материалы (по выбранной нами за базовую технологию текстильной печати) были нанесены различные полимерные композиции, основой которых являлись природные биополимеры: альгинат натрия (А.н.), натриевая соль сукцината хитозана (н.с.С.Х), коллаген; смеси полимеров: альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана, альгината натрия и коллагена, альгината натрия и гиалуроновой кислоты. Выбор этих полимеров был сделан на основе литературных данных, анализа их лечебных свойств и успешного использования как загустителей в текстильной печати (ТП). Кроме того, все полимеры разрешены для применения в медицине [84].

Нами исследовались физико-механические и санитарно-гигиенические свойства из существующего и разрешенного для применения в медицине ассортимента текстильных материалов различного волоконного состава и поверхностной плотности, (Таблица 3), затем и оценивались возможности их применения в физиотерапии при получении изделий медицинского назначения по технологии ТП.

Таблица 3 - Ассортимент изучаемых текстильных материалов

№ п/п	Текстильный материал	Состав материала, %	Поверхностная плотность, г/м ²
1	2	3	4
1	Трикотажное полифункциональное ПФ-2 комбинированное с эффектом поверхностного застила ТУ-17-09-14-375-91	Хлопковое волокно-65 Полиэфирное волокно-35	210
2	Нетканый материал "Спанбонд" ТУ-00200040-56-095-96	Полипропиленовое волокно-100	62
3	Полотно нетканое полипропиленовое ТУ-17-14-283-87	Полипропиленовое волокно- 100	95
4	Полотно холстопрошивное нетканое гигроскопическое ТУ 9393-003-17777359-2004	Вискозное волокно 60 Хлопковое волокно 40	165
5	Полотно нетканое льно-вискозное (опытный образец)	Льняное волокно 50 Вискозное волокно 50	200
6	Полотно нетканое льно-вискозное (опытный образец)	Льняное волокно- 70 Вискозное- 30	190
7	Полотно нетканое льно-вискозное (опытный образец)	Льняное волокно-50 Вискозное волокно- 50	90
8	Полотно нетканое льно-вискозное (опытный образец)	Льняное волокно- 70 Вискозное волокно- 30	70
9	Полотно нетканое льно-полипропиленовое (опытный образец)	Льняное волокно- 30 Полипропиленовое волокно- 70	59

1	2	3	4
10	Полотно нетканое льно-полипропиленовое (опытный образец)	Льняное волокно- 30 Полипропиленовое- 70	91
11	Полотно нетканое льно-полипропиленовое (опытный образец)	Льняное волокно- 30 Полипропиленовое волокно- 70	92
12	Полотно нетканое вискозо-полиэфирное артикул 127-А060-150-00	Вискозное волокно- 70 Полиэфирное волокно- 30	60

Следующие разделы представленной диссертационной работы посвящены анализу свойств рассматриваемых материалов, наиболее важных для их применения в медицине (физиотерапии) и получения изделий из них по технологии печати.

Учитывая, что мы предполагаем применять для нанесения композиций метод текстильной печати [27,60], одним из основных требований к текстильному материалу являются ровнота печатной поверхности, определяющая равномерность нанесения, плотность и проницаемость материала для наносимой композиции с ЛП, влияющие на глубину проникновения композиции и концентрацию ЛП и БАВ в текстильном «депо», а также способ подготовки, определяющий как физико-механические показатели, так и санитарно-гигиенические требования [60,165]. Ровнота поверхности материала также является одним из основополагающих факторов для использования полотен в физиотерапии.

К текстильным материалам, которые успешно применяются в лечебных салфетках Колетекс[®] и косметических масках «Тексаль», получаемых по технологии текстильной печати, относятся:

- трикотажное полотно ПФ-2 (№1, Таблица 3),
- нетканый материал «Спанбонд» (№2, Таблица 3),
- полотно нетканое холсто-прошивное гигроскопичное (№4, Таблица 3),
- полотно вискозно-полиэфирное (№12, Таблица 3).

Проанализируем эту таблицу и объясним, чем вызван выбор этих материалов для наших целей, т.е. для использования в качестве текстильной основы при создании аппликаций, применяемых в физиотерапии (для лечения заболеваний в косметологии, дерматологии, отолорингологии, ревматологии).

Кроме того, нашему анализу будут подвергнуты новые отечественные материалы, перспективные с точки зрения используемого для их получения сырья (лен). Несмотря на то, что сегодня они еще не имеют разрешения на применения в медицине, мы считаем их перспективными для изучения.

Трикотажный материал ПФ-2 (№1, Таблица 3) имеет комбинированный поверхностный застил из полиэфирных волокон, слой из полиэфирных гладких волокон прилегает к биологическим тканям, а слой из хлопковых волокон, обладающих высокой гидрофильностью (важно для поддержания увлажненности салфетки, на которую наносится полимерная композиция, в противном случае будет затруднена диффузия ЛП во внешнюю среду), является верхним слоем изделия. ПФ-2 успешно применяется при изготовлении салфеток Колетекс[®] и косметических масок Тексаль[®], т.к. удовлетворяет всем показателям как по санитарно-гигиеническим свойствам так и печатно-техническим характеристикам. Материал разрешен для использования и создания изделий медицинского назначения (ТУ-14-09-14-375). Однако, как показали медицинские испытания, проведенные нами совместно с врачами отделения физиотерапии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, данный текстильный материал не подходит для проведения физиотерапевтических процедур, так как поверхность материала имеет «рубчик», что вызывает болевые ощущения при проведении процедуры (при наложении на кожу и продолжительном соприкосновении датчика прибора с поверхностью кожи при лазерном и ультразвуковом воздействии), особенно при использовании лабильных методик.

Материал нетканый холстопршивной гигрокопичный (№4, Таблица 3), хорошо прилегает к телу, его применяют для изготовления лечебных гемостатических салфеток по технологии ТП (салфетки Колетекс-гем) [143]. Этот

материал обладает высокой гигроскопичностью (№4, Таблица 4), большой поверхностной плотностью, атравматичностью.

В связи с тем, что данный текстильный материал уже рекомендован для применения в косметологии (маски косметические Тексаль[®]) и дерматологии (салфетки Колетекс[®]), мы предположили, что также возможно его применение и в физиотерапии. Это полотно имеет объемную структуру, большой привес наносимой композиции, высокую гигроскопичность и влагоотдачу. Имея объемную структуру, он достаточно долго удерживает влагу (до 45 мин, это соответствует максимальному времени проведения физиотерапевтической процедуры), что необходимо при проведении физиотерапевтических процедур, так как дополнительно увлажнить салфетку во время проведения процедуры технически сложно и нежелательно. Кроме того, материал тактильный, мягкий и его использование не вызывает болевых ощущений при проведении процедуры. Выбирая этот материал для дальнейшего использования в физиотерапии, мы также предполагали, что он может как «депо» содержать высокую концентрацию БАВ и лекарственных препаратов и при физиотерапевтическом воздействии можно добиваться за счет высокого градиента концентрации их массопереноса через кожу в больших дозах.

Следующий материал, сегодня применяемый для изготовления лечебных салфеток с различными лекарственными препаратами - это нетканое полотно вискозно-полиэфирное (№12, Таблица 3). Данный текстильный материал имеет малую поверхностную плотность и за счет этого сравнительно небольшой привес полимерной композиции (Таблица 4), но обладает гладкостью и мягкостью, полотно хорошо прилегает к поверхности тела, т.е. хорошо драпируется. Благодаря этим свойствами вискозно-полиэфирное полотно, вероятно, возможно применять в физиотерапии для расположения лечебных салфеток в полостях, в т.ч. свернутым в турунды (например, в ушных раковинах и носовых пазухах). С такой целью материал на сегодняшний день не находил применения, хотя проблема введения ЛП в указанные полости и пролонгация доставки туда препаратов - очень актуальная проблема, в том числе у детей.

Для косметических салфеток важным показателем является паропроницаемость ТМ. Так как текстильный материал является наружным слоем изделия, то он должен способствовать достижению эффекта «компресса», увеличивающего и ускоряющего массоперенос ЛП и БАВ из изделия через кожу за счет ее гидратации [60]. С этой точки зрения подходят нетканые материалы «Спанбонд» (№2, Таблица 3) и материал полипропиленовый (№3, Таблица 3), имеющие в своем составе полипропиленовое волокно-100%. Полимерная композиция с данных материалов быстрее десорбирует во внешнюю среду, что обусловлено ее в основном поверхностным расположением на текстильном материале и почти 100% гидрофобностью полипропиленовых волокон.

Технология изготовления изделий медицинского назначения предусматривает обязательную операцию стерилизации, особенно если изделия накладываются на поврежденную поверхность, имеют контакт с кровью и т.д. При изготовлении салфеток для физиотерапевтических процедур (если кожа не имеет повреждений) стерилизация, как мы полагаем, не всегда обязательна. Однако мы должны учитывать, что материалы будут разрабатываться для медицинских целей и возможно в ряде случаев их наложение на поврежденную поверхность и введение в полости. Поэтому в наших исследованиях рассматривается использование материалов, которые или возможно при необходимости стерилизовать, или можно избежать этой операции за счет наличия у них специальных, в т.ч. антимикробных свойств. К таким материалам, как мы надеялись, основываясь на литературных данных, могут относиться нетканые материалы с содержанием льняного волокна. Высокие сорбционные свойства льняного волокна, природная микробиологическая активность в отношении ряда микроорганизмов являются достаточными основаниями для использования льносодержащих нетканых материалов при изготовлении лечебных салфеток для физиотерапевтических процедур.

Необходимо учитывать, что мы разрабатываем отечественный продукт, и важно, что льняное сырье для получения этого текстильного материала все

больше производится и воспроизводится в России, что позволяет решать проблему импорта замещения.

В нашей работе исследовались новые нетканые смесовые льносодержащие материалы, отличающиеся по поверхностной плотности, а именно нетканые материалы из полипропиленовых и вискозных волокон с различным вложением льняного волокна. В Таблице 3 приведены данные для нетканых льно-вискозных материалов (№5; 6; 7; 8 Таблица 3), имеющих разную поверхностную плотность, и для нетканых материалов, имеющих в своем составе льняное и полипропиленовое волокно (№ 9;10;11 Таблица 3).

Полученные результаты при оценке наиболее важных (для нашего исследования) параметров позволяют сделать некоторые выводы.

Сырьевой состав текстильных материалов, естественно, оказывает влияние на гигроскопичность, влагоотдачу, значение привеса композиции при печати.

Таблица 4 - Влияние волоконного состава и способа получения НМ на их свойства

№ п/п	Характеристика сырьевого состава нетканых полотен, %	Раз-вес г/м ²	Структура материала, способ изготовления	Гигро-ско-пич-ность, %	Влаго-от-дача, %	Привес композиции при печати, загуститель альгинат натрия 7%, бпроходов ракли, %
1	2	3	4	5	6	7
1	льняное волокно отбеленное - 30% полипропиленовое 70%	59	Однослойная структура, каландрирование, толщина зазора - 0,4мм	3,28	3,26	10,02

1	2	3	4	5	6	7
2	льняное волокно отбеленное -30 % Полипропиленовое- 70%	91	Двухслойная структура барьерным элементом полипропиленовым материалом «Спанбонд», каландрирование, толщина зазора - 0,6 мм	4,74	4,32	13,20
3	льняное волокно отбеленное -30 % Полипропиленовое- 70%	92	Двухслойная структура барьерным элементом полипропиленовым материалом «Спанбонд», каландрирование, толщина зазора - 1,8 мм	5,82	5,41	14,81
4	полипропиленовое волокно- 100 % «Спанбонд»	62	однослойная структура, каландрование	2,89	2,89	10,53
5	вискозное волокно- 70 % полиэфирное волокно -30%	60	однослойная структура,	3,03	3,05	10,32

При сравнении (Таблица 4) близких по поверхностной плотности (г/м^2), способу получения (однослойная структура, каландрирование), но различающихся составом (льняное волокно 30%, полипропиленовое 70%) материалов, влагоотдача 100% полипропиленового материала выше, что естественно для абсолютно гидрофобной структуры материала, когда при каландровании происходит оплавление поверхности. Если же сравнивать одинаковые по составу и развесу материалы, полученные каландрированием с различным давлением (прижимом) между валами (об этом нам говорит разная

толщина материалов), то при большем зазоре и, соответственно, менее плотной структуре, влагоотдача больше, т.к. композиция (гидрогель - альгинат натрия) остается в большей степени на поверхности, меньше проникают вглубь материала.

Таблица 5 - Влияние волоконного состава и способа получения льновискозных НМ на их свойства.

№ п/п	Характеристика сырьевого состава нетканых полотен, %	Развес г/м ²	Структура материала способ изготовления	Гигроскопичность, %	Влагоотдача, %	Привес композиции при печати - загуститель альгинат натрия 6%, 6 проходов ракли, %
1	Льняное волокно 50% вискозное волокно 50%	200	однослойная структура, каландрирование	17,50	12,3	22,5
2	Льняное волокно 70% вискозное волокно 30%	190	однослойная структура, каландрирование	16,81	11,81	21,3
3	Льняное волокно 50% вискозное волокно 50%	90	однослойная структура, каландрирование	8,14	6,82	11,8
4	Льняное волокно 70% вискозное волокно 30%	70	однослойная структура, каландрирование	7,52	5,41	10,6

Сравнение материалов, содержащих в своем составе льняное волокно и вискозное волокно, но в разных процентных соотношениях, можно провести по данным Таблицы 5. В данном случае сырьевой состав, природа самих используемых волокон также оказывает влияние на показатели гигроскопичности, влагоотдачи и значения привеса наносимой на текстильную основу методом печати композиции.

Как видно из таблиц 4 и 5, чем объемнее материал и чем больше процентный состав гидрофильной составляющей, тем больше возможность проникновения полимерной композиции (в нашем случае - гидрогелевой) вглубь полотна. Проникновение полимерной композиции происходит глубже, и, предположительно, высвобождение лекарственных препаратов будет происходить медленнее и длительнее, т.к. полимерная композиция с лекарственным препаратом располагается не только на поверхности материала, но и в его объеме, т.е. в текстильном материале, как в «депо», что дает свои преимущества, а именно способствует созданию лечебных материалов пролонгированного действия [83].

Следующими параметрами, по которым оценивалась пригодность данных текстильных материалов для создания косметических лечебных масок и салфеток (по технологическим и эксплуатационным требованиям), являлась их жесткость и прилегаемость к сложной поверхности тела, которую с некоторым приближением условно можно оценить показателем прилегаемости. Жесткость материала - это способность сопротивляться изменению формы под действием внешней силы. Жесткость создаваемого композиционного материала будет зависеть от самого текстильного материала. (Таблица 6; 7). При нанесении композиции и ее сушки пленка полимера на поверхности ТМ повышает общую жесткость, которая затем после смачивания композиционного материала снова снижается. Жесткость и прилегаемость (Таблица 6,7) - два важнейших показателя, определяющие комфортность применения изделия, возможность материала плотно прилегать к поверхности кожи, что необходимо для осуществления массопереноса БАВ и ЛП через кожу [60]. Эти показатели находятся в тесной взаимосвязи. Однако, с точки зрения эксплуатационных свойств, более важен показатель жесткости и прилегаемости [83,84] во влажном состоянии, т.е. в реальных условиях применения салфеток или масок [60]. При наложении на сложную (рельефную) поверхность кожи пациента (лицо, шея, локоть, кисть, ухо, колено, стопа), во время проведения физиотерапевтических процедур необходимо очень плотное прилегание салфетки к коже пациента, чтобы датчик прибора максимально плотно прилегал (соприкасался) с поверхностью. На салфетке не должно быть

заломов, «морщин» во время проведения процедуры, т.к. это значительно уменьшит воздействие того или иного физического фактора. Жесткость и формоустойчивость в сухом состоянии важны на технологических переходах при получении изделий, при сушке полотен, их складывании во время упаковки и т.д. Жесткость может приводить к возникновению заломов на изделии, увеличивать объем изделия и упаковки.

Жесткость обуславливается высокими модулями упругости волокон, используемых при изготовлении НМ, их формой, размерами и молекулярной структурой [85]. Жесткость (Таблица 6) и прилегаемость (Таблица 7) можно связать с формоустойчивостью волокон к различным нагрузкам, т.к. разрабатываемые нами материалы предполагают многократное их использование (до 3-х раз), то формоустойчивость к многократным нагрузкам (увлажнению, наложению на кожу пациента, снятию салфетки после процедуры с пациента, сушку после процедуры, складывание в упаковку), являются важными показателями. Наиболее удовлетворяющими для использования показателями обладают льно-вискозные НМ с поверхностной плотностью 200 и 190 г/м², данные материалы в сухом виде обладают достаточной жесткостью, а во влажном состоянии их жесткость значительно падает, также значительно увеличивается показатель прилегаемости во влажном состоянии. Данные НМ способны выдержать как нагрузки при нанесении полимерной композиции, так и многократное использование готовых медицинских изделий при эксплуатации. Льно - полипропиленовые НМ с поверхностной плотностью (91 и 92 г/м²) обладают еще большей жесткостью, но поверхностная плотность их меньше, чем у выбранных нами льно- вискозных полотен. Это объясняется присутствием в данных НМ полипропиленовых волокон, которые и придают материалу жесткость. Остальные НМ (льно – вискозные волокна с поверхностной плотностью 70 и 90 г/м² и льно - полипропиленовое с поверхностной плотность 60г/м²) не обладают удовлетворяющими показателями по исследуемым нами характеристикам.

Таблица 6 - Показатели жесткости изучаемых НМ

Нетканый материал	развес г/м ²	Жесткость «сухих» НМ без полимерной композиции, сН		Жесткость «сухих» НМ с нанесенной полимерной композицией альгинат натрия 7 %, сН	
		вдоль	поперек	вдоль	поперек
1	2	3	4	5	6
льняное волокно 50%, вискозное волокно 50%.	200	2,7	1,5	9,6	4,8
льняное волокно 50%, вискозное волокно 50%	190	2,4	1,5	9,5	4,9
льняное волокно 70%, вискозное волокно 30%	90	1,2	0,9	5,0	4,3
льняное волокно 70%, вискозное волокно 30%	70	1,1	0,7	3,0	2,5
льняное волокно 30%, поли- пропиленовое волокно 70%	60	1,3	0,8	6,5	1,9
льняное волокно 30%, поли- пропиленовое волокно 70%	91	3,8	2,7	10,9	8,1
льняное волокно 30%, поли- пропиленовое волокно 70%	92	3,8	2,8	10,5	8,7

Таблица 7 - Показатели прилегаемости нетканых материалов, %

№	текстильные материалы (ТМ)	развес г/м ²	Без полимерной композиции, %		С полимерной композицией альгинат натрия, %	
			сухой ¹	увлажненный ²	сухой ¹	увлажненный ²
1.	Полотно нетканое льно-вискозное	200	23,5	74,5	16,1	81,5
2.	Полотно нетканое льно-вискозное	190	24,0	77,2	16,9	81,7
3.	Полотно нетканое льно-вискозное	90	34,1	82,3	18,3	91,5
4.	Полотно нетканое льно-вискозное	70	35,7	83,1	18,6	93,5
5.	Полотно нетканое льно-полипропиленовое	60	32,3	85,5	17,4	93,2
6.	Полотно нетканое льно-полипропиленовое	91	25,1	79,5	17,9	85,5
7.	Полотно нетканое льно-полипропиленовое	92	25,6	79,2	17,9	84,5

¹ «сухой» - образец высушенный на воздухе при $t=25^0$, после нанесения ПК, т.е. в реальных условиях производства; ² «увлажненный» - увлажненный образец, смоченный в дистиллированной воде и отжатый между двумя слоями фильтровальной бумаги.

Еще одним важным показателем при выборе текстильного материала (по технологическим показателям) является разрывная нагрузка, которую может выдержать материал [60], в том числе при нанесении через сетчатый шаблон большого количества полимерной композиции с лекарственными препаратами и последующей сушке этих влажных тяжелых полотен (особенно используемых нами хлопко-вискозных и льно-вискозных ТМ с большими значениями развеса полотна-165-200 г/см²) (Таблица 8). Сушка происходит в естественных условиях; по технологии полотна висят на специальных вешалах, закрепленные с одной стороны, и важно сохранение прочности и отсутствие разрывов под действием собственного их веса.

Таблица 8 - Физико-механические характеристики льно - полипропиленовых НМ

Нетканый материал			льняное волокно 30%, полипропиленово е волокно 70%, развес 59г/м ²		льняное волокно 30%, полипропиленово е волокно 70%, развес 90 г/м ²		льняное волокно 30%, полипропиленово е волокно 70%, развес 92г/м ²	
			без поли- мерной компо- зиции	с поли- мерной компо- зицией альги- нат натрия	без поли- мерной компо- зиции	с поли- мерной компо- зицией альги- нат натрия	без поли- мерной компо- зиции	с поли- мерной компо- зицией альги- нат натрия
Разрывная нагрузка, сН	сух- ой ¹	вдоль	6,1	7,2	10,4	12,1	12,0	14,1
		поперек	2,3	3,5	19,1	20,2	18,2	19,1
	влаж- ный ²	вдоль	6,8	6,5	11,2	12,3	20,8	22,5
		поперек	3,2	2,9	20,5	19,8	18,7	19,9
Удлинение при разыве, %	сух- ой ¹	вдоль	59,1	61,2	73,1	80,0	67,0	73,1
		поперек	157,2	159,2	79,2	81,0	97,0	103,0
	влаж- ный ²	вдоль	60,1	63,1	74,1	82,1	69,2	73,9
		поперек	165,2	161,1	80,5	82,6	99,1	104,1

Для создания ТМ с лекарственными препаратами важно, на какое место будет накладываться салфетка при проведении лечения. Например, если на месте сгиба (локоть, колено), в этих случаях также важной характеристикой может являться разрывная нагрузка. Данный показатель важен и при снятии после процедуры салфетки с кожи пациента, т.к. сниматься салфетки должны без разрывов и повреждений (например, после проведения процедур, когда салфетки накладывается на трофические язвы).

Как видно из Таблиц 8, 9, с увеличением толщины НМ и поверхностной плотности НМ, разрывная нагрузка возрастает во всех направлениях. Растяжение же волокон в поперечном направлении для льно-вискозных НМ в 2-3 раза, для льно-пропиленовых НМ в 2 раза превышает растяжение в поперечном направлении, что говорит о ориентации волокон в поперечном направлении.

Таблица 9 - Физико-механические характеристики льно - вискозных НМ

Нетканый материал			льняное волокно 50%, вискозное волокно 50%, развес 200г/м ²		льняное волокно 70%, вискозное волокно 30%, развес 190г/м ²		льняное волокно 50%, вискозное волокно 50%, развес 90г/м ²		льняное волокно 70%, вискозное волокно 30%, развес 70г/м ²	
			без полимерной композиции	с полимерной композицией альгинат натрия	без полимерной композиции	с полимерной композицией альгинат натрия	без полимерной композиции	с полимерной композицией альгинат натрия	без полимерной композиции	с полимерной композицией альгинат натрия
Разрывная нагрузка, сН	сухой ¹	вдоль	2,6	8,7	2,3	7,2	1,5	3,2	1,7	3,4
		поперек	2,0	4,1	1,8	4,1	0,8	2,6	1,0	2,7
сН	влажный ²	вдоль	3,3	10,2	3,4	9,3	1,7	3,9	1,5	3,7
		поперек	1,8	5,2	2,1	5,6	1,2	2,0	2,1	4,0
Удлинение при разрыве, %	сухой ¹	вдоль	35,1	7,5	32,2	6,2	48,2	6,5	79,2	7,5
		поперек	75,7	5,5	63,2	9,5	72,2	5,8	44,5	4,8
	влажный ²	вдоль	42,2	30,1	38,1	29,2	56,5	40,2	90,5	68,5
		поперек	82,3	80,2	70,2	63,5	85,0	51,5	61,5	41,5

Как следует из Таблиц 8; 9, привес наносимой композиции при числе проходов ракля равным 6, составляет от 15 до 25%. Исследуемые материалы под №№5,6 и №№10,11 (Таблица 3) способны вынести возникающие технологические нагрузки. Очевидно, что они смогут выдержать и более низкие эксплуатационные нагрузки, которые возникают, как показывают наши эксперименты, в реальных ситуациях. Если же получение материалов (нанесение композиции) будет происходить не на плоскочечатных столах для набивки через сетчатый шаблон, а, например, на шпреди́нг-машинах или плоскочечатных машинах, то значение такого показателя как разрывная нагрузка существенно возрастает и требует внимательного и дополнительного изучения во избежание разрывов полотна при работе системы опережения. В нашем случае, не предполагая существенного увеличения размеров печатных полотен, эти проблемы не возникают.

Таким образом, рассмотрев спектр материалов, разрешенных для применения в изделиях медицинского назначения, для дальнейшей работы по созданию лечебных текстильных материалов мы выбрали из них наиболее пригодные для применения создаваемых нами лечебных изделий в конкретной области медицины при проведении физиотерапевтического лечения. Однако мы учитывали, что физиотерапия применяется для лечения различных заболеваний, при различных лечебных процедурах, поэтому в качестве текстильной основы – носителя БАВ и ЛП, по нашему мнению целесообразно использовать из разрешенных в медицинской практике следующие ТМ:

- полотно холстопршивное нетканое (вискозное волокно 60%, хлопковое волокно 40%), для косметологии, дерматологии, оториноларингологии, ревматологии (№2,таблица 3);

-полотно нетканое вискозо-полиэфирное (вискозное волокно 70%,полиэфирное волокно 30%), для применения в оториноларингологии (№12, Таблица 3);

Проанализировав по наиболее важным для нашей области применения показателям (физико - механические, санитарно - гигиенические свойства) новые опытные образцы НМ с целью определения возможности их применения в физиотерапии (Рисунки 4;5;6;7), можно сделать вывод, что в качестве

текстильной основы – носителя БАВ и ЛП, целесообразно использовать следующие ТМ:

- полотно льно-вискозное (льняное волокно 50%, вискозное волокно 50%, развес полотна 200 г/м²), для применения в дерматологии, ревматологии (№5, Таблица 3). Высокое значение привеса наносимой композиции с ЛП, гигроскопичности и влагоотдачи (Рисунок 4) играет значительную роль при изготовлении разрабатываемых нами лечебных изделий, т.к. дает возможность нанести на материал большое количество ЛП, что при использовании позволит подвести к патологическому очагу высокую дозу ЛП. Также это важно и при многократном использовании разрабатываемых нами салфеток и других медицинских изделий (бахилы, рукавицы) при проведении процедур (мы рассчитываем использование некоторых из разрабатываемых изделий до 3-х раз).

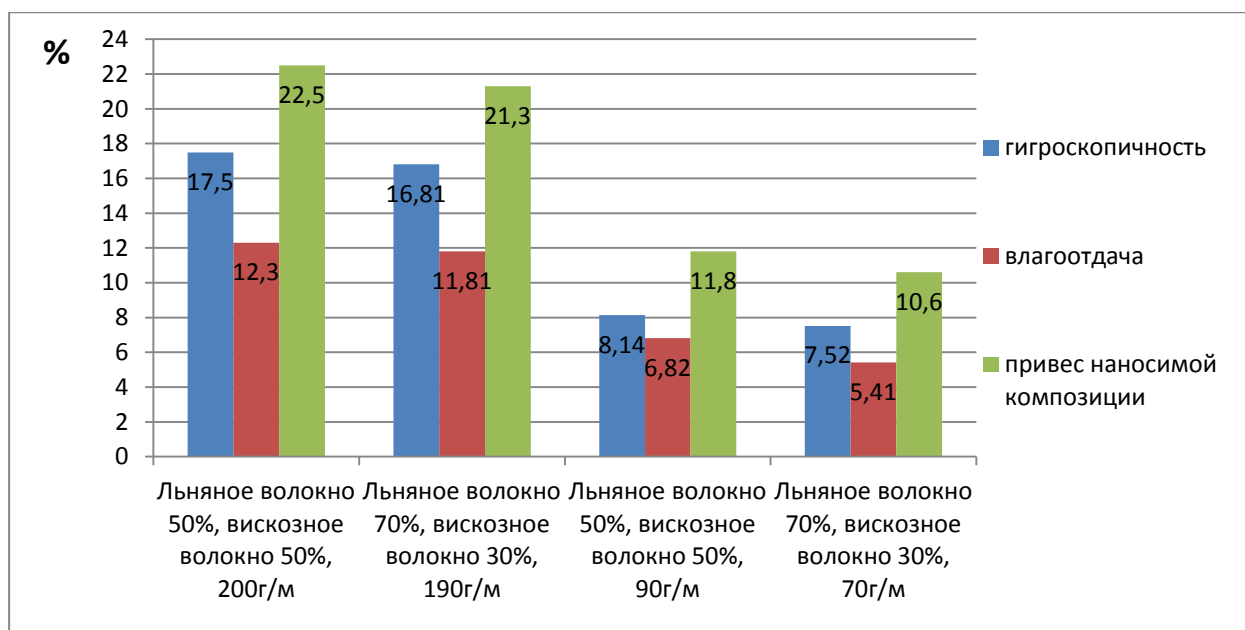


Рисунок 4 - Влияние волоконного состава и значений развеса льно-вискозных НМ на показатели гигроскопичности, влагоотдачи и привеса наносимой композиции (альгинат натрия 6%)

Материал имеет высокое значение гигроскопичности, следовательно, может удерживать большое количество жидкости при смачивании в воде перед проведением процедуры. Однако несмотря на то, что данный материал обладает самыми низкими значениями прилегаемости (Рисунок 5) из представленных для

исследования всех льно-вискозных матриалов, мы считаем, что полученные показатели остаются в пределах допустимого, и применение этого материала в определенных случаях, например, в ревматологии, целесообразно, когда нужно покрыть у пациента достаточно большую поверхность тела (бедро, плечо) и важно, чтобы салфетка как можно дольше сохраняла увлажненность (т.к. во время проведения процедуры, как уже отмечалось, дополнительно увлажнять салфетку нежелательно). В этих случаях данный НМ применять целесообразно.

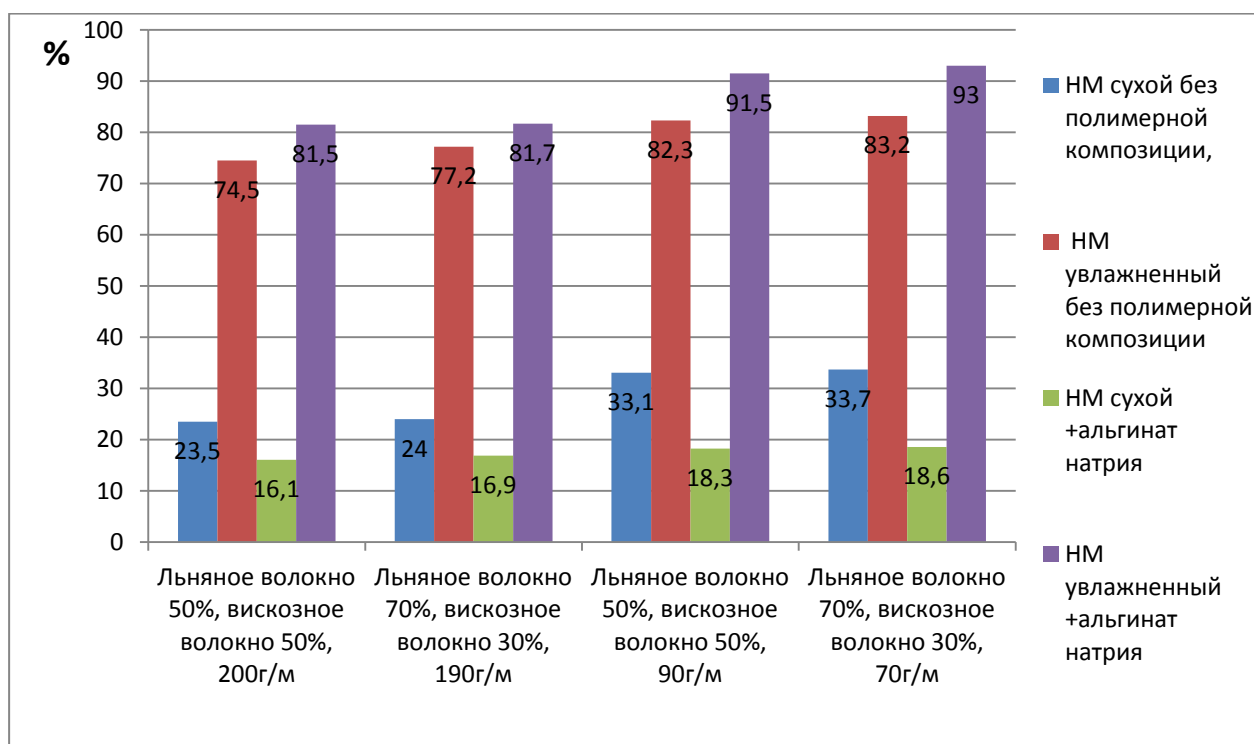


Рисунок 5 - Сравнительная характеристика прилегаемости изучаемых льно-вискозных НМ («сухой» - образец высушенный на воздухе при $t=25^{\circ}$, после нанесения ПК, т.е. в реальных условиях производства; «увлажненный» образец, смоченный в дистиллированной воде и отжатый между двумя слоями фильтровальной бумаги)

- полотно льно-полипропиленовое (льняное волокно 30%, полипропиленовое волокно 70%, развес полотна 92г/м^2), мы предполагаем применять в ревматологии, дерматологии (№11, Таблица 3). Данный НМ из представленных для исследования льно - полипропиленовых материалов обладает высокими, по сравнению с остальными, значениями привеса композиции с ЛП,

гигроскопичности и влагоотдачи (Рисунок 6). Как уже говорилось выше, они являются важными для нас показателями. Как известно, на материалах, содержащих полипропилен, полимерная композиция располагается более поверхностно (из-за гидрофобности полипропилена), и ЛП будет быстрее десорбировать с салфетки в патологический очаг, что важно для проведения некоторых непродолжительных физиотерапевтических процедур. Значение прилегаемости (Рисунок 4) в увлажненном состоянии, т.е. в реальном режиме использования разрабатываемых нами салфеток, считаем удовлетворительным.

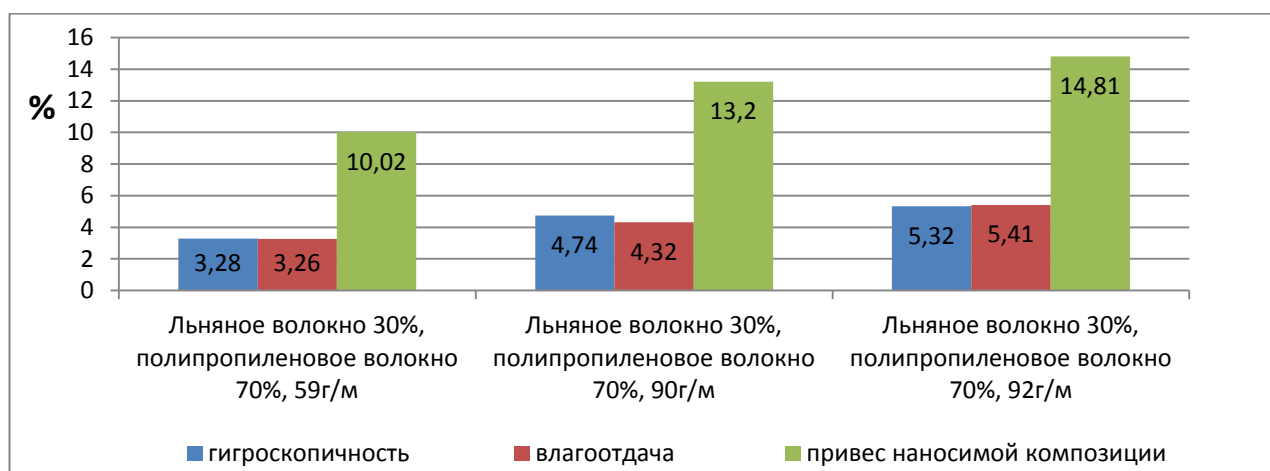


Рисунок 6 – влияние волоконного состава и значений развеса льно-полипропиленовых НМ на показатели гигроскопичности, влагоотдачи и привеса наносимой композиции (альгинат натрия 6%)

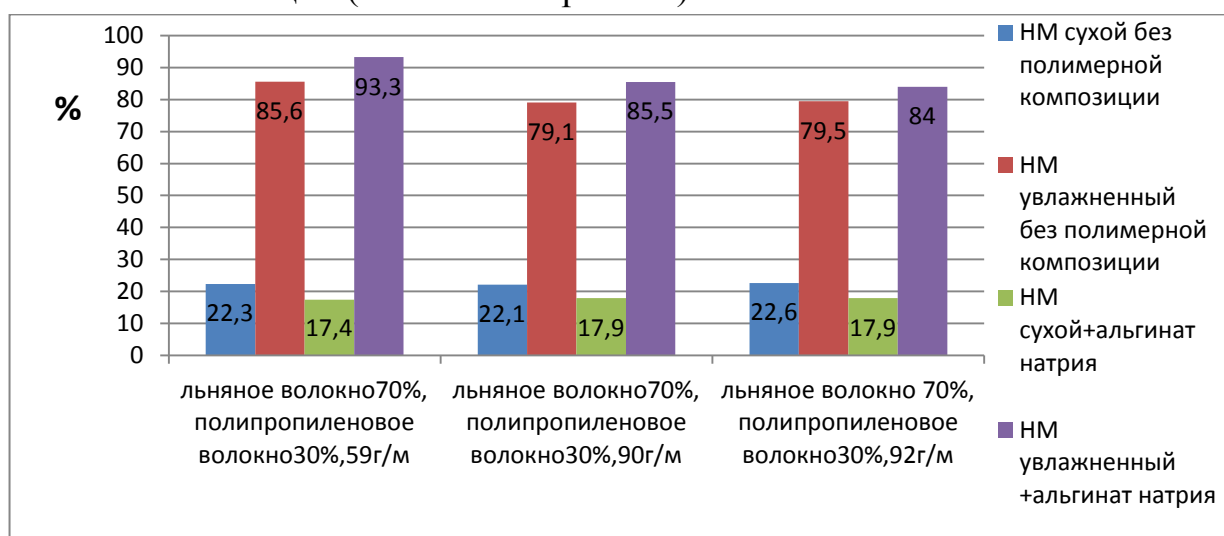


Рисунок 7 - Сравнительная характеристика прилегаемости изучаемых льно-полипропиленовых НМ («сухой» - образец высушенный на воздухе при $t=25^0$, после нанесения ПК, т.е. в реальных условиях производства; «увлажненный» образец, смоченный в дистиллированной воде и отжатый между двумя слоями фильтровальной бумаги).

Таблица 10 - Текстильные материалы, выбранные в качестве основы при получении изделий для физиотерапии.

№ п/п	Текстильный материал	Состав материала, %	Поверхностная плотность, г/м ²	Ожидаемая область применения
1	Полотно холстопрошивное нетканое гигроскопическое	Вискозное волокно 60 Хлопковое волокно 40	165	физиотерапия, в т.ч. отолорингология ревматология дерматология хирургия.
2	Полотно нетканое льно-вискозное	Льняное волокно 50 Вискозное волокно 50	200	физиотерапия, в т.ч. ревматология отолорингология
3	Полотно нетканое льно-полипропиленовое	Льняное волокно- 30 Полипропиленовое волокно- 70	92	физиотерапич, в т.ч. косметология дерматология
4	Полотно нетканое вискозо-полиэфирное	Вискозное волокно- 70 Полиэфирное волокно- 30	60	физиотерапия, в.т.ч. отолорингология

Таким образом, в данной части работы произведен выбор НМ, используемых для создания медицинских изделий при использовании в физиотерапии (Таблица 10), который основан на физико-механических характеристиках и санитарно-гигиенических свойствах изучаемых материалов и анализе литературных данных по их применению. При разработке новых изделий на текстильной основе для физиотерапии не менее важны такие вопросы, как влияние текстильных материалов на массоперенос импрегнированных в них лекарств во внешнюю среду (организм пациента), что определяет время пролонгации действия создаваемых изделий и обеспечение требуемой по медицинским показаниям концентраций лекарств в очаге поражения. Эти вопросы будут рассмотрены в следующих частях этой работы.

3.2 Выбор полимера–загустителя. Исследование процесса набухания полимерных пленок из биополимеров - полисахаридов и их смесей.

В предыдущих главах представленной работы указывалось, что разрабатывая лечебные материалы на текстильной основе для использования в такой области медицины как физиотерапия в качестве базовой технологии для их получения, основываясь на литературных данных, практическом опыте, консультациях со специалистами была выбрана технология ТП. Эта технология предполагает, что на текстильную основу (обоснованию ее выбора посвящена предыдущая 3.1) через сетчатый шаблон или (и) с помощью ракли наносится вязкая композиция из биополимера – загустителя с введенным (наподобие красителя) в ее состав ЛП или БАВ. Выбранная технология получения разрабатываемых нами лечебных материалов определяет, что после нанесения на текстильный материал полимерной композиции (гидрогеля) и последующей его сушки на воздухе на поверхности материала и в его структуре образуется пленка полимера (высушенного гидрогеля), содержащая ЛП, которая в свою очередь будет оказывать влияние на массоперенос ЛП во внешнюю среду [86].

После смачивания высушенного медицинского изделия пленка полимера снова набухает, а затем и биodeградирует (используются неограниченно набухающие полимеры). По мере набухания и биodeградации импрегнированные в пленке ЛП десорбируют к поврежденной поверхности и затем, за счет градиента концентраций в текстильной матрице и на поверхности и в биологическом субстрате (кожа, рана) проникают через него к очагу поражения у пациентов. Исходя из этого необходимо изучать процесс набухания и частичного растворения полимерных пленок для определения скорости высвобождения ЛП из полимерной пленки во внешнюю среду, что позволит создавать лечебные материалы с заранее заданными свойствами (временами лечебного действия и пролонгации действия лечебного материала).

Данная глава работы посвящена выбору полимера-загустителя. К полимеру-загустителю предъявляются требования как со стороны области применения

(медицины), так и со стороны ТП. И те, и другие требования необходимо учитывать, чтобы создать материал с комплексом заранее заданных по медицинским показаниям свойств. С точки зрения использования в медицине полимеры-загустители должны: иметь разрешение на применение в медицине, не вызывать токсических эффектов, обладать способностью к биодеструкции, не снижать активность ЛП, способствовать транспорту ЛП к очагу поражения и, желательно, быть биологически активными. Для использования в качестве загустителя в ТП полимеры должны обладать определенными технологическими параметрами для возможности нанесения через сетчатый шаблон [87,108].

Говоря о биологической активности полимеров следует отметить, что многие биополимеры могут сами оказывать лечебное или профилактическое действие, т.е. быть биологически активными. В этом случае к ним применим термин «пролекарство». К таким относятся альгинаты, хитозан и его производные, коллаген, гиалуроновая кислота и др. [88].

Эти же полимеры согласно литературным данным могут использоваться как загустители различных композиций и в том числе печатных красок [89].

Альгинаты, хитозан, коллаген применимы для получения косметических масок на текстильной основе по технологии текстильной печати [60,90,165], лечебных салфеток «Колетекс» и «Альтекс». Они используются как загустители для приготовления печатной краски, (например, альгинаты - для печати активными красителями [91]) и поэтому мы полагали применять данные полимеры для нанесения лекарственного препарата на текстильный материал при получении материалов для физиотерапии.

У биополимеров-загустителей в данном случае есть и другие функции. Во влажном состоянии при наложении текстильного материала с биополимерным слоем на поверхность тела больного удастся получить гидрофильный слой – смазку, которая обеспечивает прекрасное прилегание лечебного материала к коже и контакт слоя с лекарством (в высокой концентрации) с поверхностью, на (через) которую должно перейти это лекарство. За счет гидрофильности используемых биополимеров существует электролитная среда для массопереноса ЛП, в том

числе за счет прилагаемого при приведении физиотерапии физического поля, усивающего процесс транспорта ионов лекарства. В случае нанесения ЛП из водной среды (в окунку, плюсованием) по сравнению с нанесением композиции с биополимером, являющимся «депо» для физически импрегнированного в нем ЛП, градиент концентраций и, соответственно, возникающий на границе кожа-поверхность текстильного материала поток ЛП существенно ниже. Кроме того, используемые биополимеры, обладающие репаративными свойствами, например, альгинаты, припятствуют воспалению кожных покровов, увлажненный слой полимера-загустителя существенно упрощает снятие и смену салфетки, т.е. способствует атравматичности салфетки. Следует заметить, что специальные виды гелей (например, на акрилатной основе) всегда используются в физиотерапии для упрощения движения датчика прибора, однако в нашем случае у применяемых гелей из биополимеров гораздо больше функций, в том числе лечебных.

Таким образом, выбор загустителей производится на основании анализа различных его свойств и определяется как технологией создания изделий, так и спецификой применения.

Технологические требования к загустителям связаны со спецификой технологии печати. Речь идет о печатно-технических и реологических свойствах изучаемых биополимеров [92].

Другой показатель- скорость биодеградациии полимеров - связан с их набуханием, и этот показатель во многом определяет кинетику и полноту массопереноса импрегнированных в полимере ЛП и БАВ во внешнюю среду.

Поэтому исследование, направленное на выбор полимера-загустителя, включает несколько этапов: изучение закономерностей набухания полимеров и влияние этого фактора на массоперенос ЛП, выбор реологических характеристик композиций и т.д.

Первым этапом этой части нашей работы являлось исследование кинетических закономерностей процесса набухания полимерных пленок [165] в различных модельных средах. Рассмотрение этого вопроса связано с тем, что, как отмечалось

выше, от кинетики набухания полимеров зависит скорость высвобождения ЛП под действием внешней среды (жидкости), т.к. предыдущие работы в этой области показали, что эти скорости симбатны [93]. Мы предполагали, проводя этот эксперимент, сравнить скорость набухания полимеров (загустителей) и скорость массопереноса ЛП, иммобилизованных в полимерной композиции, нанесенной на ТМ, чтобы оценить влияние выбранного полимера на скорость доставки и концентрацию ЛП в очаге поражения, наметив тем самым пути управления этим процессом и возможность прогнозирования скорости и полноты массопереноса ЛП, импрегнированных в полимерной композиции, наносимой на ТМ по технологии печати [25].

Перед началом эксперимента следовало на основе литературных данных и наших начальных экспериментов определить факторы, влияющие в реальных условиях эксплуатации на скорость набухания полимеров.

На практике важное значение имеет способность полимеров к набуханию в различных средах, т.к. различные физиологические среды имеют различные значения рН. Эта величина различна для различных полостей организма; например, рН полости рта - 6,5-7,5, рН носовых пазух - 7,3-7,4, рН кожи - 3,8-5,6, поэтому мы учитывали его влияние и уделили внимание моделированию свойств среды для массопереноса.

Очевидно, что скорость набухания также зависима от объема среды, модуля ванны, в которой происходит набухание. Если экспериментально рассматривать внешнюю среду (например, рану) как ванну малого модуля М (реально модуль такой ванны М не превышает 2), то это очень затрудняет проведение экспериментов (и ошибка эксперимента сильно возрастает). Поэтому мы проводили весь эксперимент при более высоком модуле, $M=100$, рассматривая полученный результат как позволяющий сравнить между собой в одинаковых условиях поведение различных полимеров и их влияние на массоперенос импрегнированных в них лекарств во внешнюю среду, т.е. оценить влияние скорости набухания этих полимеров на кинетику высвобождения лекарств.

Набухание является первым этапом процесса частичного или полного растворения полимерных пленок. Это самопроизвольный физический процесс, предшествующий их растворению. [94]. Как известно из литературных источников, гидрофильные полимерные матрицы изменяют свои физико-химические свойства при контакте с водой или биологической жидкостью. Причиной является межмолекулярное взаимодействие, которое специфично для каждого полимера и требует индивидуального исследования [95,149,150]. Оно обусловлено не только диффузией, но и линейной формой макромолекул. Неограниченное набухание самопроизвольно переходит в растворение. Ограниченное набухание ограничено стадией поглощения полимером жидкости, самопроизвольного растворения не происходит [96,151].

Способность полимеров к набуханию оценивали по степени набухания[96], которая выражается количеством поглощенной полимером жидкости, отнесенной к единицам массы. Рассчитывая степень набухания полимерных пленок через определенные интервалы времени, получали кривые, которые характеризуют кинетику набухания (методическая часть). Предельную величину набухания можно оценить только «условно», т.к. одновременно с процессом набухания идет процесс растворения полимерных композиций [151].

Объектами исследования являлись различные биополимеры, выбранные ранее с учетом технологии получения лечебных материалов – полисахариды (альгинат натрия (А.н), натриевая соль сукцината хитозана (н.с.С.Х.), гиалуроновая кислота) и белок коллаген (все полимеры разрешены для применения в медицине). Так как данная работа нацелена именно на применения в медицине, то в качестве среды, в которой будет происходить набухание полимеров, были выбраны следующие варианты моделирования внешней среды:

- физиологический раствор 0,9%, в качестве модели крови человека, так как соответствует рН (7,3) крови человека;
- бура - янтарный буфер (рН 5,8) в качестве модели неповрежденной кожи человека;
- дистиллированная вода в качестве раствора сравнения.

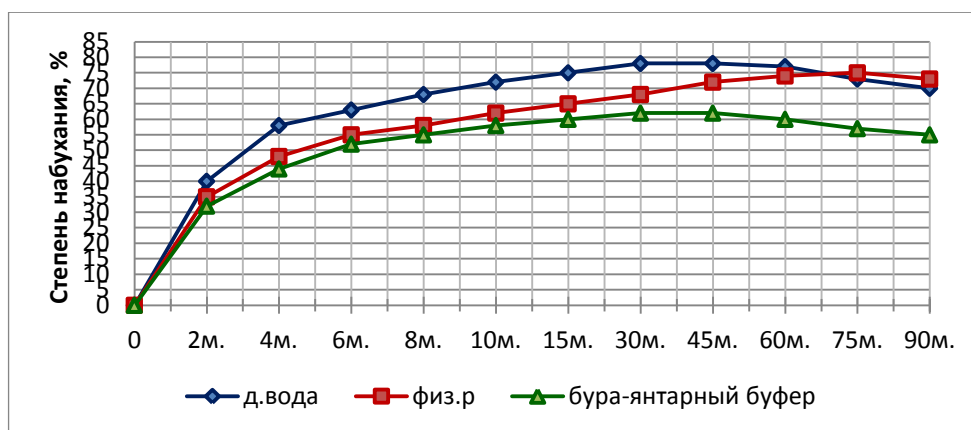


Рисунок 8 - Кинетические кривые набухания пленки альгината натрия 7%

*Ошибка эксперимента составляет-7%

Методика получения полимерных пленок представлена в главе 2.

Из проведенных экспериментов видно, что пленка А.н. (рисунок 8) во всех изучаемых средах очень быстро адсорбирует жидкость. Исходя из литературных данных [97], именно набухание определяет практическое использование альгината натрия в фармакологической и медицинской практике, в т.ч. в качестве загустителя (альгинат натрия адсорбирует 300 массовых частей воды на одно молекулярное звено). Адсорбция жидкости происходит быстрее в растворе сравнения (дистиллированная вода), чем в физиологическом растворе и бура - янтарном буфере. Т.к А.н. относится к полиэлектролитам, заряженные отрицательно (-COO- группы) прочно привязанные к полимерным цепям, взаимно отталкиваются, заставляя цепи изгибаться, молекулы воды сорбируются на этих заряженных группах за счет водородных связей. Набухаемость А.н. обусловлена изменением конформации макромолекул, осмотическим давлением противоионов, зависимостью от pH среды. [98].

При выбранном нами модуле внешней среды, наиболее активно процесс набухания пленки из А.н. происходит в период от 2 до 30 мин, затем набухание на протяжении некоторого времени (от 30 до 45 мин) существенно не изменяется, а затем начинается деструкция и растворение полимера. Учитывая, что время проведения физиотерапевтических процедур находится в основном в интервале 30-45мин, можно предположить, что после 30 минуты эксперимента происходит

полное высвобождение ЛП из полимерной матрицы, а до 30 минут эксперимента ЛП равномерно высвобождается из полимерной пленки.

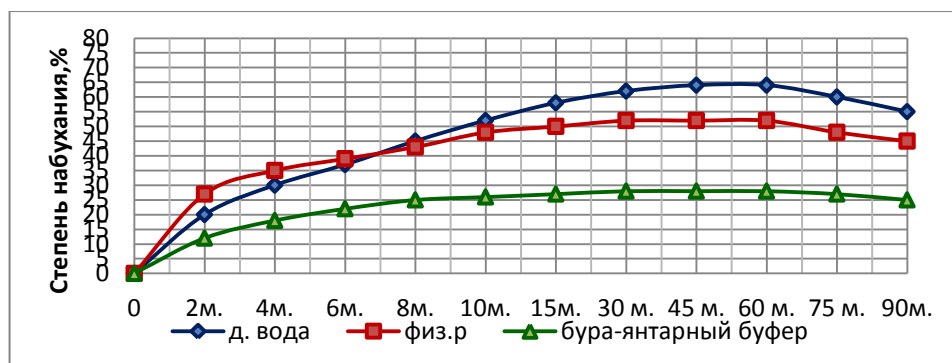


Рисунок 9 - Кинетические кривые набухания пленки натриевой соли сукцината хитозана 15%

*Ошибка эксперимента составляет-7%

Следует учитывать, что в реальности скорость массопереноса ЛП из полимерной композиции будет также зависеть от скорости поступления ЛП в биологические ткани - в кожу пациента или рану и уноса поступившей туда порции ЛП кровотоком, что будет влиять на значение градиента концентрации ЛП на границе внешней (полимерный) слой салфетки – биологические ткани. В дальнейших экспериментах мы предполагаем рассмотреть в возможных для нас пределах этот фактор, моделируя биологические ткани мембраной из коллагеновых пленок или проводя эксперимент на коже пациента-добровольца. Очевидно, что свойства кожи, возраст пациента, состояние тканей больного в реальных условиях также будут влиять на кинетику массопереноса ЛП к очагу поражения.

Степень набухания н.с.С.Х. (Рисунок 9) меньше, чем у А.н. Это объясняется (по данным литературных источников) тем, что степень набухания н.с.С.Х. лимитируется в основном кристалличностью полимера [99]. Матрицы на основе смеси этих биополимеров медленнее набухают и растворяются, и, следовательно, дольше удерживают иммобилизованные в них ЛП и БАВ. Это важно, когда необходимо регулировать скорость высвобождения ЛП и БАВ для различных областей применения, а скорость можно варьировать соотношением компонентов

смесей. Подтверждением сказанному является эксперимент, результаты которого представлены на Рисунок 6.

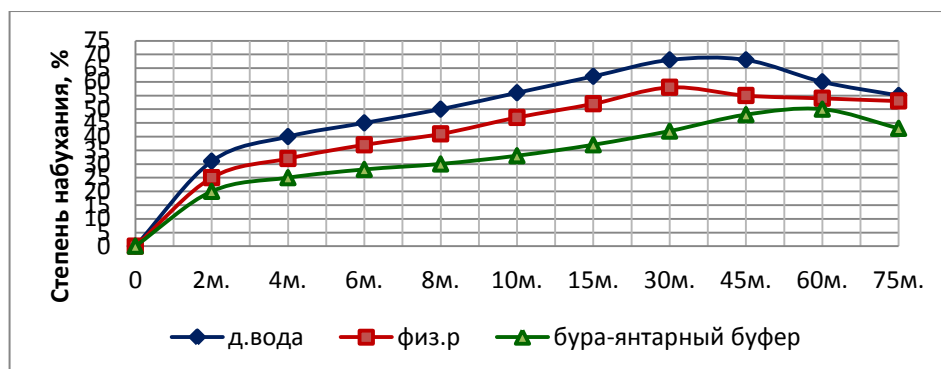


Рисунок 10 - Кинетические кривые набухания пленки из альгината натрия 7% и сукцината хитозана 15% в соотношении 50:50

*Ошибка эксперимента составляет-7%

Следующим этапом работы являлось изучение кинетики набухания смеси н.с.С.Х. 15% и альгината натрия 7% (Рисунок 10). Присутствие А.н. увеличивает набухание, а сукцинат хитозана - время растворения пленки, изготовленной из смеси этих полимеров. Это представляет практический смысл, дает возможность управлять процессом, т.е. варьируя соотношением компонентов в смеси полимеров можно изменять время растворения полимерной композиции и, соответственно, скорость и полноту массопереноса во внешнюю среду импрегнированных в полимерной пленке лекарственных препаратов, использовать данные пленки из смеси полимеров в качестве «депо» для ЛП, для обеспечения пролонгированного поступления ЛП в биологические ткани.

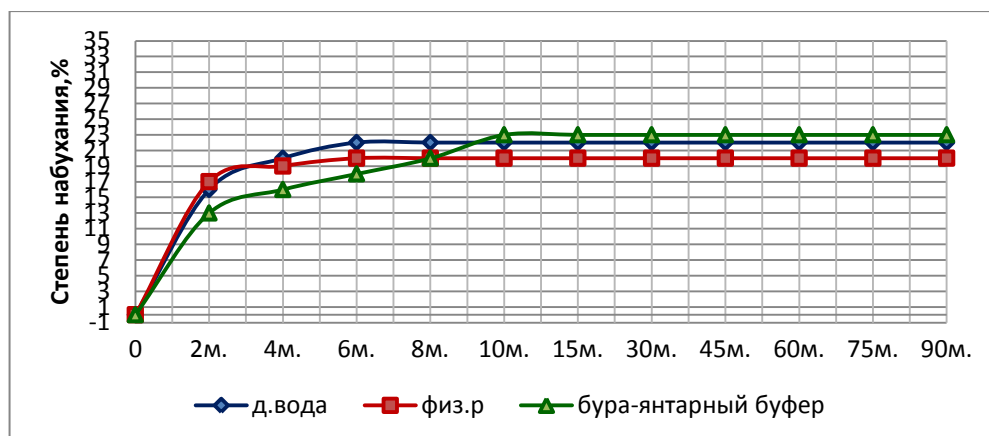


Рисунок 11 - Кинетические кривые набухания коллагеновых пленок

Еще одним полимером, используемым нами, является коллаген, из которого также отливали полимерные пленки (методическая часть).

Способность к набуханию является одним из характерных свойств коллагена. Теоретически способность коллагена связывать влагу объясняется особенностью его структуры [60]. При низких значениях pH в полипептидных связях, составляющих тройную спираль белка, образуются избыточные положительные заряды, обуславливающие взаимное отталкивание, и соответственно происходит увеличение расстояния между фибриллами коллагена. В образующиеся пустоты проникает жидкость, происходит набухание коллагена [95].

Ранее мы отмечали влияние pH на массоперенос ЛП и естественно, что влияние pH на набухание будет влиять и на массоперенос ЛП.

На (Рисунок 8) видно, что степень набухания изменяется в зависимости от кислотных свойств среды, в которой происходит набухание (напомним, что pH дистиллированной воды составляет -6,5, pH физиологического раствора составляет -7,3, а pH бура - янтарного буфера -5,8). Снижение pH, т.е. изменение pH среды в более кислую сторону, увеличивает степень набухания коллагена. Из литературных данных известно, что увеличение кислотности среды набухания способствует более интенсивному расщеплению пучков коллагеновых волокон, и, соответственно, увеличению степени набухания [95,100]. В то же время, как видно на (Рисунок 11), коллаген ограниченно набухает в наших экспериментальных условиях. В рассматриваемых растворах после 6-ой минуты экспозиции образца в (дистиллированной воде и физиологическом растворе) набухание практически останавливается, и далее на протяжении всего времени эксперимента не изменяется. В растворе более кислого бура - янтарного буфера время и степень набухания увеличивается, но тем не менее после 30 минуты эксперимента набухание на протяжении всего времени эксперимента не изменяется. Можно сделать заключение, что коллаген ограниченно набухает во всех трех средах при заданных pH раствора.

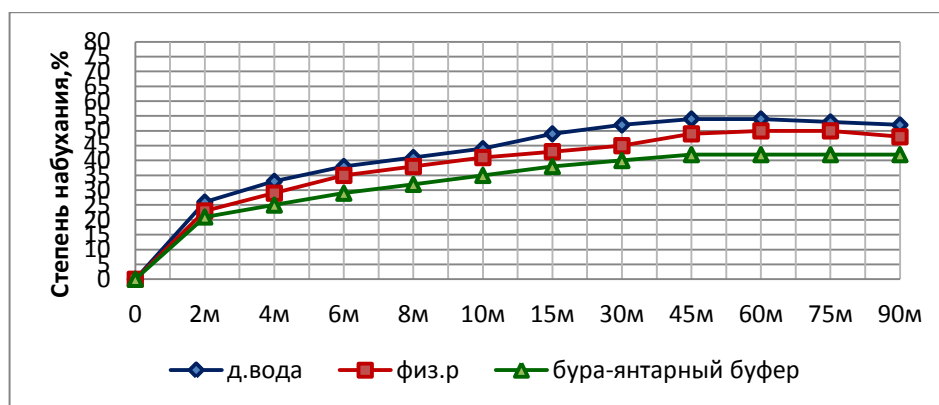


Рисунок 12 - Кинетические кривые набухания пленок из смеси полимеров альгината натрия и коллагена в соотношении 70:30 ,

*ошибка эксперимента составляет - 7%

Анализ скорости набухания пленок, состоящих из смеси полимеров А.н. и коллагена, представлен на (Рисунок 12). А.н. - неограниченно набухающий полимер, обеспечивает смеси большую полноту и скорость набухания, частично переходящую в растворение, а коллаген, ограниченно набухающий во всех средах, снижает степень набухания смеси.

Анализируя пленки из смеси полимеров А.н. и гиалуроновой кислоты (Рисунок 13), можно сделать заключение, что набухание и растворение данных пленок происходит быстрее, чем, например, альгинатных (Рисунок 8).

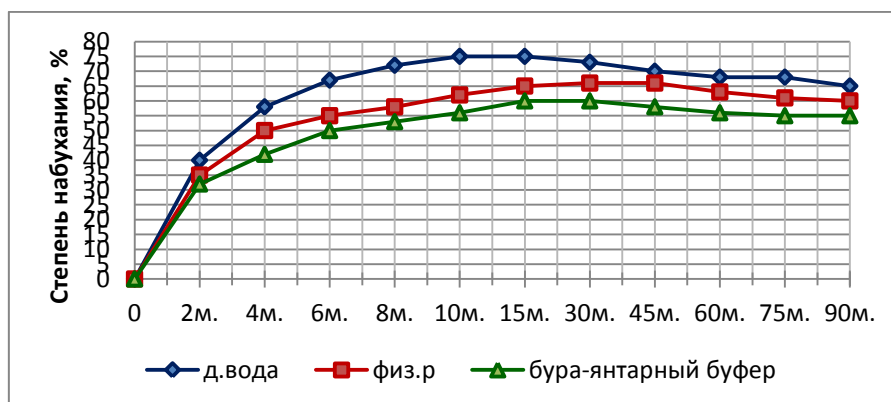


Рисунок 13 - Кинетические кривые набухания пленок из смеси полимеров альгината натрия и гиалуроновой кислоты в соотношении 70:30

На (Рисунке 13) видно, что наиболее активно процесс набухания этих пленок происходит в начальный период (от 2 до 10 минут), затем набухание на

протяжении некоторого времени (от 10 до 20 минут) не изменяется. Затем начинается растворение пленки. Это, возможно, объясняется большим содержанием воды в применяемом для изготовления данных пленок растворе гиалуроновой кислоты (содержание гиалуроновой кислоты составляет 0,8 %). Гиалуроновая кислота, находящаяся в пленке, обеспечивает более быстрое набухание и растворение пленки. Данное свойство хорошо подходит для проведения «коротких» физиотерапевтических процедур (4-10 мин), т.к. пленка из смеси этих полимеров способна максимально «отдать» ЛП уже через 4 минуты, и, следовательно, достаточно быстро в патологическом очаге окажется ударная доза ЛП.

Можно сделать вывод, что используя факторы (состав и концентрацию полимерной загустки), влияющие на процесс набухания и растворения пленок, можно создавать системы с различной скоростью растворения, и соответственно влиять на массоперенос импрегнированных в них ЛП во внешнюю среду.

Как уже отмечалось, процесс набухания происходит во времени с определенной скоростью, зависящей от природы набухающего полимера и растворителя. Графически кинетика набухания выражается кинетической кривой зависимости степени набухания α от времени t [25].

Кинетические кривые, представленные на Рисунках 8; 9; 10; 12; 13, условно нами были разделены на участки (стадии). Определить время каждой из стадий четко не возможно. Одна переходит в другую постепенно и зависит от свойств полимера и среды, но закономерности сохраняются, т.е. скорость набухания $V_I > V_{II}$.

Поэтому, проанализировав все представленные графики, мы решили разделить набухание пленок на 2 стадии. Первая стадия соответствует времени (от 0 до 2 минут) эксперимента, т.к. у всех полимерных пленок достаточно четко видно, что скорость набухания резко возрастает и это соответствует первым 2 –ум минутам, а последующее набухание протекает по-разному, поэтому мы их объединили в одну стадию, деление на участки (стадии) получилось следующим:

- I – вый участок от 0 до 2 мин, - II –ой участок от 2 мин до 90 мин.

Объем внешней среды –const.

Скорость набухания на этих участках оценена в координатах степень набухания - время набухания, исходя из того, что условно процесс набухания протекает как реакция первого порядка [104].

$$\frac{d_m}{d_t} = \kappa(\alpha_{\max} - \alpha_t) \quad (16)$$

,где d_m/d_t - скорость набухания; k - константа скорости набухания;
 α_t - степень набухания к моменту времени t ; α_{\max} – максимальная или равновесная степень набухания. Интегрируя уравнение (1), получаем:

$$\kappa = \frac{1}{t} \times \ln \frac{\alpha_{\max}}{\alpha_{\max} - \alpha_t} \quad (17)$$

Сравнительный анализ скорости набухания изучаемых пленок можно сделать из данных Таблицы 11.

Как видно из полученных данных, на I-ом участке (0-2мин.), в начале процесса сорбции жидкости, альгинат натрия во всех средах набухает быстрее, чем на II участке, когда скорость набухания значительно снижается.

Пленка из н.с.С.Х. набухает медленнее, чем из альгината скорость набухания на I-ом участке выше, чем скорость набухания на II -ом участке, скорость набухания пленки натриевой соли сукцината хитозана ниже скорости набухания альгинатной пленки. Вероятно, это связано (по литературным данным) с различием в строении н.с.С.Х. и А.н, влияющим на процесс растворения полимеров, с подвижностью структурных элементов и ослаблением межмолекулярных связей [25]. Для хитозана свойственна структурная неоднородность из-за неполной завершенности реакций деацетилирования

хитина, возможно, характер распределения ацетильных групп по цепи полимера влияет на набухание полимера [101].

Таблица 11 - Влияние состава внешней среды на скорость набухания полимерных пленок

Состав пленки полимера	среда набухания	Участки кривой (Км, с ⁻¹)	
		I	II
альгинат натрия 7%	дистиллированная вода	13,66	4,05
	физиологический раствор	12,57	4,40
	бура-янтарный буфер	10,88	3,04
натриевая соль сукцината хитозана 15%	дистиллированная вода	8,27	3,91
	физиологический раствор	9,15	3,00
	бура-янтарный буфер	5,08	1,54
альгинат натрия 6%+ натриевая соль сукцината хитозана 15%, 50:50	дистиллированная вода	11,25	6,21
	физиологический раствор	9,30	5,21
	бура-янтарный буфер	7,66	4,51
альгинат натрия 7% + коллаген 0,8% 70:30	дистиллированная вода	9,19	4,95
	физиологический раствор	8,31	4,55
	бура-янтарный буфер	7,27	3,84
альгинат натрия 7% + гиалуроновая кислота 0,8% 70:30	дистиллированная вода	13,63	6,30
	физиологический раствор	11,71	5,66
	бура-янтарный буфер	10,66	5,41

Скорость набухания пленки из смеси полимеров А.н. и н.с.С.Х. на первом участке почти в два раза больше, чем на II-ом участке. Скорость набухания пленки из двух полимеров на первом участке ниже скорости набухания альгинатной пленки, но превышает скорость набухания пленки из н.с.С.Х.. Введение в полимерную композицию н.с.С.Х. приводит к уменьшению скорости набухания смесовой полимерной пленки, но на II-ом участке ситуация изменяется: скорость набухания пленки из смеси полимеров больше, чем скорость набухания альгинатной пленки. Это связано, как говорилось выше, с неоднородностью смеси из полимеров А.н. и н.с.С.Х. [25,102].

У пленки, состоящей из смеси полимеров А.н. и коллагена, на всех участках наблюдается самая низкая скорость набухания. Это связано с тем, что коллаген ограниченно набухает во всех трех средах (рисунок 8), но скорость набухания на первом участке выше, чем на втором. Данное свойство не подходит для наших целей, т.е. применение данной смеси полимеров-загустителей для использования в качестве загусток для получения лечебных аппликаций в физиотерапии не приемлемо. Импрегнированные в полимерные пленки ЛП, нанесенные на текстильные материалы, будут высвобождаться не полностью, т.к. ЛП будет удерживаться ограниченно набухающим коллагеном.

Пленка, состоящая из смеси полимеров А.н. и гиалуроновой кислоты, характерна тем, что на первом участке (0-2мин) скорость набухания практически как и у альгинатной на аналогичном участке кривой. На II -ом участке у данной смеси полимеров самая высокая скорость набухания во всех средах по сравнению с остальными исследуемыми нами полимерами.

Исходя из этого, можно сделать вывод о целесообразности применения изучаемых пленок полимеров и их смесей с точки зрения возможности их применения в физиотерапии:

- альгинат натрия набухает быстрее остальных полимеров, и, находясь во всех смесовых пленках, обеспечивает высокую скорость набухания на первом участке, т.е. первые 2 мин;

- натриевая соль сукцината хитозана обеспечивает смеси более медленное набухание и увеличению скорости набухания на втором участке кривой. Находящийся в пленке загустителя ЛП будет медленнее высвобождаться из смеси, данное качество можно использовать для проведения более длительных процедур до 40-45 мин, если нужно добиться по медицинским показаниям медленного или небольшими количествами поступления ЛП к очагу поражения. Введением в А.н. и н.с.С.Х. можно регулировать скорость массопереноса ЛП во внешнюю среду;

- смесовые пленки из альгината натрия и коллагена нецелесообразно применять для проведения физиотерапевтических процедур. Время проведения процедуры ограничено, коллаген является ограниченно набухающим полимером (Рисунок 11), ЛП не будет в полной мере поступать в очаг поражения, удерживаемый коллагеном, находящимся в смеси;

- пленки из полимерной композиции А.н.– гиалуроновая кислота хорошо набухают во всех средах, кроме того, гиалуроновая кислота обеспечивает смеси «ровное» набухание, т.е. скорость набухания на всех участках и во всех средах самая высокая по сравнению с другими полимерными композициями. Использование данной композиции из смеси альгината натрия и гиалуроновой кислоты лучше других подходит для применения в физиотерапии, т.к. может обеспечить быстрое поступление ударной дозы ЛП к очагу поражения за короткое время. Данное свойство хорошо подходит для проведения «коротких» физиотерапевтических процедур 4-5 мин.

Также прослеживается влияние рН среды на набухание пленок из полимерных композиций. Присутствие в пленке А.н. способствует (Таблица 11) более быстрому набуханию в дистиллированной воде, а увеличение значения рН (физиологический раствор, рН 7,3) способствует снижению скорости набухания пленок.

Присутствие в пленке н.с.С.Х. наоборот (при значении рН 7,3), увеличивает скорость набухания на первом участке, т.е. способствует более быстрой сорбции жидкости пленкой.

Необходимо также в нашем исследовании обратить внимание на то, что разрабатываемые нами материалы будут использоваться в физиотерапии при наложении на кожу. В нашем эксперименте в качестве модели среды неповрежденной кожи человека, в которой происходит набухание, является бура - янтарный буфер (рН 5,8). Согласно полученным данным (Таблица 11) скорость набухания полимерных композиций в бура - янтарном буфере высокая для всех полимерных композиций, особенно у альгинатной и, смесовой, состоящей из альгината натрия - гиалуроновой кислоты, применение данных полимерных композиций обеспечит высокое значение массопереноса ЛП в патологический очаг.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что наилучшими показателями, с точки зрения применения в физиотерапии, обладают полимерные композиции из альгината натрия и смеси полимеров А.н и гиалуроновой кислоты, по их способности играть роль «пролекарства». По экономическим соображениям и простоте применения преимущество использования А.н. в наших целях очевидно.

3.3 Изучение реологических свойств исследуемых полимерных композиций

Для разработки новых видов медицинских изделий на текстильной основе, производимых по технологии ТП (через сетчатый шаблон), необходимо изучить реологические свойства композиций, полученных на основе используемых в работе полимеров. Основным технологическим параметром, позволяющим равномерно наносить полимерную композицию с лекарственным препаратом на поверхность ТМ, является вязкость композиции, зависящая в том числе, от концентрации полимера-загустителя.

По литературным данным концентрация А.н. в используемой для печати полимерной композиции колеблется от 4 до 15% [103,152]. Это связано с особенностями получения и очистки полимера, различиями в выпускных формах, отличием в молекулярно-массовом распределении, степени полимеризации. Данные характеристики существенно влияют на вязкость полимерных композиций и, следовательно, на используемую в загустке концентрацию полимера (по сухому веществу) [105].

В нашей работе мы могли использовать только те выпускные формы полимеров, которые разрешены для применения в медицине, основываясь на наличии разрешительных документов и ранее проведенных исследованиях [25,60,103].

Изучались реологические и печатно-технические характеристики биополимерных систем на основе А.н. и бикомпонентных смесей А.н. и н.с.С.Х., альгината натрия и коллагена, А.н. и гиалуроновой кислоты:

-альгинат натрия с массовой долей кислоты в пересчете на сухое вещество не менее 70,0% в концентрации 5;6;7;8%;

- сукцинат хитозана со степенью замещения по янтарно-кислым группам 75,1% в концентрации 8;10;15% (как уже отмечалось, хитозан возможно использовать только в виде соли янтарной кислоты).

Изучение реологических свойств полимерных композиций на основе полимеров проведены на вискозиметре BRUKFIELD с использованием программного обеспечения (методическая часть).

При плоскошаблонной печати и при производстве лечебных салфеток с помощью этой технологии используется композиция, структура которой подвергнута частичному разрушению [92]. Вязкостными свойствами такой композиции определяется способность загустки к обратимым деформациям при различных нагрузках [92].

Характеристикой реологических свойств такой системы можно считать эффективную вязкость. При любой скорости течения в структуре протекают два процесса - разрушение и восстановление. Равновесное состояние между этими процессами в установившемся потоке характеризуется выбранным нами для изучения параметром - эффективной вязкостью [105,106,159].

Изучалась зависимость эффективной вязкости растворов полимеров без ЛП от величины напряжения сдвига. Установлено [105,106], что реологические кривые исследуемых полимеров описываются уравнением Освальда-Вейля:

$$\tau = \eta \cdot \gamma^m \quad (18)$$

Был рассчитан индекс течения (m) изучаемых полимерных композиций, характеризующий отклонение аномально-вязкой жидкости от идеальной (ньютоновской, индекс течения которой $m=1$) Уменьшение параметра индекса течения с ростом концентрации полимера связано с повышением прочности структуры. Все композиции показали неньютоновское течение и их вязкость уменьшается при увеличении скорости сдвига (Таблица 12).

Увеличение концентрации альгината натрия на 1% приводит к существенному увеличению вязкости (Рисунок 14).

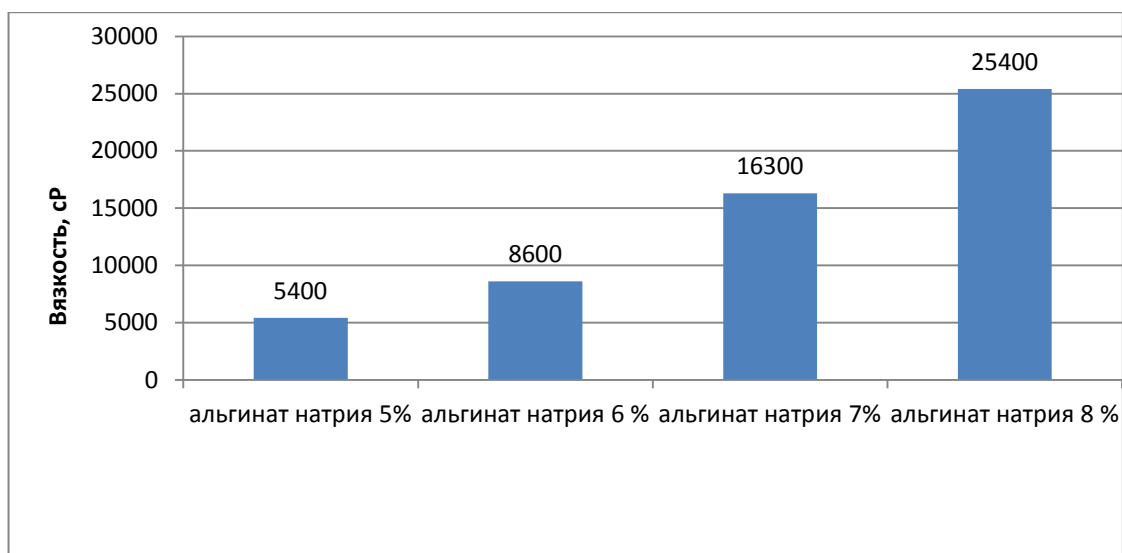


Рисунок 14 - Влияние концентрации полимерной композиции (альгинат натрия) на ее вязкость (данные приведены при скорости 20с^{-1} об/мин)

Увеличение концентрации натриевой соли сукцината хитозана (по сухому веществу) также приводит к повышению вязкостных характеристик загусток (Рисунок 15).

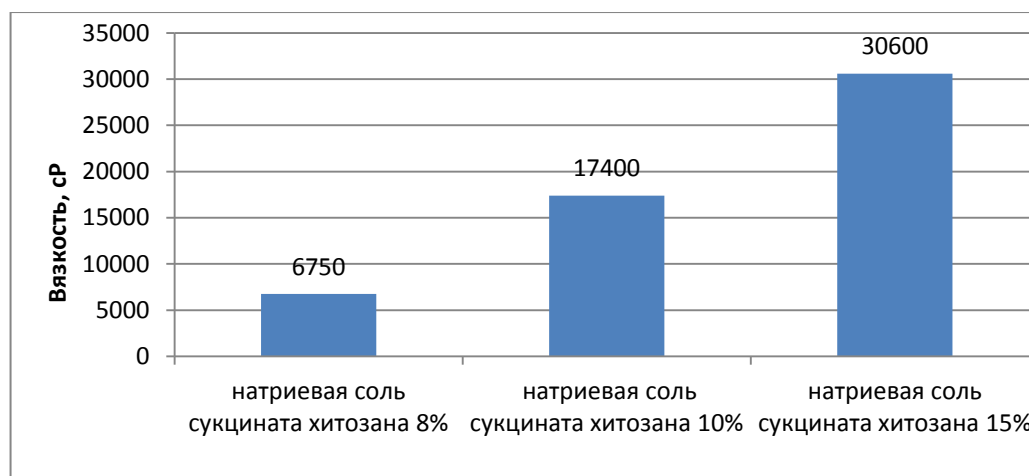


Рисунок 15 - Влияние концентрации полимерной композиции (натриевая соль сукцината хитозана), на ее вязкость (данные приведены при скорости 20с^{-1} об/мин)

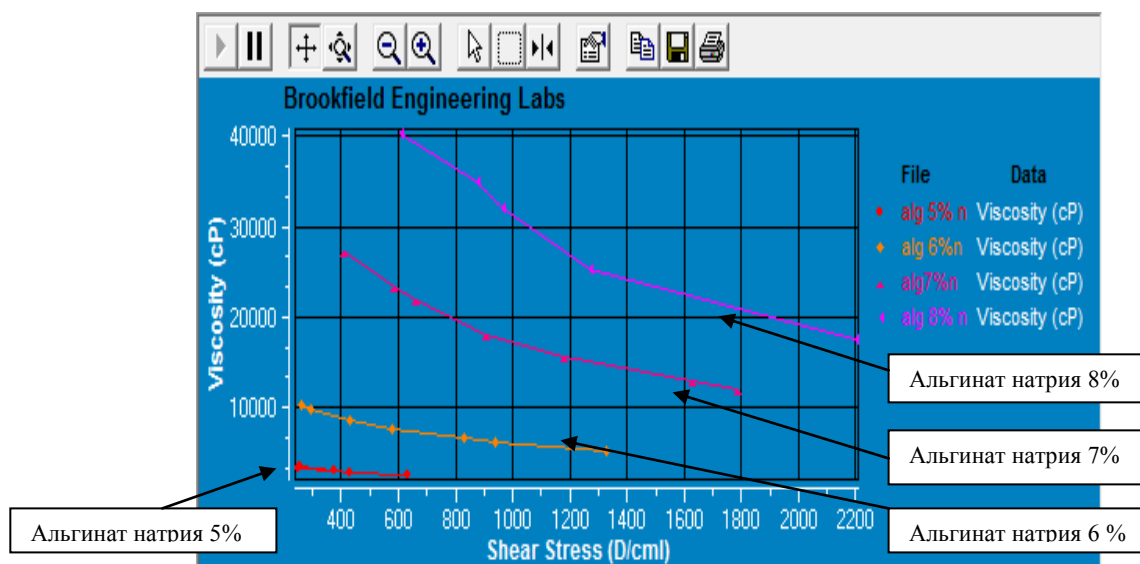


Рисунок 16 – Зависимость вязкости полимерных композиций (полимер-загуститель альгинат натрия) от напряжения сдвига (Па)

При изучении реологических характеристик альгинатных полимерных композиций было установлено, что композиции 5; 6; 7 и 8% А.н. имеют диапазон нагрузки от 350 до 2200 Па. При печати на машинах с сетчатыми шаблонами нагрузка должна находиться в пределах от 300 до 1300 Па [105]. На Рисунке 16 видно, что наиболее пригодными для печати являются полимерные композиции с концентрацией 6%; 7%.

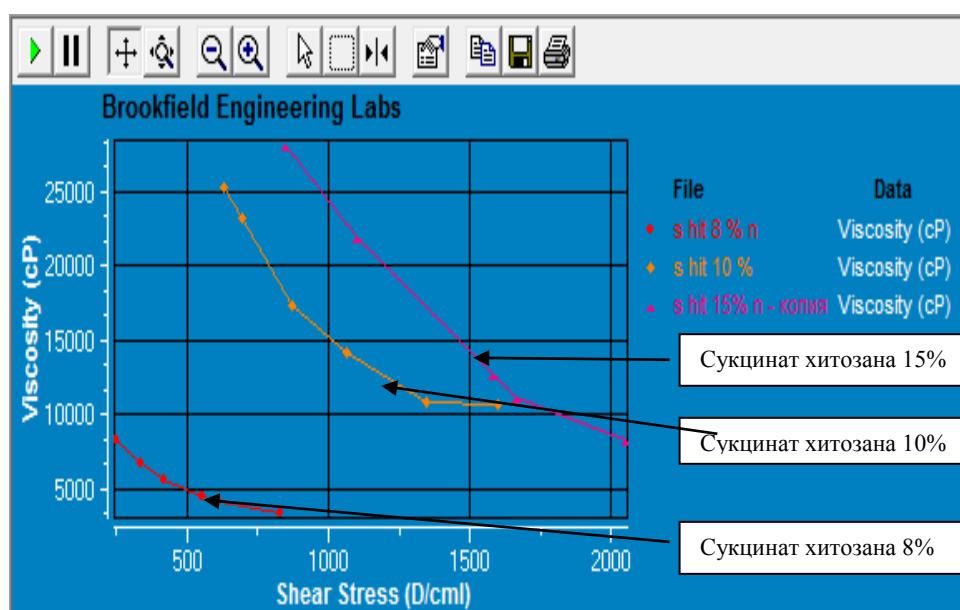


Рисунок 17 - Зависимость вязкости полимерных композиций (полимер-загуститель натриевая соль сукцината хитозана) от напряжения сдвига (Па)

Композиции на основе н.с.С.Х. (Рисунок 17) имеют диапазон нагрузки от 400 до 2000 Па, т.е. подвержены более быстрому разрушению внутренней структуры. Наиболее пригодными для печати являются композиции с концентрацией 10;15%.

В данной работе предполагается также использовать в качестве загусток бicomпонентные композиции полимеров. Выбор состава композиций и соотношение компонентов смесей мы делали на основании описанного выше эксперимента и литературных источников [25,27,60,152]:

- смесь А.н. 6% с н.с.С.Х. 15% в соотношении 50:50;
- смесь А.н. 7% с коллагеном 0,8% в соотношении 90:10;
- смесь А.н. 7% с коллагеном 0,8% в соотношении 70:30;
- смесь А.н. 7% с гиалуроновой кислотой 0,8% в соотношении 90:10;
- смесь А.н. 7% с гиалуроновой кислотой 0,8% в соотношении 70:30.



Рисунок 18 - Вязкость полимерных композиций и их смесей (данные приведены при скорости 20с^{-1} об/мин)

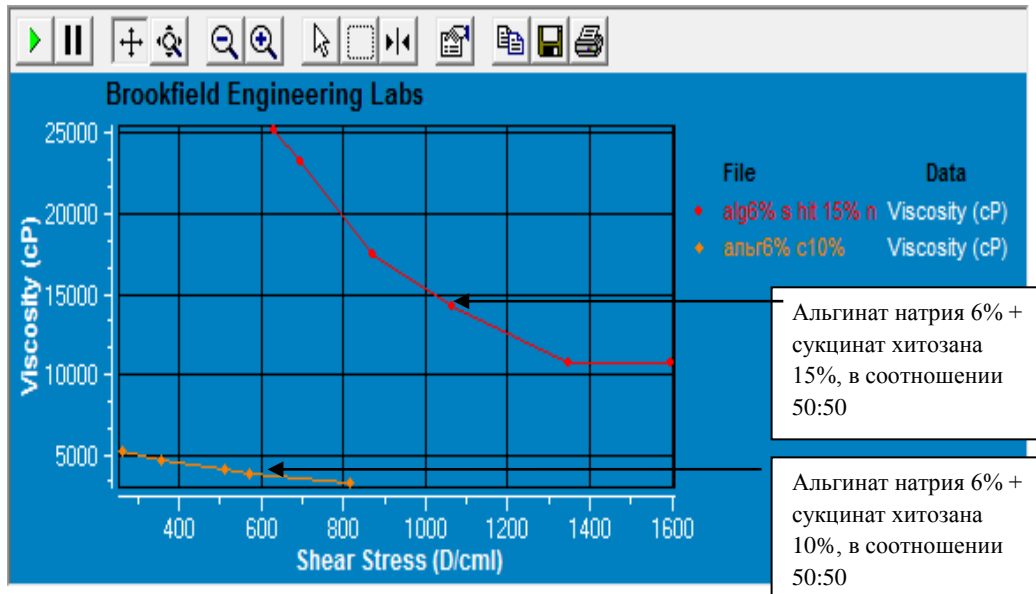


Рисунок 19 - Зависимость вязкости смесей полимерных композиций, альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана в соотношении 50:50, от напряжения сдвига (Па)

При введении в альгинат натрия натриевой соли сукцината хитозана до содержания в смеси 50% обнаруживается специфический загущающий эффект. Использование смеси А.н. 6% и н.с.С.Х. 15% в соотношении 50:50 улучшает устойчивость внутренней структуры композиций к сдвиговым деформациям, что важно с точки зрения пригодности таких композиций при их нанесении на текстильный материал методом текстильной печати через сетчатый шаблон (Рисунок 18;19).

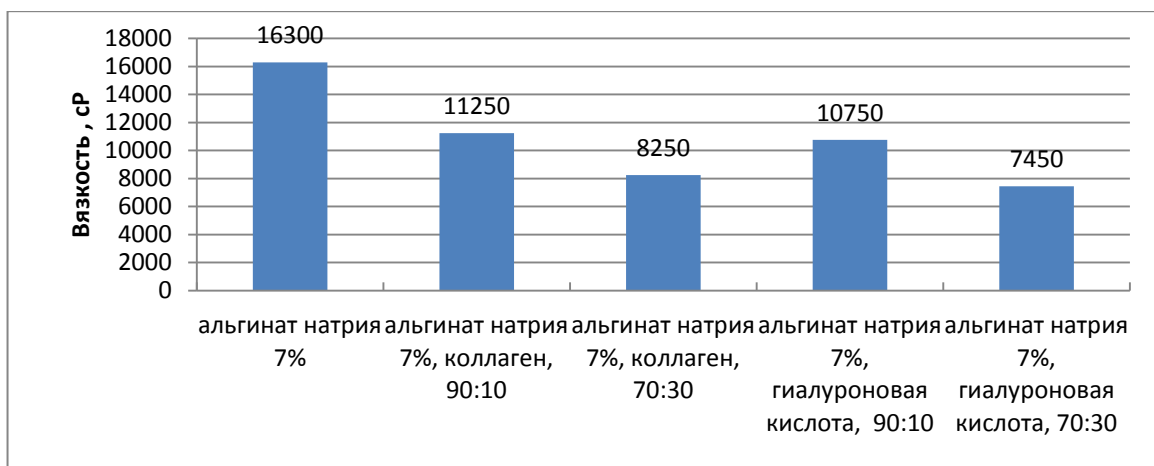


Рисунок 20 - Вязкость бикомпонентных полимерных композиций и их смесей (данные приведены при скорости 20c^{-1} об/мин)

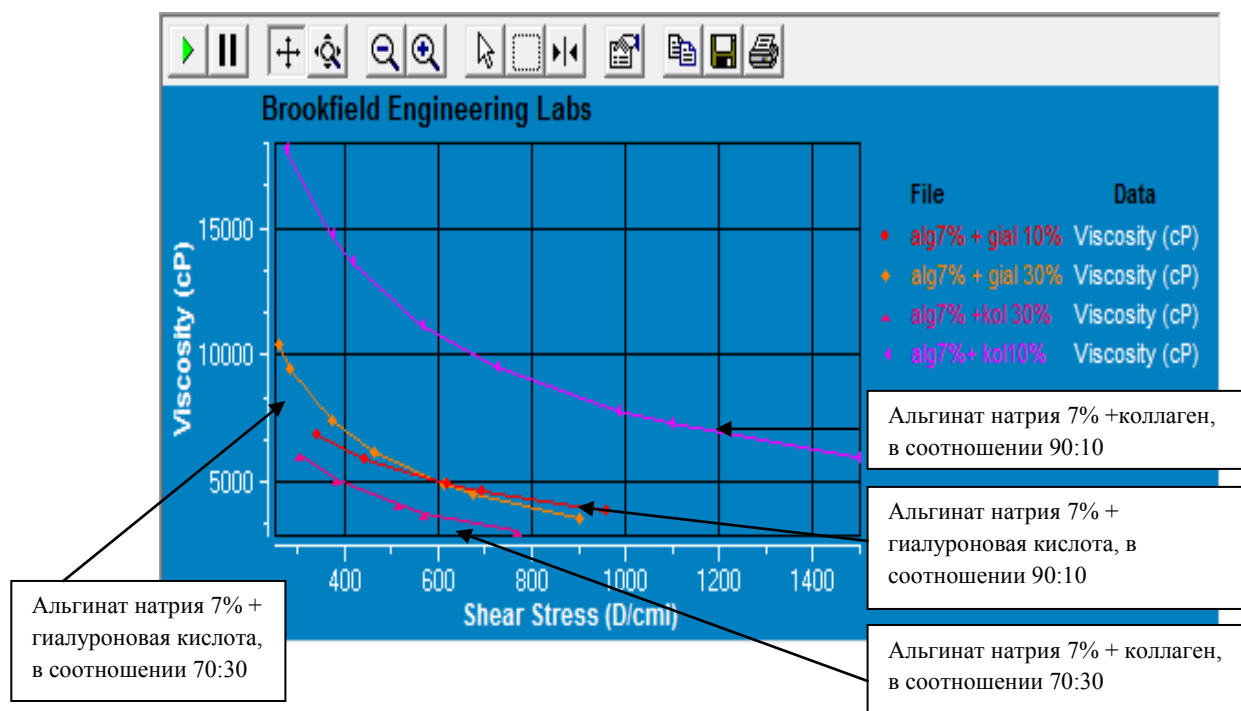


Рисунок 21 - Зависимость вязкости смесей полимерных композиций, альгината натрия и гиалуроновой кислоты, в соотношении 70: 30, 90:10 и альгината натрия и коллагена в соотношении 70: 30, 90:10 от напряжения сдвига (Па).

Введение в А.н. коллагена или гиалуроновой кислоты в различных соотношения уменьшает устойчивость внутренней структуры к сдвиговым деформациям. Рассматривая данные композиции с точки зрения пригодности для печати, их можно считать вполне пригодными, т.к. значения находятся в допустимых пределах от 350 до 1500 Па (Рисунок 20; 21).

Также одной из важных реологических характеристик для полимерных композиций является их тиксотропность, т.е. способность системы восстанавливать свою структуру после снятия нагрузки. Этот параметр важен при нанесении композиции через сетчатый шаблон с помощью ракля. Под действием напряжения, которое возникает при продавливании раклей, система может разрушаться, но при снятии нагрузки она должна восстанавливаться, т.е. должна обеспечивать четкий контур при печати.

Степень тиксотропности оценивалась как соотношение абсолютных величин вязкости, измеряемой при скорости 20c^{-1} об/мин. В таблице 12 представлены

значения индекса течения, вязкости, тиксотропности полимеров и бикомпонентных смесей.

В ходе проведения работы было установлено, что композиции на основе альгината натрия после снятия нагрузки способны восстанавливать свою структуру на 87%, а композиции на основе А.н. и н.с.С.Х. снятия нагрузки способны восстанавливать свою структуру практически на 72%. У всех исследованных систем наблюдается высокая степень восстановления внутренней структуры после снятия нагрузки, самая низкая составляет 62,7 % для композиций на основе сукцината хитозана. Бикомпонентные системы демонстрируют практически 100% тиксотропность. Эти данные (таблица 12) показывают высокую степень восстановления структуры, подтверждают пригодность композиции для их использование при печати.

Таблица 12 - Реологические свойства полимеров и композиции на их основе

полимерная композиция	Индекс течения, m	Вязкость, с Р (20с ⁻¹ об/мин).	Тиксотропность, Т%
1	2	3	4
альгинат натрия 6%	0,71	8600,00	87,2
натриевая соль сукцината хитозана 15%	0,82	30600,00	62,7
альгинат натрия 6% натриевая соль сукцината хитозана 15%, 50:50	0,72	12600,00	72,7
альгинат натрия 7%	0,64	16300,00	82,4
альгинат натрия 7% коллаген 0,8%, 90:10	0,63	11250,00	96,7
альгинат натрия 7% коллаген 0,8%, 70:30	0,61	8250,00	99,7
альгинат натрия 7% гиалуроновая кислота 0,8%, 90:10	0,61	10750,00	99,6
альгинат натрия 7% гиалуроновая кислота 0,8%, 70:30	0,62	7450,00	99,6

Уровни вязкости композиций на основе коллагена и гиалуроновой кислоты (Рисунок 20) на порядок ниже альгинатных. При минимальной нагрузке происходит резкая потеря вязкости, что приводит также к достижению уровня минимальной вязкости. Это не достаточно для реализации печатно - технических свойств. Такие системы не могут рассматриваться как пригодные для печати, несмотря на то, что сами растворы коллагена обладают стабильностью во времени и хорошей тиксотропностью (72-100%) [92,108], исходя из 3-х дней хранения.

Нами была предпринята попытка разработать технологию получения загусток, содержащих коллаген и гиалуроновую кислоту. Для этого было предложено сначала готовить как маточную композицию - альгинатную загустку (7%), а затем при перемешивании вводить в нее коллаген или гиалуроновую кислоту. Ведение коллагена и гиалуроновой кислоты в альгинатный раствор до определенных концентраций (10-30%) не приводит к потере устойчивости системы.

Исходя из полученных результатов эксперимента, для создания композиции, наиболее пригодной для нанесения на текстильную «подложку» методом печати, целесообразно увеличить вязкость базового загущающего раствора полимера (альгината натрия) до 7%.

Полученные данные показывают, что композиции из всех рассмотренных нами полимеров при определенных условиях приготовления по реологическим характеристикам могут использоваться в качестве загусток для технологии плоскошаблонной печати.

Также наши опыты показали, что все исследованные системы стабильны при хранении в течении 3 суток. Этот факт очень важен при организации технологического процесса (Рисунок 22).

Из графика (Рисунок 22) видно, что у композиции на основе альгината натрия в течение трех суток вязкость не изменяется, к третьим суткам хранения остается стабильной. У бикомпонентной композиции А.н. – н.с.С.Х. (50:50) повышения или снижения показателей вязкости не наблюдается, они также стабильны во всем изучаемом интервале времени.

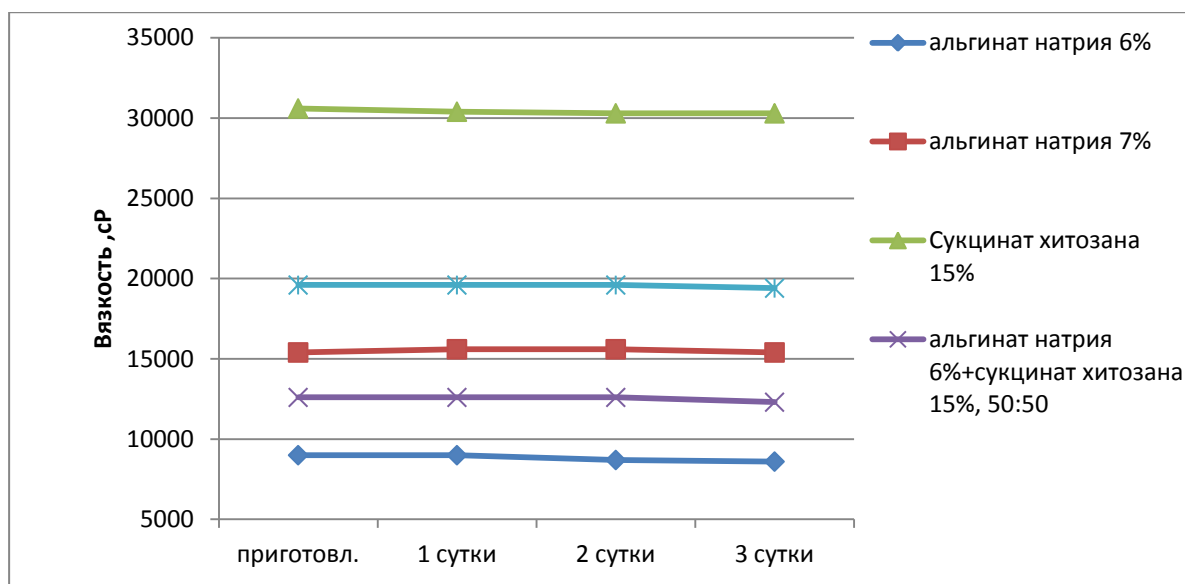


Рисунок 22 – Влияние времени хранения полимерных загусток на их вязкость (измерение производили при скорости 20с^{-1} об/мин)

Таким образом, на основании полученных результатов можно утверждать, что изученные системы относятся к аномально-вязким, а их свойства зависят от соотношения компонентов в смеси.

В ходе проведения эксперимента было установлено, что при разработке и выпуске продукции (салфеток на текстильной основе) наиболее удовлетворяющими характеристиками для плоскошаблонной печати обладают следующие композиции:

- альгинат натрия 7%;
- смесь альгината натрия 6% с натриевой солью сукцината хитозана 15% в соотношении 50:50;
- смесь альгината натрия 7% с коллагеном 0,8% в соотношении 70:30;
- смесь альгината натрия 7% с гиалуроновой кислотой 0,8% в соотношении 70:30.

3.3.1 Влияние введения ЛП на реологические свойства полимерных композиций.

В предыдущем разделе рассматривались реологические свойства загусток, содержащих только полимеры в различных концентрациях.

Однако введение ЛП в полимерные композиции может изменять вязкость системы, как увеличивая, так и уменьшая ее за счет различных факторов: зарядов полимеров и лекарственных препаратов, взаимодействия ЛП и полимеров и.т.д.[83]. Известно, что лекарственные препараты могут быть хорошо растворимые в воде, плохо растворимые и нерастворимые [77,110]. В случае водорастворимых ЛП может проходить взаимодействие в системе полимер - ЛП как за счет химических связей, что недопустимо, т.к. возможно изменение подлинности ЛП, так и в результате физических взаимодействий. Нерастворимые ЛП, если нет их взаимодействия с полимером, играют роль наполнителей, которые могут влиять на подвижность полимерной цепи. Вблизи частиц ЛП образуется слой с различной плотностью упаковки макромолекул полимера; с увеличением концентрации ЛП плотность упаковки макромолекул уменьшается, роль поверхностных слоев увеличивается [94]. Таким образом, природа и концентрация ЛП могут существенно влиять на вязкость полимерных композиций [92].

Необходимо отметить, что если выбор технологии получения разрабатываемого материала, текстильного носителя-основы материала, полимера-загустителя - работа технолога, то определение необходимых для лечения ЛП их концентрации - всегда прерогатива врачей.

В данной работе врачами были рекомендованы следующие ЛП в указанных лечебных концентрациях (структурные формулы, свойства, описание ЛП, методики приготовления полимерных композиций с ЛП приведены в методическом разделе).

- лидокаин 2%;
- мексидол 0,9%;
- гидрокортизон 0,4%.

Из анализа данных, представленных на Рисунках 23,24,25, видно, что введение лекарственных препаратов в полимерные композиции оказывает влияние как на показатель вязкости, так и на степень структурированности систем. (Таблица 13).

Таблица 13 - Показатель индекса течения и вязкости полимерных композиций с лекарственными препаратами

№ п/п	полимерная композиция	Индекс течения, m	Вязкость, сР (20с ⁻¹ об/мин)	Тиксотропность, Т, %
1	2	3	4	5
1	альгинат натрия 7%	0,82	16300,0	82,0
2	альгинат натрия 7% +лидокаин	0,66	15100,0	99,6
3	альгинат натрия 7% +мексидол	0,64	15400,0	99,6
4	альгинат натрия 7% +гидрокортизон	0,52	16500	89,4
5	альгинат натрия 6% натриевая соль сукцината хитозана 15%, 50:50	0,72	12600	72,7
6	альгинат натрия 6% натриевая соль сукцината хитозана 15%, 50:50+лидокаин	0,60	13350	85,0
7	альгинат натрия 6% натриевая соль сукцината хитозана 15%, 50:50+мексидол	-	41600	-
8	альгинат натрия 6% натриевая соль сукцината хитозана 15%,50:50 + гидрокортизон	0,62	18600	83,1
9	альгинат натрия 7% коллаген 0,8% 70:30	0,60	8250	99,6
10	альгинат натрия 7% коллаген 0,8% 70:30+лидокаин	0,61	7550	99,5
11	альгинат натрия 7% коллаген 0,8% 70:30+мексидол	0,62	8050	99,5
12	альгинат натрия 7% коллаген 0,8% 70:30+гидрокортизон	0,62	8700	98,7
13	альгинат натрия 7% гиалуроновая кислота 0,8% 70:30	0,63	74500	99,5

1	2	3	4	5
14	альгинат натрия 7% гиалуроновая кислота 0,8% 70:30 +лидокаин	0,63	7100	99,6
15	альгинат натрия 7% гиалуроновая кислота 0,8% 70:30 +мексидол	0,62	7250	99,5
16	альгинат натрия 7% гиалуроновая кислота 0,8% 70:30 +гидрокортизон	0,62	7600	98,6

Данные проведенного эксперимента говорят о необходимости очень тщательного анализа состояния полимерной загущающей системы при введении ЛП. Очевидно, что предполагая вводить новый ЛП, следует изучать возможность изменения вязкостных свойств композиции, т.к. последние могут существенно влиять на массоперенос ЛП из текстильной салфетки во внешнюю среду, создавая на границе раздела фаз (полимерная композиция - кожа) градиент концентрации ЛП, обеспечивающий нужную эффективность лечения.

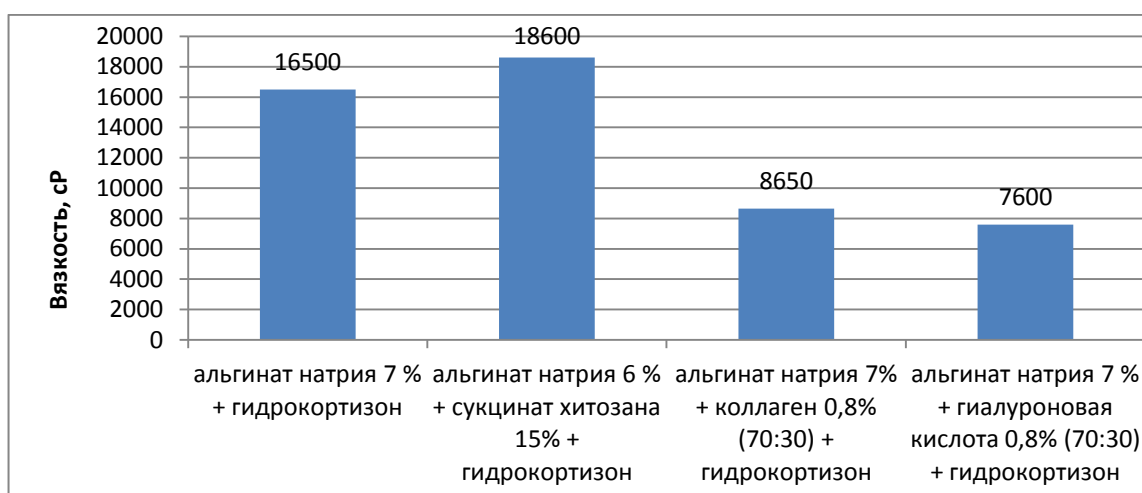


Рисунок 23 - Вязкостные характеристики полимерных композиций содержащих гидрокортизон (0,16%) (данные приведены при скорости 20c^{-1} об/мин)

Введение гидрокортизона в полимерные композиции (Рисунок 23) ведет к незначительному повышению вязкости системы. Гидрокортизон является плохо растворимым ЛП [77] и при введении в композиции играет роль

наполнителя. При введении наполнителей вязкость зависит от размера и формы частиц [106]. Введение в полимерную композицию малого объема гидрокортизона 0,16 %, ведет к незначительному повышению вязкости композиций, что не будет влиять на печатные характеристики используемых композиций.

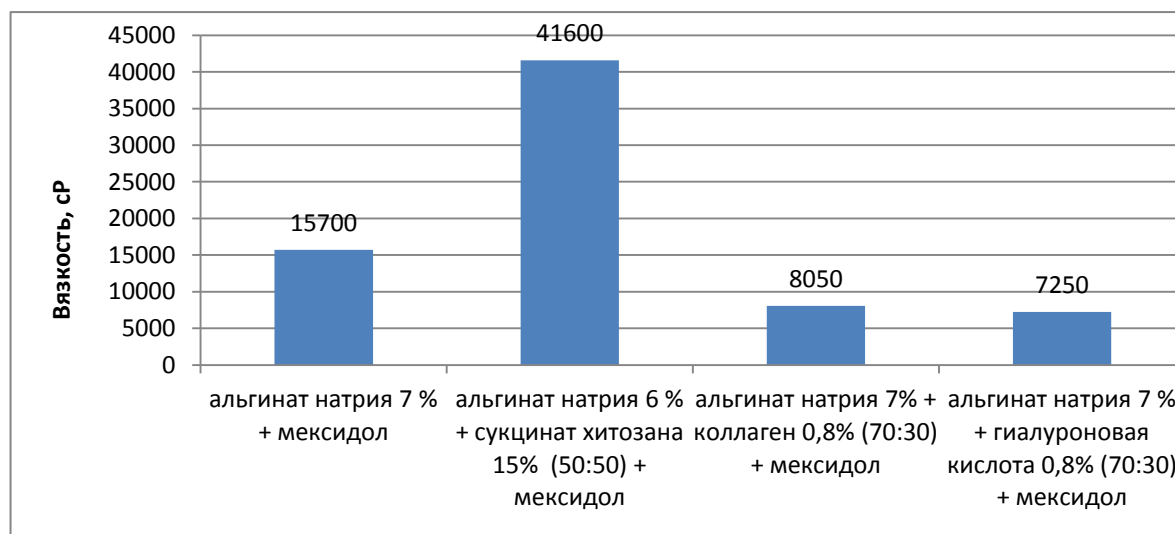


Рисунок 24 - Вязкостные характеристики полимерных композиций, содержащих мексидол (0,8%), (данные приведены при скорости 20с^{-1} об/мин)

Введение в композиции (Рисунок 24) А.н. и смеси полимеров (А.н. - коллаген, А.н. –гиалуроновая кислота) мексидола ведет к незначительному изменению вязкости системы по отношению к полимерным композициям, не содержащим ЛП. Вместе с тем, введение в полимерную композицию (А.н.- н.с.С.Х.) мексидола ведет к резкому увеличению вязкости системы, тогда как в альгинатной композиции этого не наблюдалось. Полученная композиция с мексидолом обладает высокой вязкостью, что может привести к образованию непропечатанных участков за счет забивания сетки шаблона. Это обстоятельство требует доработки технологии получения композиции с ЛП, и, по-видимому, будет приводить к снижению исходной концентрации А.н., чтобы обеспечить необходимые печатно-технические характеристики.

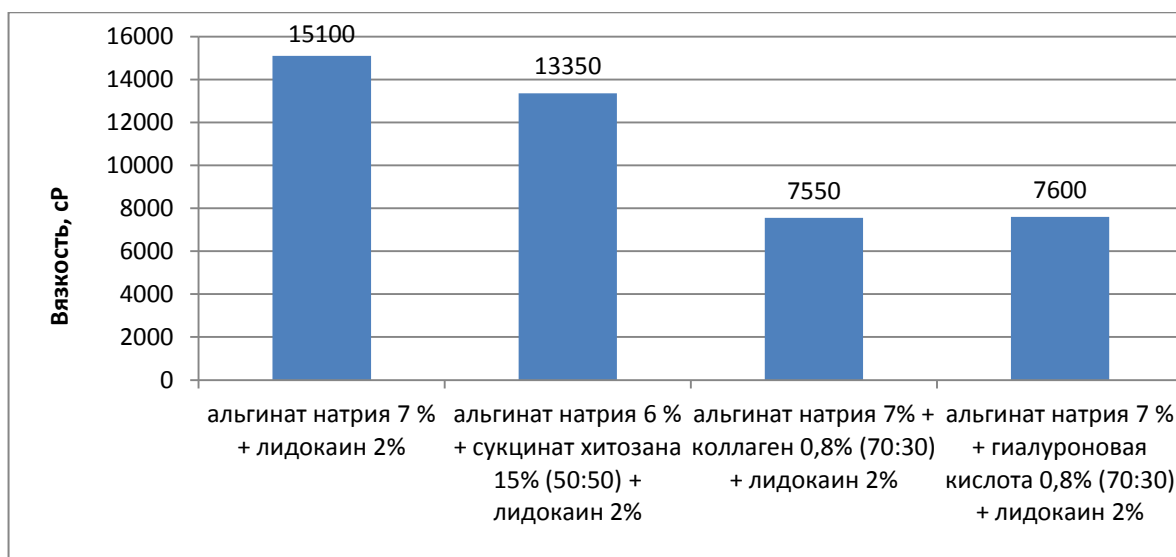


Рисунок 25 - Вязкостные характеристики полимерных композиций содержащих лидокаин (2 %), (данные приведены при скорости 20с^{-1} об/мин)

Введение лидокаина в альгинатную и бicomпонентные композиции А.н. н.с.С.Х. -, А.н. - коллагена, А.н. - гиалуроновой кислоты не ведет к резкому изменению вязкости системы (Рисунок 25). Лидокаин является легко растворимым ЛП [77] и незначительное падение вязкости не окажет влияние на печатно-технические характеристики композиции. Данные системы обладают тиксотропными свойствами, они самопроизвольно восстанавливаются после механического разрушения при печати, т.е. способны фактически полностью восстановить свою внутреннюю структуру после снятия нагрузки (Таблица 13).

Таким образом, результаты экспериментов, которые описываются в гл.3.1; 3.2, позволяют нам сделать выбор текстильного материала - основы салфетки, обосновать выбор полимеров - загустителей, которые (вместе с ЛП и БАВ) предполагается по технологии текстильной печати наносить на текстильную основу, и оценить влияние некоторых (рекомендованных врачами) ЛП на реологические характеристики композиции. Подводя итог этой части работы, еще раз сформулируем, что на основании проведенных исследований для дальнейшей работы нами выбраны следующие ТМ:

- полотно холстопрощивное нетканое (вискозное волокно 60%, хлопковое волокно 40% для использования при физиотерапевтических процедурах в ревматологии, дерматологии, оториноларингологии, косметологии);
- полотно льно-вискозное (льняное волокно 50%, вискозное волокно 50%, для применения при физиотерапевтических процедурах в ревматологии, дерматологии),
- полотно нетканое вискозо-полиэфирное (вискозное волокно 70%, полиэфирное волокно 30%, для использования в виде турунды в оториноларингологии),

Состав композиции, наносимой на эти полотна по технологии текстильной печати:

- полимер загуститель – А.н. 7% и смеси полимеров:
 - А.н. 6% + н.с.С.Х. 15% в соотношении 50:50,
 - А.н. 7%+гиалуроновая кислота 0,8% в соотношении 70:30.

ЛП - лидокаин, мексидол, гидрокортизон.

Проведенные эксперименты также позволили разработать технологический регламент получения лечебных материалов на текстильной основе, предполагаемых для использования в физиотерапии, по технологии ТП. По данному технологическому регламенту была выпущена опытная партия образцов изделий и проведено в ФГБУ Всероссийского научно-исследовательского института медицинской техники Росздравнадзора их токсикологическое изучение. Положительные результаты токсикологического изучения позволили начать следующий этап исследований, а именно оценку поведения создаваемых материалов на стадии физиотерапевтического лечения (в модельных экспериментах и на пациентах-добровольцах), разработку вариантов изготовления готовых изделий, из полученных материалов, после чего подойти к разработке (вместе с врачами) методик лечения и оценки эффективности физиотерапевтического лечения разработанными материалами.

Таким образом, дальнейшие исследования нацелены на изучение поведения получаемых лечебных текстильных изделий (салфеток, масок, рукавиц, бахил) при проведении различных вариантов физиотерапии, оценку их пригодности для

этого метода лечения, рассмотрение эффективности их использования и разработку (вместе с врачами) методик их применения.

3.4 Влияние электрического поля на состояние водного раствора альгината натрия.

Задачей данного этапа работы являлось изучение специфики использования текстильных материалов (салфеток), напечатанных водным раствором (6%) А.н. (гелем) с лекарственным препаратом, в качестве «депо» материала, в который имрегнированы лекарственные препараты при лечебном электрофорезе. Салфетки хранятся в высушенном состоянии, перед осуществлением процедуры электрофореза их смачивают в воде, при этом полисахарид переходит в состояние геля.

Следует отметить, что с точки зрения физико - химии полимеров гелями принято называть нетекучие сетчатые полимерные системы, содержащие растворитель [95], но т.к. мы разрабатываем материалы для применения в медицине, то использование термина «гель» для густых, но текучих растворов полимеров, в т.ч. полисахаридов, является принятым в специальной медицинской литературе и традиционным в косметологии и фармакологии [15].

В нашем же случае при повторном смачивании салфетки с композицией образуется водно-альгинатный слой, в котором макромолекулы способны перемещаться относительно друг друга, т.е. можно утверждать, что образуется раствор альгината с достаточно высокой концентрацией (концентрация зависит от количества удерживаемой воды).

Особенностью растворов альгината натрия в качестве полимера-загустителя для ЛП при электрофорезе является их полиэлектролитная природа, в силу чего полимер-загуститель нельзя считать индифферентным по отношению к действию электрического тока. В связи с этим на данном этапе исследований необходимо было изучить влияния электрического поля на состояние растворов полимера-загустителя альгината натрия.

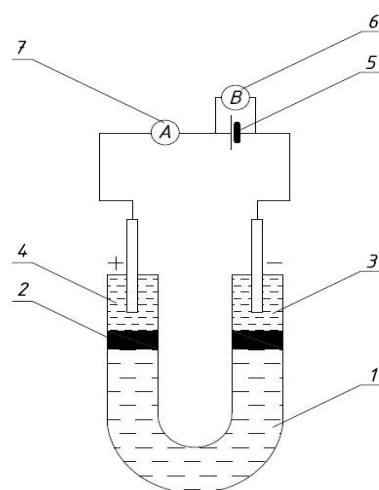


Рисунок 26 – Схема установки для исследования электрофореза (влияние электрического тока на состояние альгинатного раствора).

- 1- U-образная стеклянная трубка с гидрогелем А.н.;
- 2- полупроницаемая мембрана;
- 3 - катодное пространство;
- 4 -анодное пространство;
- 5 - источник тока;
- 6 – вольтметр;
- 7 - амперметр.

А.н. в водных растворах является полианионом за счет диссоциации карбоксильных групп, что обуславливает способность его макромолекул перемещаться в электрическом поле в сторону анода. На Рисунке 26 изображена используемая нами установка для исследования влияния электрического тока на состояние геля альгината натрия*.

* Благодарим руководство и сотрудников ИХР им. Г.А. Крестова РАН (г. Иваново) за предоставленную возможность использовать установку для изучения электрофореза и лично д.х.н. И.М. Липатову за большую помощь в проведении экспериментов и осмыслении результатов.

Если в электрофоретической камере между слоем раствора А.н., находящегося в стеклянной трубке Рисунок 26 и анодным пространством помещена полупроницаемая мембрана, пропускающая низкомолекулярные вещества, но сдерживающая перемещение полимера (модель барьерной функции кожи человека), то в гидрогеле (А.н.) под действием тока начинается перераспределение концентрации полимера по его объему (в слое, прилежащем к мембране, концентрация увеличивается). При достижении определенной концентрации наступает фазовое разделение, и на мембране образуется слой плотного гидрогеля. Слой гидрогеля А.н., образовавшийся на мембране, отличается от исходного «текучего геля» А.н. большей плотностью и формоустойчивостью.

Для доказательства этого явления в нашей работе был проведен специальный эксперимент. Через слой раствора альгината натрия с исходной концентрацией полимера 6% масс, пропускали электрический ток в течение 20 мин. (время проведения процедуры), после чего отделяли мембрану вместе с образовавшимся на ней слоем нетекучего гидрогеля альгината натрия, в котором определяли концентрацию (С) полимера весовым методом по формуле:

$$C_{\text{альг.н.}} = m_2 / m_1 \cdot 100\% \quad (19)$$

где, m_1 - масса сырого, m_2 – масса сухого слоя геля образовавшегося на мембране до и после высушивания до постоянного веса.

На Рисунке 27 представлены зависимости содержания А.н. в принимающей водной среде в анодном пространстве (кривая 1) и в гидрогелевом слое, образовавшемся на мембране (кривая 2), от величины разности потенциалов на электродах (U,в). Кривая 1 (Рисунок 27) демонстрирует отсутствие корреляции между напряжением и выходом А.н. в анодное пространство.

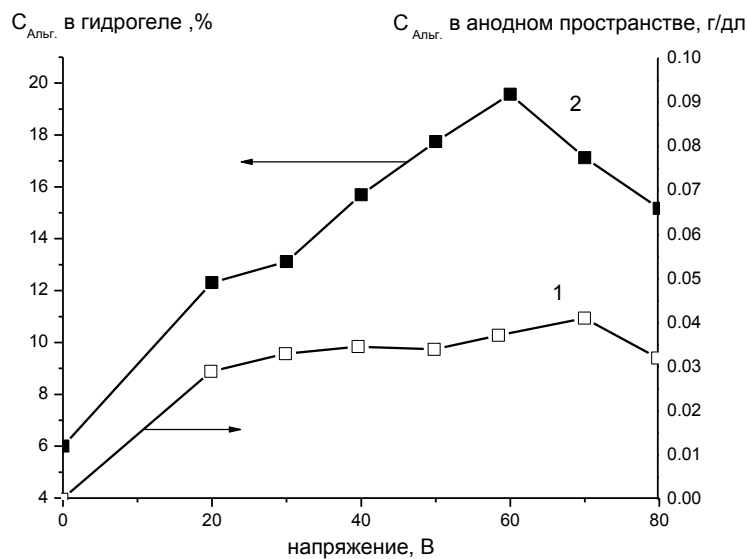


Рисунок 27 - Влияние разности потенциалов на электродах на концентрацию А.н. в анодном пространстве (1) и в гидрогелевом слое, образовавшемся на мембране (2).

При слабых напряжениях [3] электрический ток способствует проникновению альгината натрия через мембрану, о чем можно судить по увеличению $S_{\text{альг.н.}}$ в принимающей среде (в анодном пространстве). При больших значениях напряжения массоперенос А.н. не увеличивается. Объяснение наблюдаемому эффекту можно получить при анализе характера кривой 2 на Рисунке 27. Зависимость, представленная кривой 2, демонстрирует значительное увеличение плотности упаковки макромолекул А.н. в примембранном слое по сравнению с исходным текучим гелем. Средняя концентрация полимера в этом плотном слое достигает 19% масс., что более чем в 3 раза превышает исходную концентрацию. Такой плотный слой гидрогеля, по-видимому, создает серьезное препятствие для электрофоретического перемещения макромолекул А.н., поэтому их массоперенос в принимающую водную среду не увеличивается с ростом напряжения.

Еще одной особенностью растворов А.н. является присутствие ионов Na^+ , перемещающихся в электрическом поле в сторону катода. В соответствии с

теорией электролиза солей [111] в водном растворе на катоде ионы Na^+ разряжаться не будут, а из воды будут образовываться водород и гидроксид-ионы, за счет чего будет повышаться значение рН раствора в соответствии с реакцией на катоде.

В связи с этим на установке (Рисунок 26) был проведен специальный эксперимент, доказывающий изменение рН в анодном и катодном пространстве при пропускании электрического тока при напряжении 30В и силе тока 5мА через слой альгината натрия с исходным значением рН 5,6. Как видим из данных (Рисунок 28), по мере пропускания тока значение рН в катодном пространстве увеличивается (реакция становится слабощелочной), а в анодном пространстве – снижается (реакция становится слабокислой).

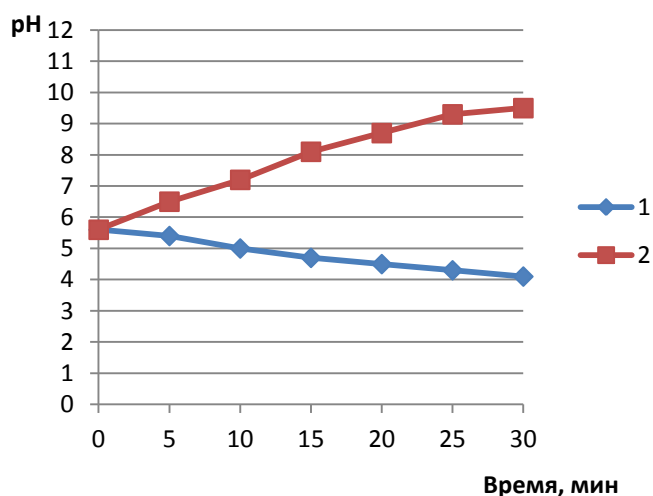


Рисунок 28 - Изменение рН среды в анодном (1) и катодном (2) пространстве при пропускании тока через слой раствора А.н..

Установление факта изменения рН среды вблизи электродов является важным в практическом отношении при использовании для электрофореза слабодиссоциирующих веществ. Электрофоретическая подвижность таких соединений определяется степенью диссоциации, которая, в свою очередь, зависит от рН среды.

Чтобы проследить, как установленные изменения состояния раствора альгината натрия влияют на электрофоретическую подвижность органических веществ, был измерен массоперенос в анодное и катодное пространство при различных напряжениях на электродах двух органических веществ, отличающихся по своей анионной активности. В качестве модельного вещества с высокой анионной активностью использовали анион-активный краситель активный ярко-красный 5СХ (относится к группе дихлортриазиновых красителей) (Рисунок 29). Растворимость в воде и анионная активность красителя обусловлена присутствием сульфогрупп в Na-солевой форме (полностью диссоциирует на ионы в воде) [112].

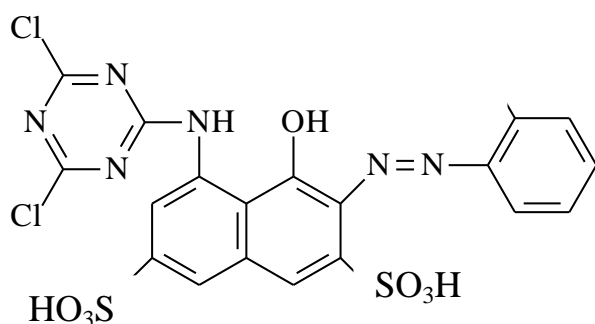


Рисунок - 29 Формула красителя активного ярко-красного 5СХ [112].

В качестве вещества со слабой анионной активностью использовали салициловую кислоту (низкая степень диссоциации). Салициловая кислота (Рисунок 30) представляет собой слабую карбоновую кислоту ($pK=3,05$), имеющую формулу:

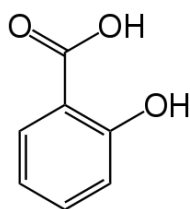


Рисунок 30 - Формула салициловой кислоты [113].

В воде салициловая кислота частично диссоциирует, при этом устанавливается равновесие:



На Рисунке 31 приведены данные по массопереносу этих веществ из геля А.н. в анодное пространство в зависимости от величины разности потенциалов на электродах. Массоперенос веществ рассчитывали как отношение количества вещества, перешедшего в принимающую среду, к исходному его количеству в гидрогеле по формуле:

$$M = 100 \cdot C_{\text{ср}} \cdot V_{\text{ср}} / C_{\text{исх}} \cdot V_{\text{гг}}, \quad (\%) \quad (21)$$

где $C_{\text{ср}}$ и $C_{\text{исх}}$ – концентрации вещества в принимающей среде и в исходном гидрогеле, соответственно; $V_{\text{ср}}$ и $V_{\text{гг}}$ – объемы принимающей среды и гидрогеля, соответственно.

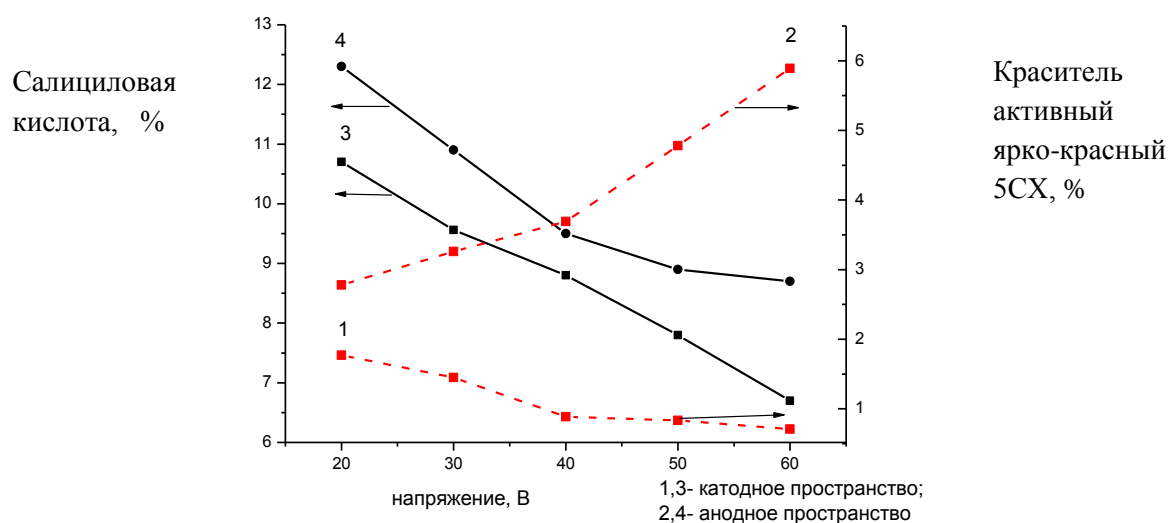


Рисунок 31 - Влияние разности потенциалов на электродах на массоперенос анионного красителя с исходной концентрацией 0,2% (кривые 1,2) и салициловой кислоты с исходной концентрацией 0,2% (кривые 3,4) в катодном и анодном пространстве

Поскольку оба соединения проявляют анионную активность, то их массоперенос в катодное пространство (около одноименно заряженного электрода) уменьшается с увеличением напряжения (Рисунок 31, кривые 1,3).

Как следует из Рисунка 31, массоперенос анионактивного красителя в анодном пространстве увеличивается с увеличением напряжения на электродах. Для салициловой кислоты, напротив, мы видим снижение массопереноса с увеличением напряжения.

Как было показано выше, за счет присутствия альгината натрия в анодном пространстве по мере пропускания тока значение рН снижается, что вызывает смещение равновесия (20) влево. Иными словами, при «подкислении» в анодном пространстве кислота теряет свою «анионную активность», поэтому снижается ее перемещение (массоперенос) в сторону анода.

Таким образом было установлено, что при пропускании электрического тока через слой геля альгината натрия на мембране со стороны анода образуется плотный гидрогелевый слой с содержанием полимера, более чем в 3 раза превышающим его изначальную концентрацию. Критическим напряжением для образования плотного слоя является 30В. Кроме того установлено, что присутствие альгината натрия при пропускании электрического тока обуславливает изменение величины рН в анодном и катодном пространстве по сравнению с водой. Согласно применяемым в физиотерапии методикам, реально используемое напряжение достигает значений 20-30В, однако полученные данные следует учитывать при выборе электрофоретируемых препаратов и режимов электрофореза.

В задачу этой части исследования также входила оценка влияния А.н., нанесенного на материал различными способами, на массоперенос электрофоретируемых препаратов. Для этого были применены образцы текстильных материалов, используемых в нашей работе (полотно нетканое хлопко-вискозное), содержащих и не содержащих полимерную композицию.

Для проведения эксперимента были изготовлены следующие образцы:

1. ТМ (хлопко-вискозный) пропитывался в водном растворе с красителем анионактивным активным ярко-красным 5СХ с концентрацией 0,2% и в полимерной композиции (альгинат натрия 6%), содержащей анионактивный краситель активный ярко-красный 5СХ в концентрации 0,2%;

2. ТМ (хлопко-вискозный) пропитывался в водном растворе лидокаина 2% и в полимерной композиции (альгинат натрия 6%), содержащей лидокаин в концентрации 2%;

3. ТМ (хлопко-вискозный) пропитывался в водном растворе гидрокортизона ацетата 0,16% и в полимерной композиции (альгинат натрия 6%) содержащей гидрокортизона ацетат в концентрации 0,16%.

Объем* и масса образцов, пропитанных в водных растворах веществ (ЛП) и в полимерных композициях, содержащих ЛП, была одинаковой.

Для исследования электрофоретической подвижности ЛП, нанесенных на текстильный материал из водного р-ра или инкорпорированных в альгинатную композицию, использовали специальную камеру с двумя плоскими электродами (Рисунок 32).

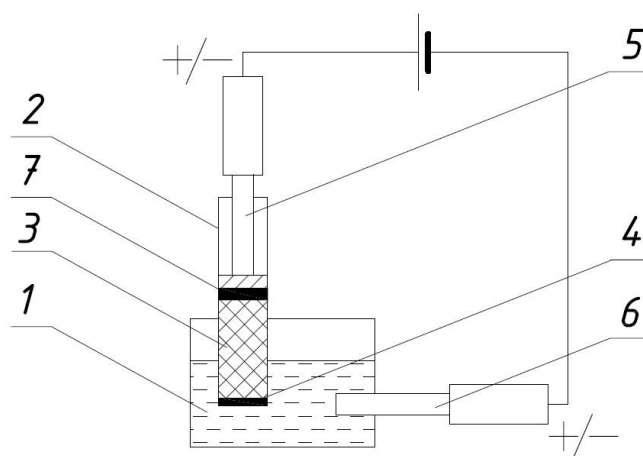


Рисунок 32 - Камера для исследования электрофоретической подвижности ЛП, инкорпорированных в текстильные материалы.

1 – принимающая среда

2 – стеклянная трубка

3 – текстильный материал с ЛП

4 – полупроницаемая мембрана

5 и 6 – электроды

7 – металлическая пластинка

*Объем стеклянной трубки - 2 (рис.32), для размещения образцов, составляет 1 см^3 .

С целью моделирования барьерной функции кожи человека текстильный материал, содержащий ЛП с наложенной металлической пластиной для лучшего контакта с электродом был отделен от объема принимающей ванны полупроницаемой мембраной [114,115,116,117]. Экспериментальным методом в качестве такой мембраны была выбрана целлофановая пленка, предварительно отмытая от пластификатора (глицерина) выдерживанием в горячей воде. Целлофановая пленка ограниченно пропускает водорастворимые полисахариды (низкомолекулярную фракцию) и имеет отрицательное значение дзета-потенциала [118,119]. К металлической пластине подводили электрод, заряженный в зависимости от полярности вводимого ЛП; в принимающую ванну вводили противоположно заряженный электрод.

Учитывая экспериментальные данные, приведенные в предыдущем разделе, во избежании избыточного уплотнения альгината в примембранном слое в эксперименте использовали напряжение 30В. После каждого 10 минутного интервала отключали ток и проводили замеры, по определению концентрации переносимых веществ спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-56 ЛОМО Спектр (Рисунки 33;34).

Для каждого препарата получали калибровочные графики. (Получение спектральных характеристик препаратов проводили по методике 2.2.22, методическая часть).

В нашей работе также представлялось интересным исследовать, электрофоретическую подвижность хорошо растворимых соединений (ЛП).

В качестве хорошо растворимого положительно заряженного органического соединения использовали солевую форму лекарственного препарата лидокаина (лидокаина гидрохлорид (формула см. методич. часть)).

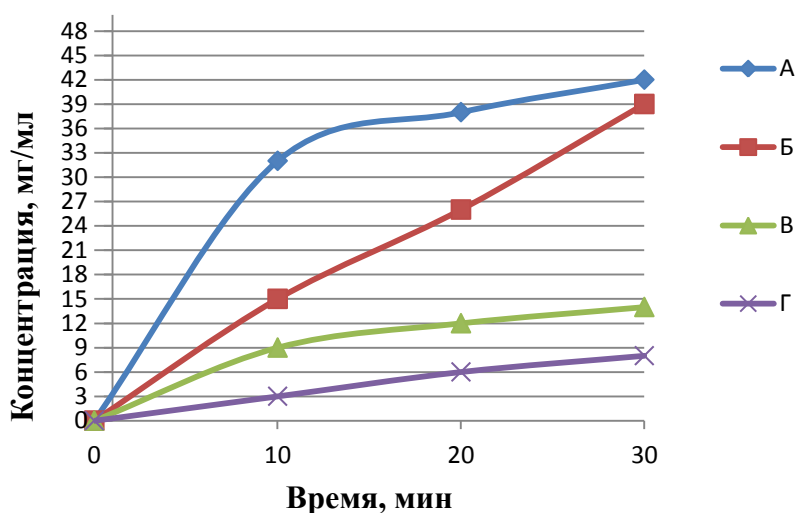
Для проведения эксперимента были изготовлены следующие образцы:

1. ТМ (полотно нетканое хлопко-вискозное) пропитывался в водном растворе красителя активного (анионактивного) ярко-красного 5СХ с концентрацией 0,2% и в полимерной композиции (альгинат натрия 6%) с красителем анионактивным активным ярко-красным 5СХ в концентрации 0,2%;

2. ТМ (полотно нетканое хлопко-вискозное) пропитывался в водном растворе лидокаина 2% и в полимерной композиции (альгинат натрия 6%) с лидокаином в концентрации 2%;

Объем принимающей среды 10 мл, напряжение 30В. Объем* и масса образцов, пропитанных в водных растворах веществ и в полимерных композициях (гелях), была одинаковой.

Кинетические кривые электрофоретического массопереноса веществ из текстильного материала (полотно нетканое хлопко-вискозное) и из текстильного материала, содержащего полимерную композицию, представлены на Рисунках 33 и 34.



А - образец ТМ, пропитанный в водном растворе лидокаина 2%, заряженного с анода (+),

Б - образец ТМ, пропитанного в полимерной композиции (А.н. 6%) с ЛП лидокаином (2%), заряженного с анода (+),

В – образец ТМ, пропитанный в водном растворе лидокаина 2%, заряженного с катода (-),

Г - образец ТМ, пропитанного в полимерной композиции (А.н. 6%) с ЛП лидокаином (2%), заряженного с катода (-).

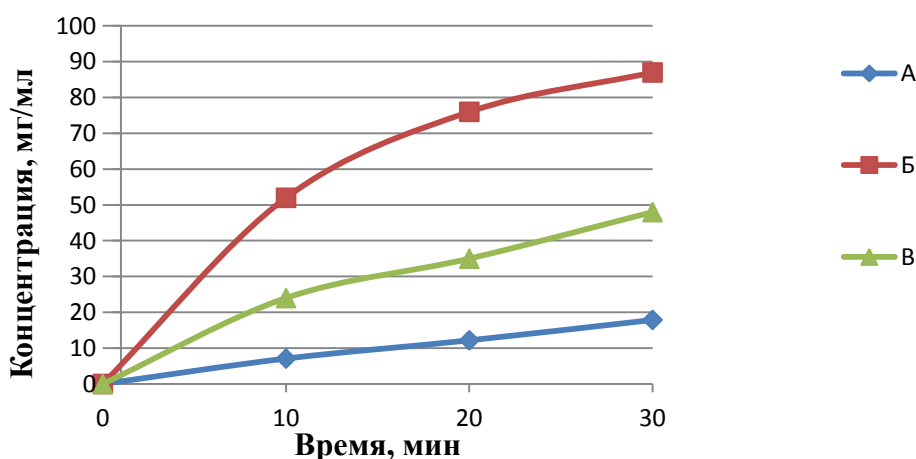
Рисунок 33 – Электрофоретический массоперенос лидокаина в принимающую среду (дистиллированную воду $M=const$, $t=25^{\circ}C$)

Для лидокаина (Рисунок 33), как и следовало ожидать, массоперенос в анодное пространство значительно превышает массоперенос в катодное. Однако следует отметить, что некоторое накопление препарата у одноименно

заряженного электрода тоже имеет место, что связано с действием градиента концентраций. В обоих случаях наблюдается более медленный массоперенос из гидрогелевого альгинатного слоя по сравнению с массопереносом из ТМ пропитанного в растворе красителя. Это связано со сдерживающим действием полимерной сетки гидрогеля, хотя в конце процесса (время 30 мин.) количество высвободившегося в принимающую среду препарата для обоих носителей почти выравнивается [120].

Для отрицательно заряженного анионного красителя (Рисунок 34) получен более выраженный замедляющий эффект. По-видимому, в данном случае это связано с (ситовой эффект) большим размером молекулы красителя.

Следует предположить, что при замене «модельного» красителя (его удобно отслеживать спектрофотометрически) на реальный ЛП тенденция сохранится.



А – электрофоретический массоперенос красителя из образца ТМ, пропитанного в полимерной композиции (альгинат натрия 6%) с введенным в нее красителем 0,2%.

Б - электрофоретический массоперенос красителя из образца ТМ, пропитанного в водном растворе красителя 0,2%.

В - образец ТМ, пропитанный в водном растворе красителя 0,2%, но не подвергавшийся воздействию тока.

Рисунок 34 - Электрофоретический массоперенос красителя активного (анионактивного) ярко-красного 5СХ в принимающую среду (дистиллированную воду, $M=\text{const}$, $t=25^{\circ}\text{C}$)

Еще раз отметим, что ограничением для использования лекарственного электрофореза является то, что активная часть лекарственного препарата должна нести электрический заряд, т.е. препарат должен быть электролитом и, соответственно, хорошо растворяться в воде. Однако из медицинской практики также известно [11], что при лекарственном электрофорезе применяют и труднорастворимые препараты, которые, однако, могут изменять свою растворимость при изменении рН среды. В настоящей работе была исследована возможность использования электрофореза для доставки мало- и труднорастворимых препаратов к очагу поражения из текстильных материалов с напечатанной полимерной композицией, в которую эти ЛП были введены. В качестве модели для электрофореза труднорастворимых препаратов использовали салициловую кислоту (формула приведена на стр.138) ($S_{25}=0,2\text{г}/100$) и стрептоцид (сульфаниламид, $S_{25}=0,57\text{ г}/100$) [168]. В скобках приведены значения растворимости этих препаратов в нейтральной водной среде, при температуре 25°C . Сульфаниламид имеет следующую структурную формулу:

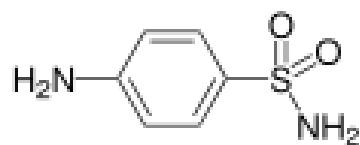


Рисунок 35 - Формула сульфаниламида (стрептоцид) [77]

Выше было показано, что пропускание электрического тока приводит к изменению значений рН в катодном и анодном пространстве (Рисунок 28). В связи с этим было проведено исследование влияние рН водной среды на величину равновесной растворимости использованных препаратов. Полученные зависимости представлены на Рисунках 36 и 37. Исследования проводились на установке для определения электрофоретической подвижности различных веществ (ЛП), схема приведена на Рисунке 32.

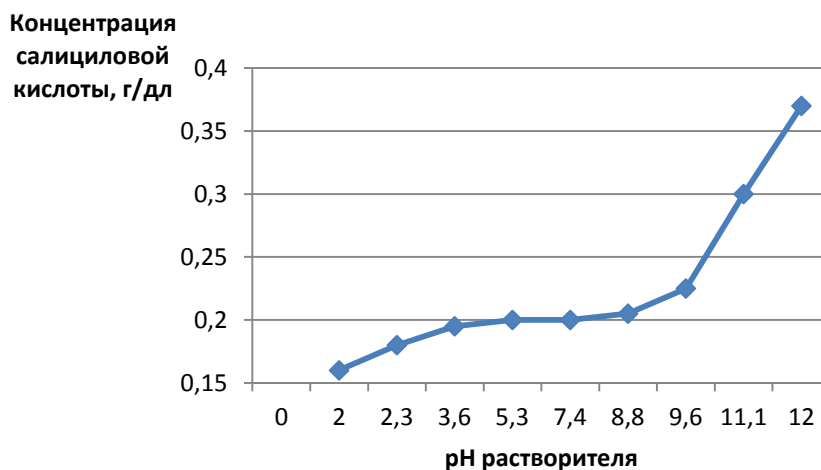


Рисунок 36 - Зависимость растворимости салициловой кислоты от pH водной среды (25°C).

Как видно из Рисунка 36, при увеличении pH растворимость салициловой кислоты резко возрастает за счет ее перехода в анионную форму согласно реакции:



Экспериментально установлено, что растворимость стрептоцида резко возрастает, по сравнению с растворимостью в нейтральной водной среде, как в кислой, так и в щелочной средах (Рисунок 37).

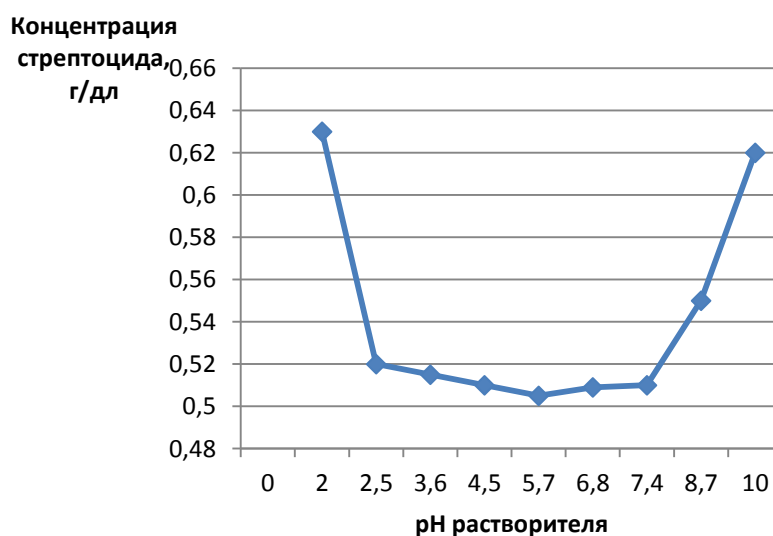


Рисунок 37- Зависимость растворимости стрептоцида от pH водной среды (25°C).

Нами был проведен еще один эксперимент для выявления влияния полимерной композиции на массоперенос мало- и труднорастворимых ЛП. Положительным в использовании для получения лечебных материалов по технологии печати является возможность введения в альгинатный гель труднорастворимого препарата, в количествах превышающих его растворимость. В этом случае меньшая часть введенного препарата будет присутствовать в растворенном виде, а другая часть - в виде распределенных в объеме геля недорастворенных частиц. Таким образом, геля А.н., как мы ранее неоднократно отмечали, выполняет роль «депо», т.к. обеспечивает возможность увеличения концентрации препарата в среде за счет дорастворения частиц в изменившихся условиях при пропускании тока. В текстильном материале, не содержащем полимерного слоя, такое депонирование с равномерным распределением частиц недорастворенного вещества осуществить невозможно. В связи с этим такой материал пропитывали насыщенным раствором препаратов после отделения осадка недорастворенного вещества.

Для проведения эксперимента были изготовлены следующие образцы:

1. ТМ (полотно нетканое хлопко-вискозное) пропитывали в водном насыщенном растворе салициловой кислоты ($C=0,2\%$) (в виде суспензии) и в полимерной композиции (А.н. 6%) с введенной салициловой кислотой (в виде суспензии) ($C= 0,2 \%$).
2. ТМ (полотно нетканое хлопко-вискозное) пропитывали в водном насыщенном растворе стрептоцида ($C=1,0\%$) в виде суспензии, и в полимерной композиции (А.н. 6%) с введенным стрептоцидом в виде суспензии, ($C= 1,0 \%$).

Кинетические кривые электрофоретического высвобождения данных веществ из текстильного материала и текстильного материала с полимерной композицией представлены на Рисунках 38 и 39.

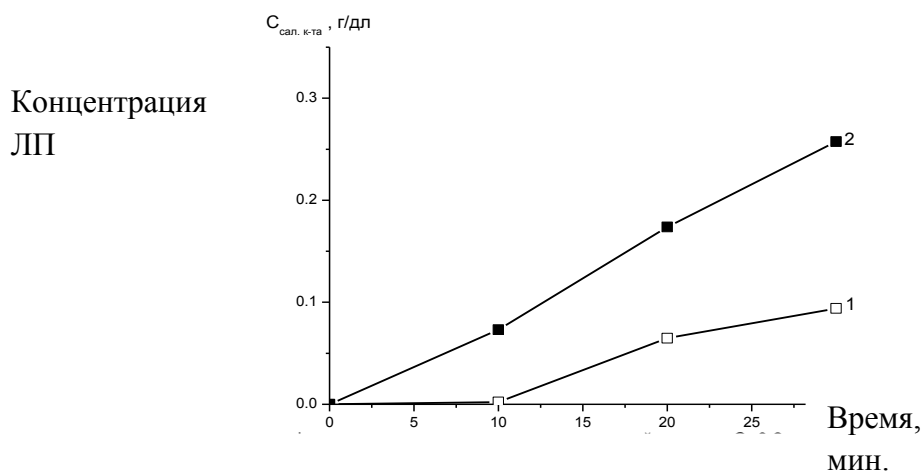


Рисунок 38 - Электрофоретический массоперенос салициловой кислоты в принимающую среду (дистиллированную воду). 1- из ТМ, пропитанного в водном растворе ЛП; 2- из ТМ, пропитанного полимерной композицией с ЛП.

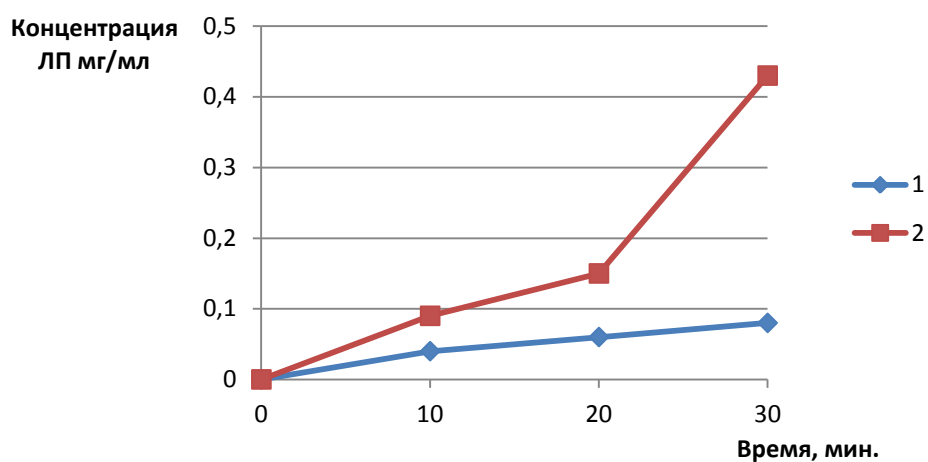


Рисунок 39 - Электрофоретический массоперенос стрептоцида в принимающую среду: 1- из ТМ, пропитанного в водном растворе ЛП; 2- из ТМ, пропитанного полимерной композицией с ЛП.

Как видно из представленных данных, использование полимерной композиции альгината натрия в качестве «депо» для ЛП, позволяет существенно увеличить электрофоретический массоперенос лекарственных препаратов.

В качестве примера труднорастворимого препарата, растворимость которого не увеличивается при изменении рН среды [121,162], нами выбран ЛП гидрокортизона ацетат (Рисунок 40). В данном случае роль альгината натрия в массопереносе этого ЛП иная, что доказывает проведенный нами эксперимент.

Образцы для испытаний готовили следующим образом:

ТМ (полотно нетканое хлопко-вискозное) пропитывался в водном растворе гидрокортизона ацетата 0,04 мг/мл (насыщенный раствор) и в полимерной композиции (альгинат натрия 6%) с гидрокортизоном в концентрации 0,04 мг/мл. (гомогенизированная суспензия) Структурная формула гидрокортизона ацетата имеет следующий вид:

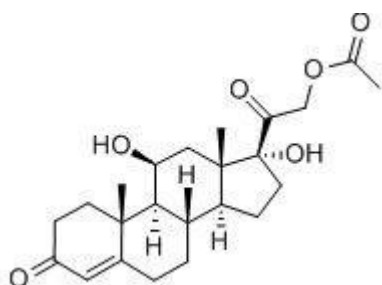


Рисунок 40 - Формула гидрокортизона ацетата [77].

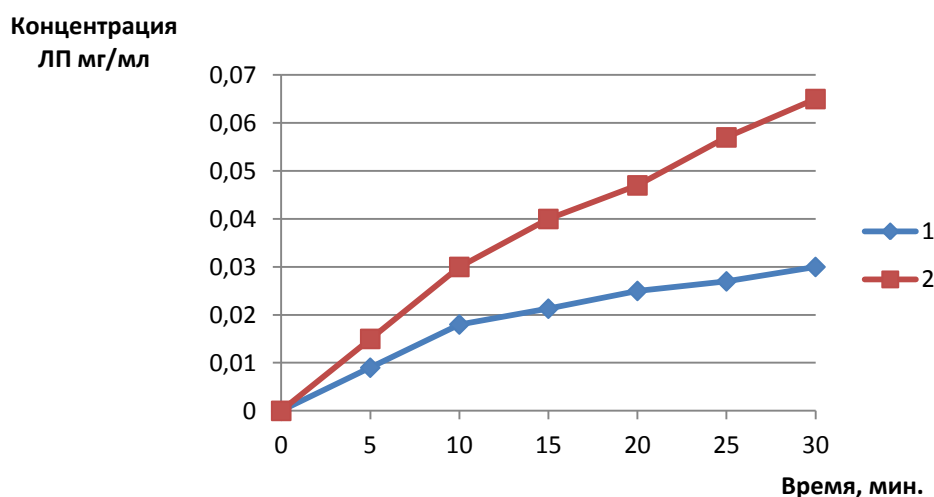


Рисунок 41 - Электрофоретический массоперенос гидрокортизона ацетата в принимающую среду: 1- из ТМ, пропитанного в водном растворе ЛП; 2- из ТМ, пропитанного в полимерной композиции с ЛП.

Кинетические кривые электрофоретического массопереноса гидрокортизона ацетата из ТМ и из ТМ с полимерной композицией представлены на Рисунке 41. Как видно из представленных зависимостей, использование альгинатной композиции позволяет увеличить электрофоретический массоперенос данного препарата. Можно предположить, что молекулы гидрокортизона, растворимость которого, согласно известным теоретическим представлениям увеличивается за счет действия электрического тока, «захватываются» макроцепями альгината, перемещающимися в направлении анода (+) [122].

Таким образом можно говорить о различном влиянии электрофореза на механизм массопереноса ЛП, зависящем от структуры и растворимости лекарств, но во всех случаях присутствие полимера-альгината натрия положительно влияет на этот процесс. Особенно заметно это влияние при электрофорезе малорастворимых ЛП, когда А.н. выполняет роль «депо», т.к. обеспечивает возможность увеличения концентрации препарата в среде за счет дорастворения частиц в изменившихся условиях при пропускании тока. Представленный эксперимент еще раз подтверждает целесообразность использования технологии ТП выбранной нами для введения ЛП в текстильный материал, и применения альгината натрия в качестве полимера-загустителя.

3.5 Влияние различных физиотерапевтических факторов на высвобождение ЛП из полимерной композиции.

Одной из целей применения в физиотерапии с использованием создаваемых салфеток с ЛП - увеличение полноты и скорости массопереноса ЛП к очагу поражения. Поэтому следующим этапом нашей работы было определение влияния особенностей различных видов воздействия (электрофорез, фонофорез, лазерофорез, магнитофорез) на массоперенос ЛП (лидокаин, мексидол, гидрокортизон) из салфеток с нанесенными по технологии ТП полимерными композициями, во внешнюю среду, в том числе трансдермально к очагу поражения в организме пациента.

Важно, чтобы с помощью физиотерапевтических процедур, в частности, электрофореза, при использовании салфеток удалось бы достигнуть более глубокого и более полного проникновения ЛП через кожу к очагу поражения. Для этого необходимо сравнить массоперенос ЛП во внешнюю среду из салфеток, изготовленных по технологии ТП, и салфеток из такого же ТМ, где ЛП нанесены из водного раствора, т.е. смоченных в растворе лекарственного препарата (по методике, которую сегодня применяют при физиотерапии в клиниках непосредственно перед процедурой при проведении лекарственного электрофореза) [11]. Для этого полотно нетканое хлопко-вискозное (гл.3.1, Таблица 3, №4) определенного размера было смочено в 2% растворе лидокаина (лидокаин относится к хорошо растворимым ЛП), а параллельно были изготовлены салфетки из полотна хлопко - вискозного (гл.3.1, Таблица 3, №4) с нанесенной по технологии текстильной печати полимерной композицией (А.н. 6%), содержащей лидокаин 2%. Далее салфетки с полимерной композицией с ЛП (смоченные предварительно дистиллированной водой) и салфетки, смоченные в 2% растворе лидокаина, накладывали на кожу добровольца и в течение одинакового времени проводили процедуру электрофореза (сила тока 5мА 20мин.). Определение концентрации ЛП на салфетках до и после проведения

процедуры осуществляли с помощью спектрофотометрического метода. Результаты эксперимента приведены в Таблицах 14,15.

О влиянии способа введения ЛП в текстильный материал можно следить по данным Таблицы 14.

Из Таблицы 14 видно, что начальная концентрация ЛП на салфетке, содержащей полимерную композицию, существенно превышает концентрацию ЛП, достигаемую в салфетке смоченной раствором с ЛП.

Таблица 14 - Массоперенос ЛП, из салфеток во внешнюю среду – кожу добровольца под действием электрофореза

физиотерапевтическое воздействие (электрофорез - сила тока 5мА 20 мин)	Концентрация ЛП на салфетке мг/см ²	
	салфетка, смоченная в растворе 2% лидокаина	салфетка, содержащая полимерную композицию из альгината натрия и 2% лидокаина
до процедуры	0,751	1,424
после процедуры	0,569	0,534

Следовательно, градиент концентрации ЛП на границе салфетка – кожа при использовании технологии ТП изначально выше, что совпадает с литературными данными [25,27,60]. Также из таблицы следует, что количество ЛП, высвободившегося из салфетки с напечатанной полимерной композицией, существенно превышает количество ЛП, высвободившегося из салфетки, смоченной в растворе с ЛП. После проведения процедуры из салфетки с полимерной композицией высвободилось около 60% ЛП, а из салфетки, смоченной в растворе ЛП, только около 25 % ЛП. Из проведенного эксперимента можно подтвердить сделанный ранее вывод, что использование салфеток, содержащих полимерную композицию с введенным ЛП (изготовленных по

технологии текстильной печати), дает возможность введения большего количества ЛП, и, следовательно, подведения большей концентрации ЛП к патологическому очагу. Свой вклад, как показывают результаты предыдущей главы, вносит и полимер – А.н. Это подтверждает целесообразность применения разрабатываемых нами лечебных салфеток, получение которых базируется на использовании плоско-шаблонной ТП.

При изучении кинетики массопереноса ЛП во внешнюю среду, как уже отмечалось выше, существуют различные способы моделирования внешней среды, а именно дистиллированной водой, физиологическим раствором (NaCl 0,9% р-р), бура-янтарным буфером (модель неповрежденной кожи), раствором липовеноза (модель жировой ткани), подскорлупной оболочкой и коллагеновыми мембранами (модель соединительной ткани) и.т.д. [25,60]. В нашей работе мы первоначально изучали массоперенос ЛП из текстильной основы во внешнюю среду, выбрав в качестве последней дистиллированную воду. Понимая несопоставимость по многим причинам этой среды и реальных условий эксплуатации создаваемых материалов, мы сочли возможным использовать ее как среду для сравнения массопереноса в одинаковых условиях различных лекарственных препаратов, чтобы оценить влияние их свойств, например, растворимости, на массоперенос, а также влияние на массоперенос различных видов физических воздействий, характерных для физиотерапии.

Данный эксперимент проводился совместно с врачами отделения физиотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского. Для проведения эксперимента был выбран ТМ из исследуемых ранее (гл.2.1, таблица 1), а именно полотно холстопрошивное нетканое гигроскопичное (вискозное волокно 60%, хлопковое волокно 40%) с поверхностной плотностью 165 г/м².

* Автор выражает благодарность врачам отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Лично зав. кафедрой физиотерапии и реабилитации ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского профессора, д.м.н. ГерасименкоМ.Ю. за предоставленную возможность проведения клинических испытаний и за помощь в осмыслении результатов.

Из ранее проведенного эксперимента было установлено, что данный ТМ имеет преимущества, обеспечивая при нанесении (методом ТП) наибольший привес полимерной композиции, кроме того он обладает наибольшей гигроскопичностью и влагоотдачей. Мы предполагали применять этот ТМ в таких интересующих врачей областях как отоларингология, ревматология, дерматология.

На выбранный ТМ методом печати наносилась композиция из полимера-загустителя альгината натрия с введенными ЛП (лидокаин, мексидол, гидрокортизон (выбору ЛП посвящена глава 3.2)).

Салфетки после печати и сушки на воздухе смачивались с помощью пипетки дистиллированной водой (50 мл), и сразу накладывались на кожу добровольцев. Добровольцы в месте наложения салфетки, определенном врачами в соответствии с их заболеванием и протоколом лечения, подвергались различным физиотерапевтическим воздействиям (все режимы были определены врачами):

- электрофорез (сила тока- 5мА 20 мин),
- ультрафонофорез (режим непрерывный, интенсивность 0,4 Вт/см²);
- лазерофорез (лазер инфракрасный, режим непрерывный 10 мВт , 4 мин);
- магнитофорез (магнитное поле синусоидальное, режим непрерывный, магнитная индукция 20 мТл, 15 мин).

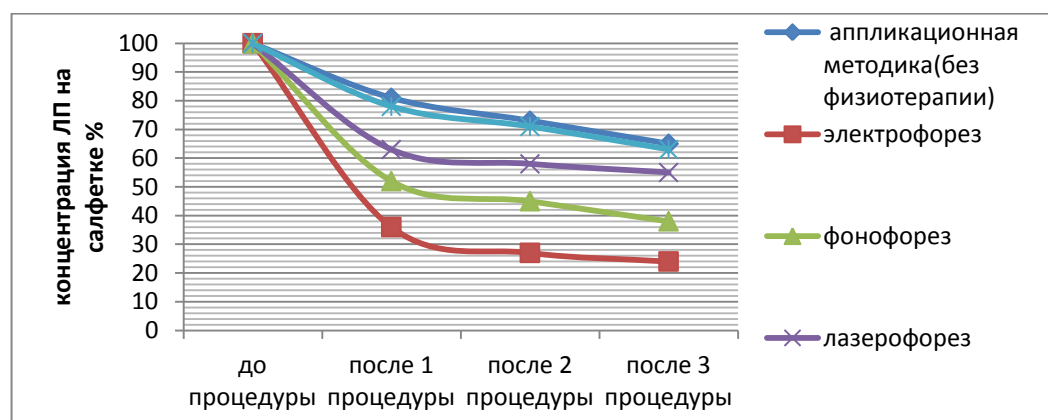


Рисунок 42 - Массоперенос ЛП лидокаина в кожу добровольца при различных физиотерапевтических воздействиях.

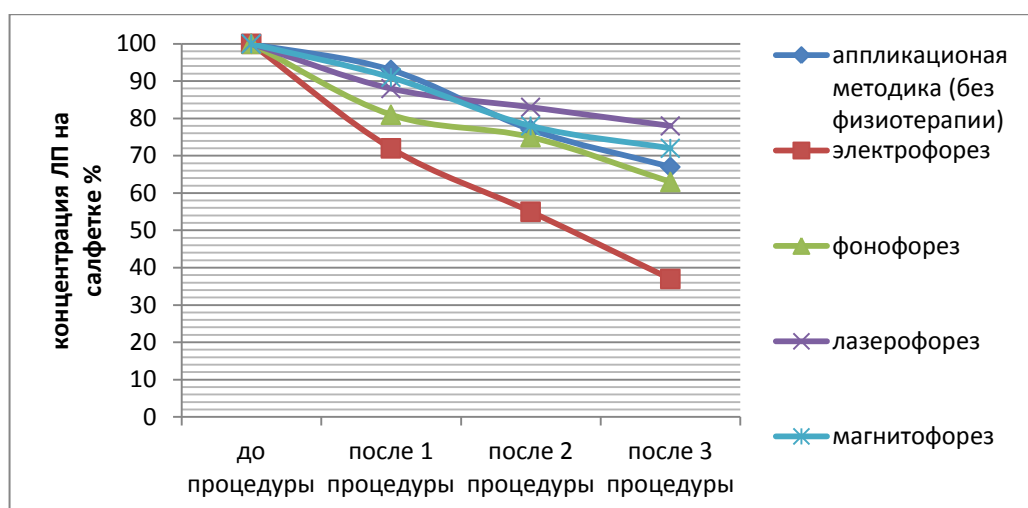


Рисунок 43 -Массоперенос ЛП мексидола в кожу добровольца при различных физиотерапевтических воздействиях.

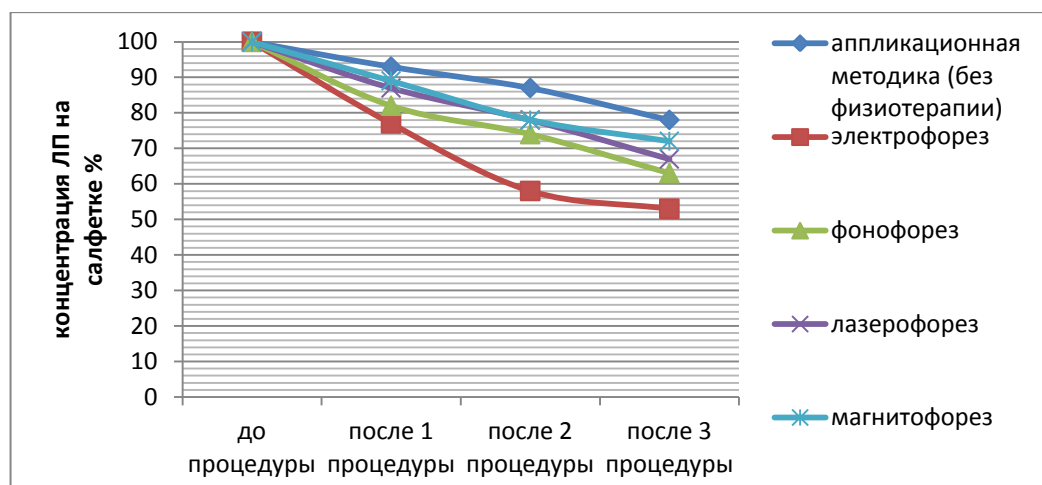


Рисунок 44 - Массоперенос ЛП гидрокортизона в кожу добровольца при различных физиотерапевтических воздействиях.

По окончании процедуры и снятии салфетки спектрофотометрически определялась концентрация препарата, оставшаяся на салфетке после определенного времени эксперимента.

Предполагалось, что часть препарата проникла через кожный барьер, и разница между первоначальной концентрацией препарата на салфетке (она во всех экспериментах - const) и оставшаяся после процедуры может характеризовать массоперенос ЛП.

Эксперимент показал (Рисунки 42;43;44), что физиотерапевтические факторы (электрофорез, фонофорез, лазерофорез, магнитофорез) по-разному влияют на высвобождение ЛП из полимерной композиции.

Наибольший массоперенос ЛП (по сравнению с отсутствием физиопроцедур) наблюдается при электрофорезе и фонофорезе. Видимо это обусловлено самими способами физического воздействия как на ЛП, так и на биологические ткани [123,124]. При электрофорезе ЛП вводятся в ионной форме и физическая активность ЛП зависит от способности веществ диссоциировать в водной среде. Известно, что наибольшей активностью в электрическом поле обладают ЛП, растворенные в воде (самая высокая диэлектрическая постоянная $\epsilon=81$) [125,126,127]. Так как используемые салфетки перед процедурой смачиваются водой, то это способствует диссоциации ЛП в водной среде, за счет чего он и приобретает наибольшую физическую активность. Поэтому результаты, полученные нами при изучении массопереноса ЛП с салфеток, ожидаемы, и связаны с растворимостью ЛП в воде. Лидокаин относится к «очень легко растворимым», мексидол к «легко растворимым», гидрокортизон к «очень плохо растворимым» ЛП (Госфармакопея XII). В соответствии с этими показателями они и выстраиваются в ряд с точки зрения оценки массопереноса.

При фонофорезе массоперенос ЛП с салфетки происходит за счет давления ультразвука, молекулы ЛП приобретают большую подвижность, причем активность частиц зависит от их структуры, от степени дисперсности [128]. Видимо, в совокупности все перечисленные факторы подходят для данных ЛП, что в свою очередь и влияет на массоперенос этих ЛП с салфетки в модельную среду (дистиллированную воду).

Влияние лазерофореза и магнитофореза на высвобождение ЛП из текстильной салфетки незначительно, и немногим отличается от исследования массопереноса с салфеток без воздействия физических факторов.

Таким образом, наиболее целесообразно использовать ТМ с нанесенными по технологии текстильной печати ЛП при таких физиотерапевтических процедурах как электрофорез и фонофорез.

Физиотерапевтические процедуры, влияя на скорость массопереноса и полноту поступления ЛП во внешнюю среду, тем самым влияют на пролонгацию действия лечебной салфетки, возможности ее многократного использования. Это зависит от способа воздействия (выбора физического фактора), растворимости ЛП, свойств полимера-загустителя, определяющего скорость набухания полимерной матрицы.

В качестве модельной среды при изучении пролонгации действия повязок и времени их использования была также использована дистиллированная вода.

Очевидно, что процесс десорбции ЛП, например, в слизистые оболочки, будет протекать значительно медленнее, чем в дистиллированную воду, но учитывая тот факт, что перед использованием салфетки смачивают в дистиллированной воде, в качестве сравнительного эксперимента мы сочли возможным такую модель использовать.

Образец салфетки с ЛП после проведения физиотерапевтической процедуры на коже добровольца помещался в дистиллированную воду определенного объема. Спектрофотометрически определялось изменение концентрации ЛП в дистиллированной воде и оставшегося после процедуры на салфетке, т.е. не проникшего в кожу после каждой проведенной процедуры (всего проводилось по три процедуры с каждым ЛП).

Концентрация выделившегося из лечебной салфетки в окружающую среду лекарственного препарата под воздействием методов физиотерапии существенно превышает результаты, полученные при обычной аппликации лечебной салфетки, т.е. без дополнительного воздействия (Таблица 15).

Как видно из Таблицы 15, самое высокое значение десорбции лидокаина во внешнюю среду (дистиллированную воду) наблюдается после проведения 1-ой процедуры электрофореза (почти 64%). Немного меньше значение десорбции у мексидола, почти 28% мексидола десорбируется во внешнюю среду после проведения 1-ой процедуры электрофореза. Для гидрокортизона, который является плохорастворимым ЛП, после проведения 1-ой процедуры электрофореза десорбция составляет около 20%. Из таблицы 15 следует, что самое

высокое значение десорбции данных ЛП наблюдается после 1-ой процедуры независимо от метода физического воздействия.

Это возможно объяснить распределением ЛП в салфетке после печати и сушки. Лекарство в депо-материале (в салфетке) распределяется неравномерно и разрабатываемую нами лечебную салфетку можно считать композиционным материалом. Как следует из литературных данных, ЛП распределен частично в текстильном материале, частично - в пленке полимера-загустителя, а также после сушки на поверхности полимерной пленки-загустителя [25,60]. Во время первой процедуры физиотерапии происходит десорбция ЛП, находящегося на поверхности полимера-загустителя и частично из самой пленки-загустителя, тем самым обеспечивая ударную дозу ЛП в патологическом очаге, затем оставшаяся часть ЛП - из пленки загустителя и из депо - ТМ. Кроме того, в предыдущем разделе было показано, что ЛП концентрируется под действием тока во внешнем полимерном слое, что также влияет на массоперенос. В главах 3.2; 3.4 было показано, что степень десорбции зависит от скорости набухания полимера, растворимости ЛП и сорбционных свойств ТМ. Чем больше влаги (воды) в салфетке, тем легче осуществляется перенос.

Также из данных Таблицы 15 видно, что после проведения первой процедуры в лечебной салфетке остается достаточное количество лекарственного препарата для возможного повторного проведения процедур с ее использованием, т.е. лечебные салфетки вполне можно использовать для проведения 3 и более процедур у конкретного пациента, в тех случаях, когда не должна быть соблюдена их стерильность (например, при наложки пациенту на колено, плечо, фаланги пальцев).

Таблица 15 - Массоперенос ЛП (%) из ТМ (салфетки) во внешнюю среду под действием различных физических факторов

Лекарственный препарат, %		аппликация без физиотерапии	электро-форез	ультра-фонофорез	лазеро-форез	магнито-форез
лидокаин	до процедуры	0	0	0	0	0
	1 процедура	19	64	48	37	22
	2 процедура	27	73	51	42	29
	3 процедура	35	76	58	45	33
мексидол	до процедуры	0	0	0	0	0
	1 процедура	7	28	19	18	11
	2 процедура	23	45	25	23	22
	3 процедура	33	53	33	28	28
гидрокортизон	до процедуры	0	0	0	0	0
	1 процедура	7	20	15	13	8
	2 процедура	13	42	20	18	17
	3 процедура	27	41	29	25	20

Это позволяет рассматривать создаваемый материал как пригодный для многократного использования, что экономически целесообразно. Конечно, в этом случае медицинский материал после употребления необходимо высушить, упаковать в отдельный пакет и поместить в холодильник.

3.6 Влияние состава полимерных композиций на высвобождение ЛП из ТМ при различных физиотерапевтических воздействиях

Представлялось интересным оценить, влияет ли состав полимерных композиций на высвобождение ЛП из них и какова роль в этом процессе различных физиотерапевтических воздействий. Кроме того, важно было оценить влияние текстильной основы на массоперенос ЛП при различных физиотерапевтических процедурах. Этот эксперимент проводился нами при использовании в качестве текстильной основы различных материалов из выбранных ранее (гл.3.1).

Для эксперимента были изготовлены салфетки с использованием ТМ:

- полотно холстопршивное нетканое гигроскопичное (вискозное волокно 60%, хлопковое волокно 40%) с поверхностной плотностью 165г/м²;
- полотно нетканое льно - вискозное (льняное волокно 50%, вискозное волокно 50%), с поверхностной плотностью 200 г/м².

Выше отмечалось, что эти материалы нами были отобраны из-за наиболее удовлетворяющих нас характеристик (гигроскопичности, влагоотдачи материала и.т.д.) и возможности достижения высокого градиента концентрации на границе салфетка – поверхность кожи за счет большего привеса композиции с ЛП при печати.

На эти ТМ методом печати наносились различные полимерные композиции с ЛП (лидокаин) в одинаковой концентрации (из предыдущих экспериментов установлено, что данный ЛП легко растворим и высвобождение из полимерных композиций в модельную среду должно быть наиболее полным), а именно:

- А.н. 6% + натриевая соль сукцината хитозана 15% в соотношении 50:50;
- А.н. 7% + коллаген 0,8%, в соотношении 70:30;
- А.н. 7%+ гиалуроновая кислота 0,8%, в соотношении 70:30.

Все используемые полимеры, как уже отмечалось, разрешены для применения в медицине.

Далее салфетки, расположенные в смоченном (дистиллированной водой) виде на коже добровольцев, подвергались физиотерапевтическим воздействиям (электрофорез, фонофорез, лазерофорез, магнитофорез) по ранее установленным врачами режимам. Изучался массоперенос ЛП в кожу добровольцев путем определения концентрации ЛП, оставшегося после проведения процедуры на салфетке. Салфетки после физиотерапевтического воздействия помещались в модельную среду (дистиллированную воду) и определялось спектрофотометрическим методом содержание ЛП на строго определенной площади текстильного материала.

Из проведенного эксперимента было установлено, что высвобождение ЛП (лидокаин) в модельную среду (дистиллированная вода) с салфеток из различных полимерных композиций происходит по-разному (Рисунки 45;46;47).

Высвобождение ЛП из полимерных композиций (альгинат натрия - натриевая соль сукцината хитозана) происходит медленнее, чем из альгинатной композиций. Это на наш взгляд связано с механизмом массопереноса ЛП из ТМ во внешнюю среду, предложенным в главе 3.2 (Рисунок 8; 9), связанным со скоростью набухания биополимеров, введенных в композицию. При исследовании процесса набухания полимерных композиций в различных модельных средах (см. гл. 3.2), в данном случае в дистиллированной воде, набухание полимерной композиции альгинат натрия - натриевая соль сукцината хитозана начинается постепенно и только после 30 минут экспозиции начинается растворение полимеров, следовательно, и максимальное высвобождение ЛП. Время проведения физиотерапевтических процедур ограничено, самая длительная процедура составляет 20-30 минут, а некоторые «короткие» достигают лишь 4-5 минут. За это время накопление ударной дозы препарата в патологическом очаге не происходит. Однако, данную полимерную композицию можно использовать для проведения процедур, когда салфетку оставляют на коже или слизистой пациента заранее или после проведения физиотерапевтической процедуры на 30-40 мин, для накопления ЛП в патологическом очаге, т.е. предлагая специальную методику.

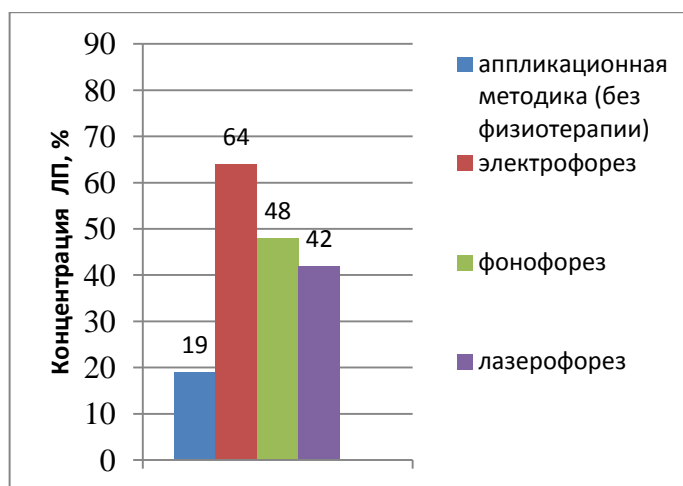


Рисунок 45 - Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (хлопко-вискозного) с нанесенной полимерной композицией (А.н. 6%) во внешнюю среду (дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия.

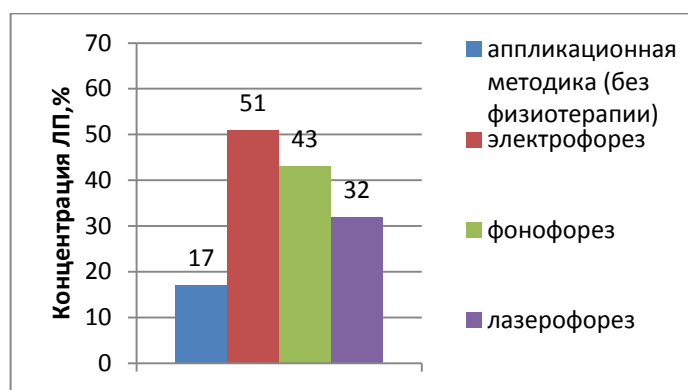


Рисунок 46 - Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (хлопко-вискозного) с нанесенной полимерной композицией (А.н. 6%- н.с.С.Х. %) во внешнюю среду (дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия.

Для салфетки с нанесенной композицией из А.н. и коллагена (Рисунок 47) характерно самое низкое значение высвобождения ЛП из полимерной композиции, т.к. коллаген - это ограниченно набухающий полимер (гл.3.2), и он,

видимо, удерживает в своей структуре часть ЛП, и следовательно, применение данной смеси полимеров для изучаемых процедур не целесообразно.

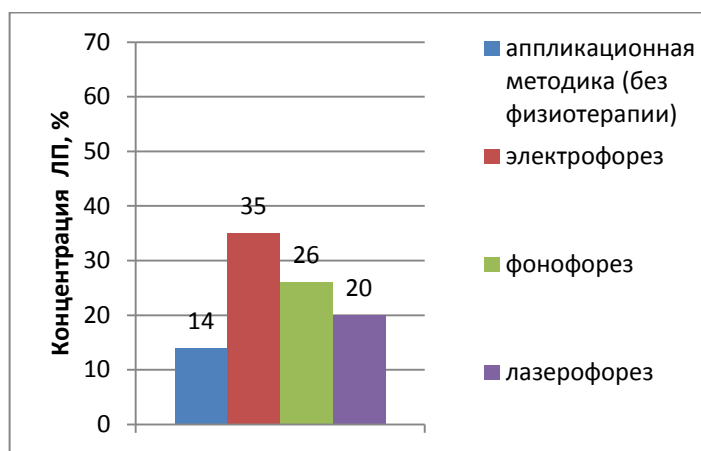


Рисунок 47 - Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (хлопко-вискозного) с нанесенной полимерной композицией (А.н. 6%-коллаген 0,8%) во внешнюю среду (дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия.

Результаты исследования применимости салфетки со смесью полимеров А.н. - гиалуроновая кислота приведены на Рисунке 48. Из данной смесевой полимерной композиции массоперенос ЛП происходит немного быстрее, чем только из альгинатной, так набухание полимерной смеси А.н. – гиалуроновая кислота (гл.3.2) начинается более интенсивно, после 4 минуты достигает 60%, а после 10 минуты экспозиции начинается растворение полимеров. Растворение же альгината начинается только после 30 минуты экспозиции в дистиллированной воде. Данную композицию А.н. – гиалуроновая кислота удобно использовать для проведения «коротких» процедур с временем воздействия 4-5 мин, т.к. массоперенос ЛП будет происходить быстрее, и, следовательно, ударная доза ЛП будет быстрее достигать патологического очага. Также свойства гиалуроновой кислоты - и за счет этого самой композиции - будут оказывать дополнительный лечебный эффект (при артритах, артрозах в ревматологии) [129,130].

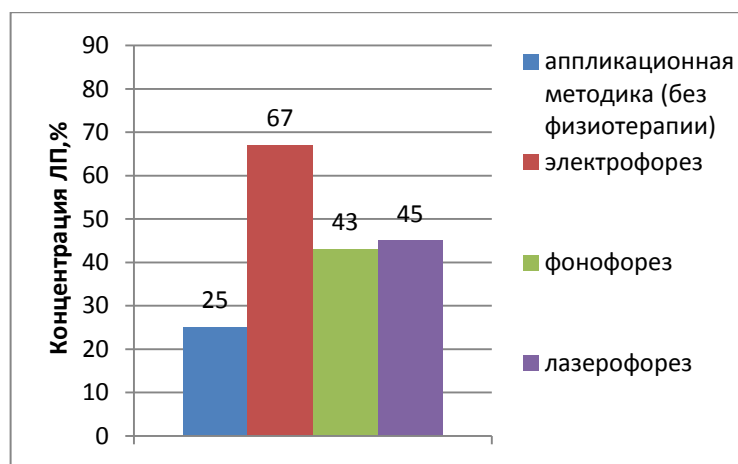


Рисунок 48 - Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (хлопко-вискозного) с нанесенной полимерной композицией (А.н. - 6%-гиалуроновая кислота-0,8%) во внешнюю среду (дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия.

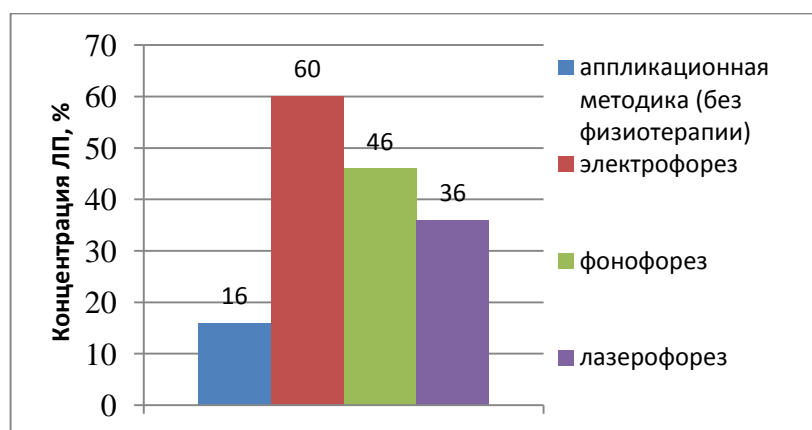


Рисунок 49 - Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (льно-вискозном) с нанесенной полимерной композицией (А.н. 6%) во внешнюю среду(дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия

Влияние изучаемых нетканых ТМ на массоперенос ЛП из различных полимерных композиций проявляется незначительно, например, с хлопко - вискозного полотна массоперенос (при одинаковой начальной концентрации ЛП) происходит лишь несколько быстрее, чем с льно – вискозного (рисунки 49; 50; 51; 52). Этого следовало ожидать, т.к. выбранные материалы получены по одной технологии, имеют близкие значения гигроскопичности, влагоотдачи,

паропроницаемости, значения привеса полимерной композиции и других характеристик (Таблицы 4; 5 гл.3.1).

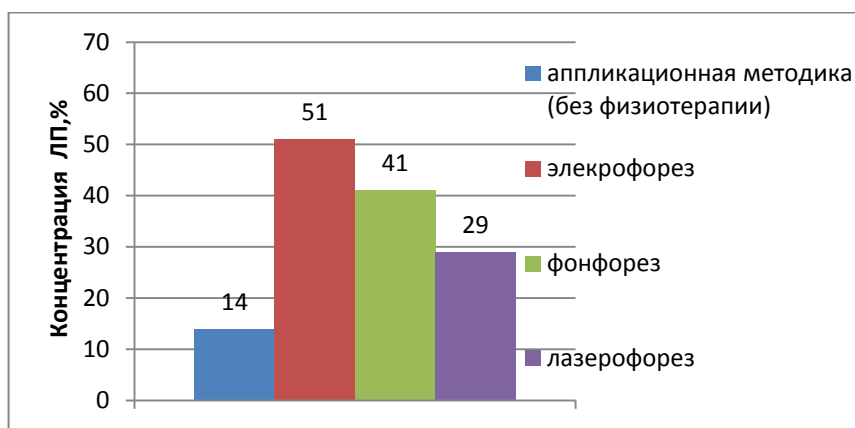


Рисунок 50 - Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (льно-вискозном) с нанесенной полимерной композицией (А.н. 6%- н.с.С.Х.%) во внешнюю среду (дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия.

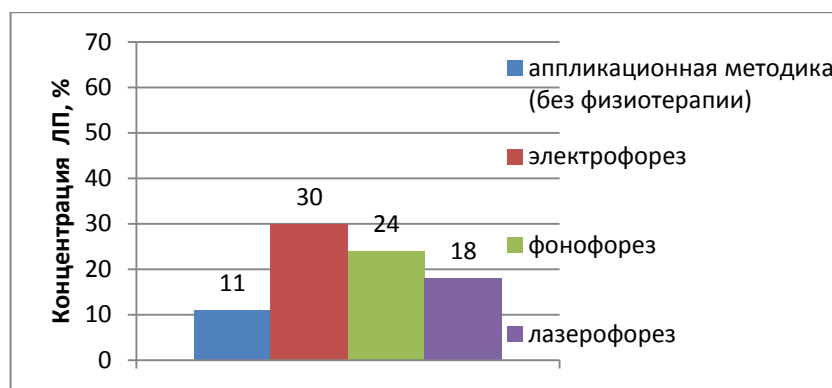


Рисунок 51 - Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (льно-вискозном) с нанесенной полимерной композицией (А.н. 6%-коллаген 0,8%) во внешнюю среду (дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия

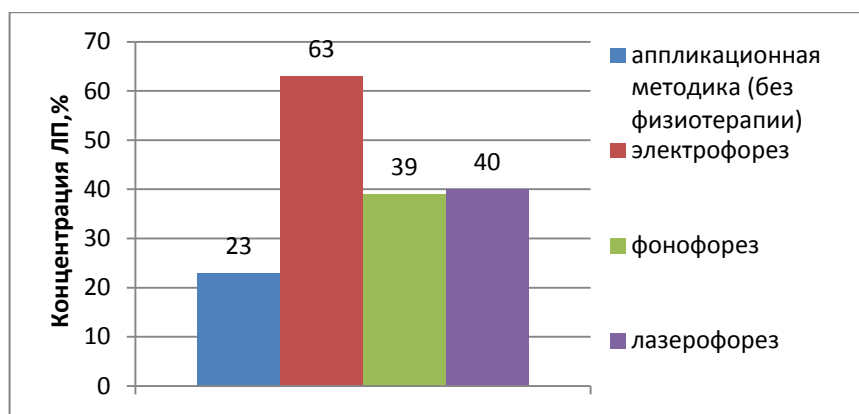


Рисунок 52- Массоперенос ЛП (лидокаин) из ТМ (льно-вискозного) с нанесенной полимерной композицией (А.н. 6%гиалуроновая кислота 0,8%) во внешнюю среду (дистиллированную воду) при различных видах физиотерапевтического воздействия.

Анализ проведенных экспериментов показал, что скорость массопереноса лидокаина наиболее высокая на начальной стадии при использовании в качестве полимера – загустителя альгината натрия и смеси А.н. и гиалуроновой кислоты (гл. 3.2). Следовательно, если по медицинским показаниям возникает необходимость увеличить концентрацию препарата на начальной стадии, т.е. создать «ударную дозу» в патологическом очаге, то целесообразно использовать в качестве полимера загустителя именно А.н. или смесь А.н. и гиалуроновой кислоты. Если же необходимо добиться пролонгации действия препарата (более ровного и длительного высвобождения ЛП из полимерной композиции), то следует применять смесь полимеров А.н. и н.с.С.Х.

3.7 Исследование глубины проникновения ЛП из текстильных салфеток под действием физиотерапевтических процедур.

Для экспериментальной оценки глубины проникновения лекарственных препаратов из лечебных салфеток в неповрежденную кожу была использована методика коллагеновых мембран. В этом случае специально отливаемая нами коллагеновая пленка использовалась как имитирующий соединительную ткань модельный белковый субстрат, который позволяет в сравнительной степени изучать сопротивляемость неповрежденной кожи к проникновению в нее лекарственных препаратов [131]. Здоровая кожа имитировалась набором слоев коллагеновых пленок толщиной 0,05-0,06 мм. Полученную из 30 слоев таких пленок мембрану накладывали на кожу добровольца, сверху помещали лечебную салфетку, и далее проводили физиотерапевтические процедуры:

- электрофорез (сила тока- 5мА 10 мин),
- электрофорез (сила тока- 5мА 20 мин),
- ультрафонофорез (режим непрерывный, интенсивность 0,4 Вт/см²);
- ультрафонофорез (режим непрерывный, интенсивность 1,0 Вт/см²);

Определение концентрации ЛП в слоях мембраны проводили спектрофотометрическим методом. (Таблица17, 18)

Для оценки результатов эксперимента были построены графики зависимости содержания ЛП в слоях коллагеновой мембраны и посчитаны коэффициенты массопереноса ЛП при их прохождении в мембрану под воздействием физиотерапевтических факторов.

Расчет коэффициентов массопереноса (Km) производился по методу Мотано [132]:

$$K_m = \frac{1}{2t} \frac{dx}{dC} \int_0^{\infty} x dC \quad (24)$$

Где x- расстояние, на которое проник ЛП;

C-концентрация ЛП на глубине проникновения;

t-время проникновения ЛП.

«Обратный» градиент концентраций dx/dC и общее количество ЛП, проникшего в пленку, определяли графически. Тангенс угла наклона касательной к кривой в точке, соответствующей определенной глубине проникновения по слоям пленки, связан с величиной обратного градиента концентраций dx/dC . Площадь A , ограниченная кривой и прямой линией, опущенной из данной точки на ось концентраций, численно соответствует интегралу $\int_0^{\infty} x dC$. При этих условиях расчетное уравнение имеет вид

$$D=1/ \operatorname{tg} a \times A , \quad (9)$$

Таблица 16 - Коэффициенты массопереноса лекарственных препаратов (лидокаин, гидрокортизона ацетат) в коллагеновую мембрану при различных видах физиотерапевтических воздействий (электрофорез, ультрафонофорез).

Лекарственный препарат	Коэффициент массопереноса $K_m, 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$				
	без физиотерапии	электрофорез сила тока- 5мА 10 мин	электрофорез сила тока- 5мА 20 мин	фонофорез режим непрерыв- ный, интен- сивность 0,4 Вт/см ²	фонофорез режим непрерыв- ный, интен- сивность 1,0 Вт/см ²
лидокаин	3,15	4,62	4,81	4,44	4,48
гидрокортизона ацетат	2,85	2,91	2,91	2,20	2,55

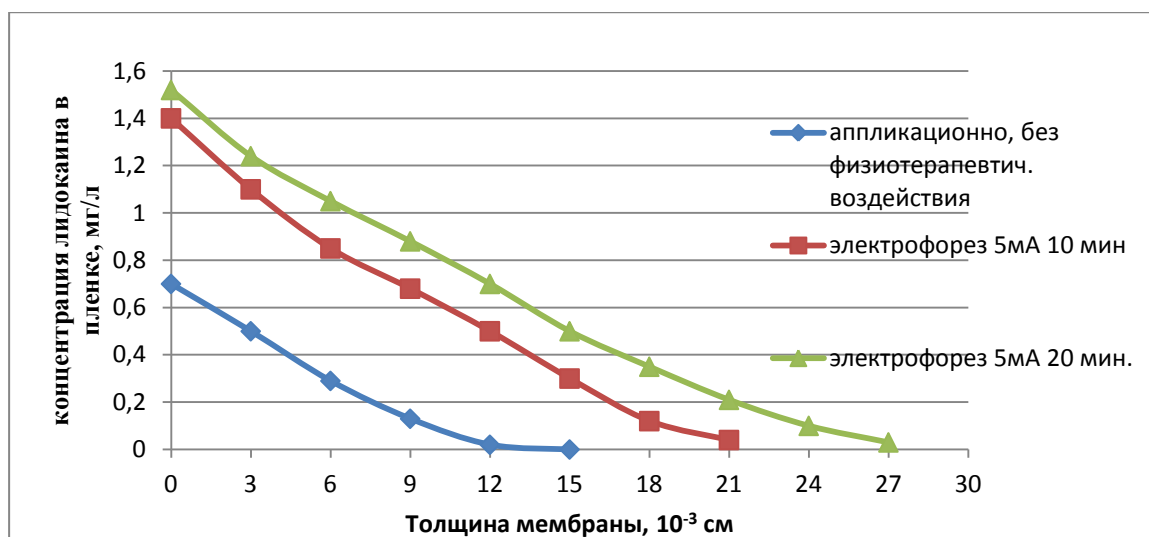


Рисунок 53 - Распределение лекарственного препарата лидокаина по слоям коллагеновой мембраны, без воздействия физиотерапевтических факторов (аппликационная методика) и после воздействия, электрофорез.

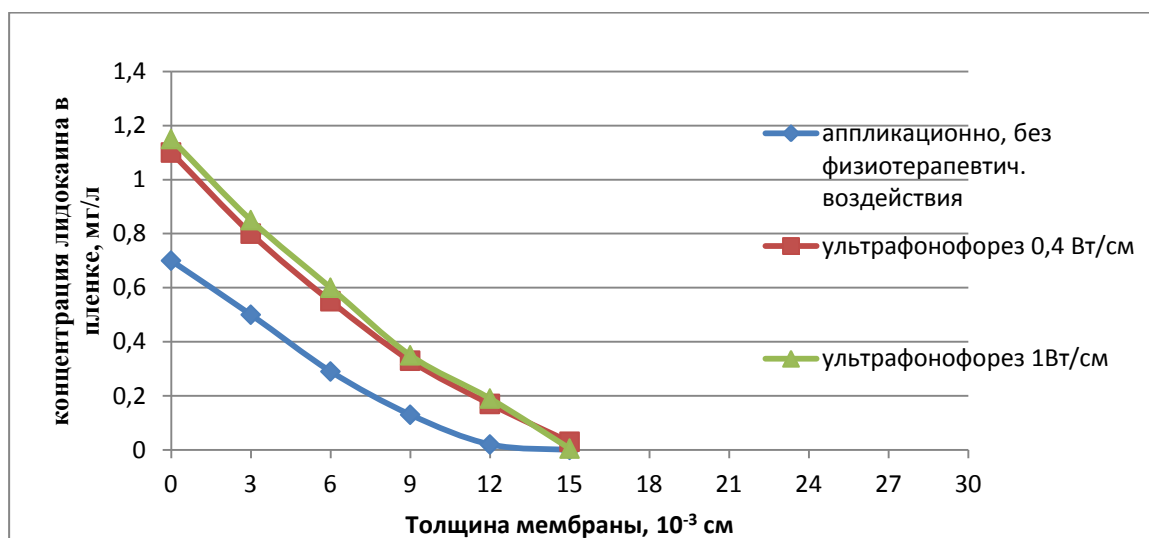


Рисунок 54 - Распределение лекарственного препарата лидокаина по слоям коллагеновой мембраны, без воздействия физиотерапевтических факторов (аппликационная методика) и после воздействия, ультрафонофорез.

При проведении эксперимента было установлено (таблицы 17,18), что проникновение ЛП (лидокаин, гидрокортизон) через коллагеновую мембрану происходит по-разному и зависит от растворимости и молекулярной массы ЛП.

Лидокаин – является хорошо растворимым ЛП (Госфармакопея XII), и, следовательно, увеличение массопереноса его в коллагеновую мембрану под действием физиотерапии происходит вполне ожидаемо. Гидрокортизон является плохо растворимым ЛП [119] и проникновение его в слои коллагеновой мембраны происходит, однако даже под действием физиопроцедур более затруднительно.

Как видно из Таблицы 17 (Рисунок 53), при электрофорезе лидокаин проникает до 10 слоя коллагеновой мембраны, толщина одной пленки коллагеновой мембраны составляет 0,05-0,06мм, следовательно, можно предположить, что за время процедуры лидокаин проникнет на 0,5-0,6 мм в кожу.

Таблица 17 - Распределение лидокаина в слоях коллагеновой мембраны

№ слоя	Вид физиотерапевтического воздействия				
	без физиотерапии	электрофорез 5мА 10 мин.	электрофорез 5мА 20мин.	фонофорез 0,4 Вт/см ²	фонофорез 1 Вт/см ²
	Концентрация лидокаина в коллагеновой пленке, мг/л				
1слой	0,70	1,4	1,52	1,1	1,15
2слой	0,50	1,1	1,24	0,8	0,85
3слой	0,29	0,85	1,05	0,55	0,60
4 слой	0,13	0,68	0,88	0,33	0,35
5 слой	0,02	0,5	0,7	0,17	0,19
6 слой	-	0,3	0,5	0,03	0,005
7 слой	-	0,120	0,35	-	-
8 слой	-	0,04	0,21	-	-
9 слой	-	-	0,1	-	-
10 слой	-	-	0,03	-	-
11 слой	-	-	-	-	-
30 слой	-	-	-	-	-

При ультрафонофорезе (Таблица 17, Рисунок 54) лидокаин проникает до 5 слоя коллагеновой мембраны, следовательно, можно предположить, что за время процедуры лидокаин проникнет на 0,25-0,30 мм в глубь мембраны (кожи).

Толщина слоя эпидермиса человека (исходя из литературных источников)

составляет 0,08-0,12 мм, для того, чтобы ЛП оказывал лечебное воздействие ему достаточно пройти слой эпидермиса [15]. За время процедуры лидокаин будет проникать в кожу существенно глубже.

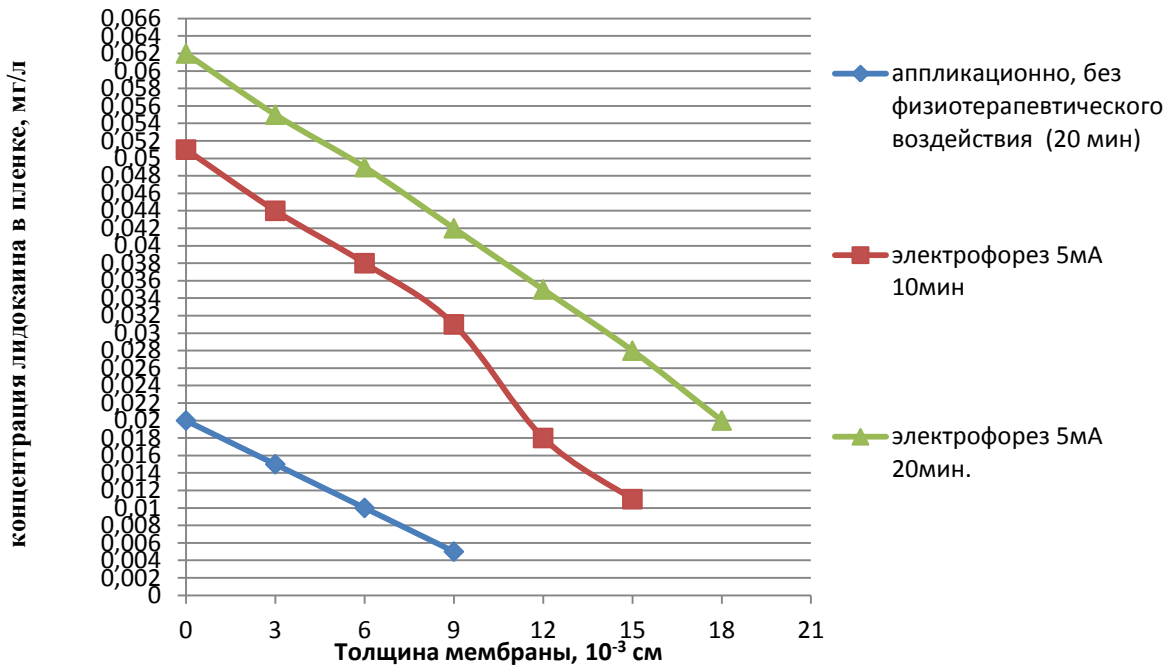


Рисунок 55 - Распределение лекарственного препарата гидрокортизона по слоям коллагеновой мембраны, без воздействия физиотерапевтических факторов (аппликационная методика) и после воздействия, электрофорез.

$C_{нач.}$ (на салфетках)-const.

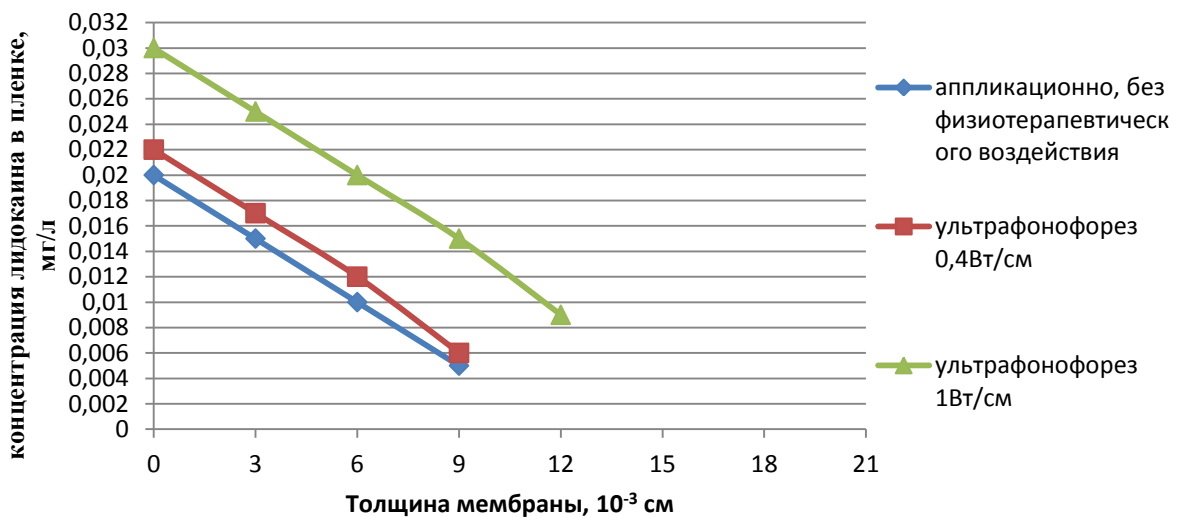


Рисунок 56 - Распределение лекарственного препарата гидрокортизона ацетата по слоям коллагеновой мембраны, без воздействия физиотерапевтических факторов (аппликационная методика) и после воздействия (ультрафонофорез). $C_{нач.}$ (на салфетках)-const.

Массоперенос гидрокортизона (Таблица18) происходит менее глубоко, чем лидокаина. При проведении процедуры электрофореза (Рисунок 55) гидрокортизон проникает до 7 слоя коллагеновой мембраны, что соответствует 0,35мм, а при процедуре фонофореза (рисунок 56) до 4 слоя (0,2 мм). Следовательно, гидрокортизон так - же проходит через слой эпидермиса. Концентрация гидрокортизона по слоям коллагеновой мембраны не высока, но учитывая, что ЛП накапливаются в коже от одной процедуры к другой, т.е. образуют «депо», можно ожидать, что и доза накопленного ЛП будет увеличиваться.

Таблица 18- Распределение гидрокортизона в слоях коллагеновой мембраны

№ слоя	Вид физиотерапевтического воздействия				
	без физиотерапии	электрофорез 5мА 10 мин.	электрофорез 5мА 20мин.	фонофорез 0,4 Вт/см ²	фонофорез 1 Вт/см ²
	Концентрация гидрокортизона в коллагеновой пленке, мг/л				
1слой	0,020	0,051	0,062	0,022	0,03
2слой	0,015	0,044	0,053	0,017	0,025
3слой	0,010	0,040	0,051	0,012	0,02
4 слой	-	0,031	0,049	0,001	0,015
5слой	-	0,018	0,035	-	0,009
6слой	-	0,011	0,028	-	-
7слой	-	-	0,020	-	-
8 слой	-	-	-	-	-
30слой	-	-	-	-	-

Для подтверждения влияния загустителя (А.н.) на скорость десорбции ЛП (лидокаин) во внешнюю среду был проведен дополнительный эксперимент [27]

по определению накопления ЛП в модельной среде (дистиллированная вода) при его нанесении на текстильный материал методом печати с импрегнированным в загустке ЛП и нанесением из водной дисперсии ЛП. Начальная концентрация на ТМ была одинаковой и зависела от числа проходов ракли.

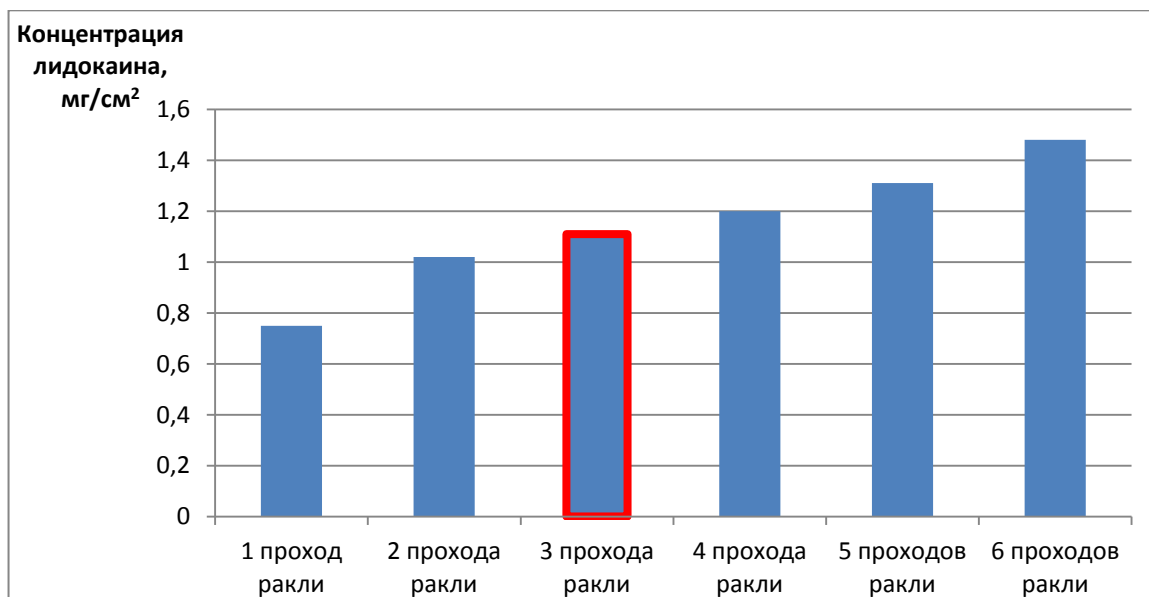


Рисунок 57- Концентрация лидокаина на салфетке при нанесении методом печати с помощью ракли, в зависимости от числа проходов ракли.

Как видно из Рисунков 57,58 максимальная концентрация на оплюсованном материале равняется 3 проходам ракли.

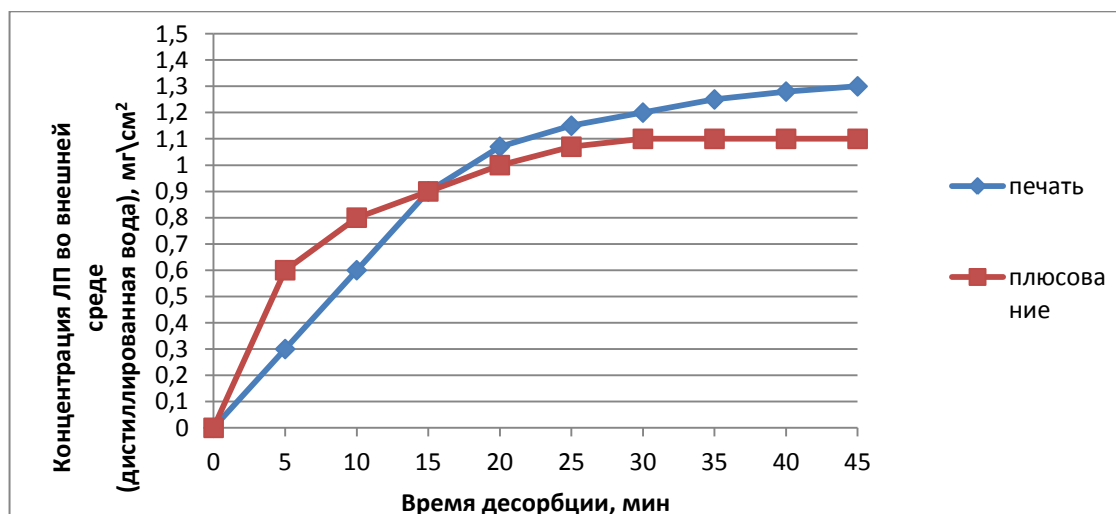


Рисунок 58 –Десорбция лидокаина в дистиллированную воду, по методу печати и плюсованием.

При анализе данных (Рисунок 58) можно сделать вывод, что скорость десорбции ЛП (лидокаин) с оплюсованного материала в первые 15 минут эксперимента в два раза выше, чем с напечатанного, видимо, присутствие полимера-загустителя снижает скорость десорбции ЛП (это подтверждают литературные данные) [27]. Но после 15 минуты эксперимента ситуация меняется, концентрация ЛП с оплюсованной салфетки остается практически неизменяемой, т.к. видимо с салфетки препарат десорбировал полностью за это время, а концентрация ЛП с напечатанной салфетки продолжает равномерно увеличиваться и после 15 минуты эксперимента превосходит концентрацию ЛП, находящегося на салфетке, полученной плюсованием. Можно сделать вывод, что при применении метода печати можно получать салфетки с гораздо большей концентрацией ЛП и пролонгированным действием, чем у салфетки, получаемой методом плюсования.

Для сравнения был проведен эксперимент по массопереносу ЛП (лидокаин) в коллагеновые мембраны после смачивания ТМ (гл.3.1, таблица 3, №1) без полимерной композиции в растворе ЛП (обычная методика, применяемая в клиниках при проведении физиотерапии), т.е. ТМ смачивали в 2% растворе лидокаина и накладывали на коллагеновую пленку, сложенную в мембрану, после чего выдерживали 10 мин (время проведения физиотерапевтической процедуры (электрофорез)). Концентрацию ЛП в пленке определяли спектрофотометрически. Примененный нами метод позволяет оценить и сравнить в одинаковых условиях глубину проникновения ЛП из салфетки в модель неповрежденной кожи.

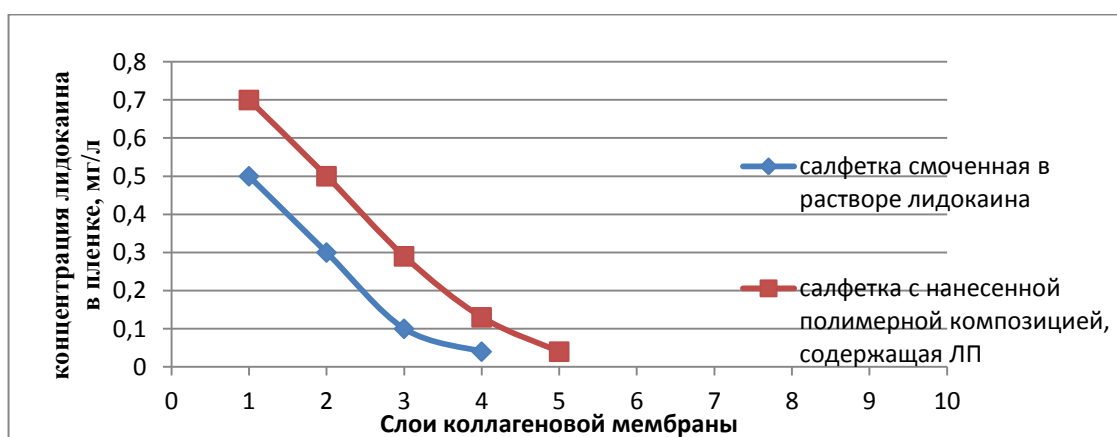


Рисунок 59 - Массоперенос лидокаина в коллагеновые мембраны.

Данные, полученные после проведения эксперимента, показывают, что концентрация и глубина проникновения ЛП в коллагеновую мембрану существенно превышает концентрацию и глубину проникновения ЛП с салфетки (Рисунок 59), полученной методом, применяемым при проведении физиотерапевтических процедур (окунка). Данный эксперимент еще раз подтверждает целесообразность применения салфеток, полученных по предлагаемой нами технологии – ТП. Массоперенос ЛП в коллагеновые мембраны существенно увеличивается при применении салфеток, содержащих полимерную композицию с импрегнированным ЛП.

Сравним данные, полученные после определения влияния физиотерапевтических процедур на массоперенос ЛП с салфеток во внешнюю среду (дистиллированную воду) после воздействия на них физиотерапевтических факторов (электрофорез) (гл. 3.5, Рис. 42, 43,44) , и данные, полученные после определения количества ЛП продиффундировавшего в коллагеновую мембрану, имитирующую неповрежденную кожу человека. Количество ЛП, высвободившегося с салфетки, например, после 1-ой процедуры, составляет 60-64%, а продиффундировавшего в слои коллагеновой мембраны составляет 20-25%, следовательно, почти 40% осталось после проведения процедуры на коже. После 2-ой процедуры с салфетки высвободилось еще от 9 до 12%, а продиффундировало в коллагеновую мембрану 6-8%, после 3-ей процедуры высвободилось еще 7-9% ЛП, а продиффундировало в коллагеновую мембрану 3-5%. Всего за все 3 процедуры количество ЛП, высвободившееся с салфетки, составляет 75 - 85 %, а количество ЛП, реально определяемое в слоях коллагеновой мембраны, составляет от 30 до 38%. Оставшееся количество ЛП, высвободившееся с салфетки, но не определившееся в слоях коллагеновой мембраны, составляет около 40%, т.е. осталось на поверхности кожи пациента после проведения процедуры. Однако после проведения процедуры салфетка с ЛП остается на месте воздействия еще 20-30 мин, и кроме того (исходя из литературных источников) после снятия воздействия физического фактора кожа человека некоторое время (примерно 20-30 мин) остается «восприимчивой», т.е. в

коже еще действуют те физические изменения, которые определяет то или иное физическое воздействие [10,11]. Поэтому, можно предположить, что за 20-30 минут экспозиции салфетки на коже после проведения процедуры некоторое количество ЛП будет дальше диффундировать в кожу.

3.7.1 Влияние диметилсульфоксида (ДМСО) на массоперенос ЛП во внешнюю среду (коллагеновую мембрану)

С целью увеличения диффузии ЛП через кожу, в том числе через модель кожи - коллагеновые мембраны, нами была рассмотрена возможность применения ЛП диметилсульфоксида (ДМСО). Известно, что диметилсульфоксид (ДМСО) вводят в композицию (сочетают) для облегчения транспорта ЛП через кожу [133], что связано с влиянием этого препарата как на растворимость лекарств, так и на транспортные свойства кожи.

ДМСО обладает выраженным транспортирующим действием, считается биполярным препаратом (может вводиться при электрофорезе, как с анода так и с катода, однако, более выражен перенос в сторону катода). Труднорастворимые лекарственные вещества, вводимые вместе с ДМСО, проникают в большем количестве и на большую глубину (дерма и подкожная клетчатка). При этом они быстрее поступают в кровь, а их фармакологическая активность значительно возрастает [134,135,136]. Введение ЛП вместе с ДМСО при помощи тока называется суперэлектрофорезом [138-140]. Исходя из выше сказанного, нам было важно на данном этапе исследования изучить влияние ДМСО на массоперенос гидрокортизона и лидокаина.

В эксперименте использовали препараты - хорошо растворимый лидокаин и труднорастворимый гидрокортизон. Из предыдущего эксперимента (массоперенос в коллагеновые мембраны) следует, что гидрокортизон преодолевает слой эпидермиса, но в очень малых концентрациях. Для того, чтобы оценить влияние ДМСО на концентрацию и глубину проникновения гидрокортизона и лидокаина, мы изготовили салфетки:

-А.н. 6% +гидрокортизон 0,16% + ДМСО 2%;

- А.н. 6%+ лидокаин 2% + ДМСО 2%.

Коллагеновую мембрану, состоящую из 30 слоев пленок, накладывали на кожу добровольца и сверху закрывали лечебной салфеткой, далее проводили физиотерапевтические процедуры:

-электрофорез (сила тока- 5мА 10 мин),

-электрофорез (сила тока- 5мА 20 мин),

Определение концентрации в слоях мембраны проводили спектрофотометрическим методом.

В данном эксперименте концентрация ДМСО соответствует применяемой и разрешенной для лечебных аппликаций.

Результаты эксперимента занесены в Таблицы 19,20.

Таблица 19 - Влияние ДМСО на концентрацию и глубину проникновения лидокаина в коллагеновые мембраны (конц. лидокаина 2%, ДМСО 2%)

№ слоя	Вид физиотерапевтического воздействия		
	без физиотерапии	электрофорез 5мА 10 мин.	электрофорез 5мА 20мин.
Концентрация лидокаина в коллагеновой пленке в присутствии ДМСО, мг/л			
1 слой	0,75	1,60	1,73
2слой	0,68	1,53	1,63
3слой	0,52	1,45	1,55
4 слой	0,43	1,37	1,45
5слой	0,38	1,30	1,35
6 слой	0,25	1,20	1,25
7 слой	0,21	1,08	1,02
8 слой	0,15	0,90	0,95
9 слой	0,08	0,80	0,82
10 слой	-	0,65	0,75
11 слой	-	0,50	0,60
12 слой	-	0,35	0,49
13 слой	-	0,21	0,30
14 слой	-	0,09	0,21
15 слой	-	0,03	0,15
16 слой	-	-	0,09
17 слой	-	-	0,07
18 слой	-	-	0,05
19 слой	-	-	-

Таблица 20 - Влияние ДМСО на концентрацию и глубину проникновения гидрокортизона в коллагеновые мембраны (конц. гидрокортизона 0,4%, ДМСО 2%)

№ слоя	Вид физиотерапевтического воздействия		
	без физиотерапии	электрофорез 5мА 10 мин.	электрофорез 5мА 20мин.
Концентрация гидрокортизона в коллагеновой пленке, мг/л			
1 слой	0,030	0,071	0,079
2слой	0,020	0,063	0,061
3слой	0,014	0,053	0,050
4 слой	0,009	0,045	0,041
5слой	0,005	0,040	0,035
6 слой	-	0,035	0,028
7 слой	-	0,025	0,021
8 слой	-	0,015	0,017
9 слой	-	-	0,013
10 слой	-	-	-

Как видно из Таблицы 17, при электрофорезе лидокаин проникает до 10 слоя коллагеновой мембраны, а в случае добавления в лечебную композицию ДМСО (Таблица 19) увеличивает прохождение слоев коллагеновой мембраны до 18 слоя, т.е почти в два раза. ДМСО также оказывает влияние на растворимость плохорастворимого гидрокортизона (Таблица 20), внесение в лечебную композицию ДМСО увеличивает концентрацию и глубину проникновения гидрокортизона в слои коллагеновой мембраны, без ДМСО гидрокортизон проникает до 7 слоя мембраны (Таблица 18), а в присутствии ДМСО до 9 слоя коллагеновой мембраны. Так как толщина одной пленки коллагеновой мембраны составляет 0,05-0,06мм, следовательно, можно предположить, что за время процедуры лидокаин проникнет на 0,9-1,0 мм в кожу, гидрокортизон на 0,45-0,55 мм. Толщина дермы составляет, по литературным данным, от 0,5 до 5,0мм, следовательно, гидрокортизон в присутствии ДМСО способен глубже проникать в слои кожи, повышает растворимость гидрокортизона и улучшает его транспорт через кожный барьер.

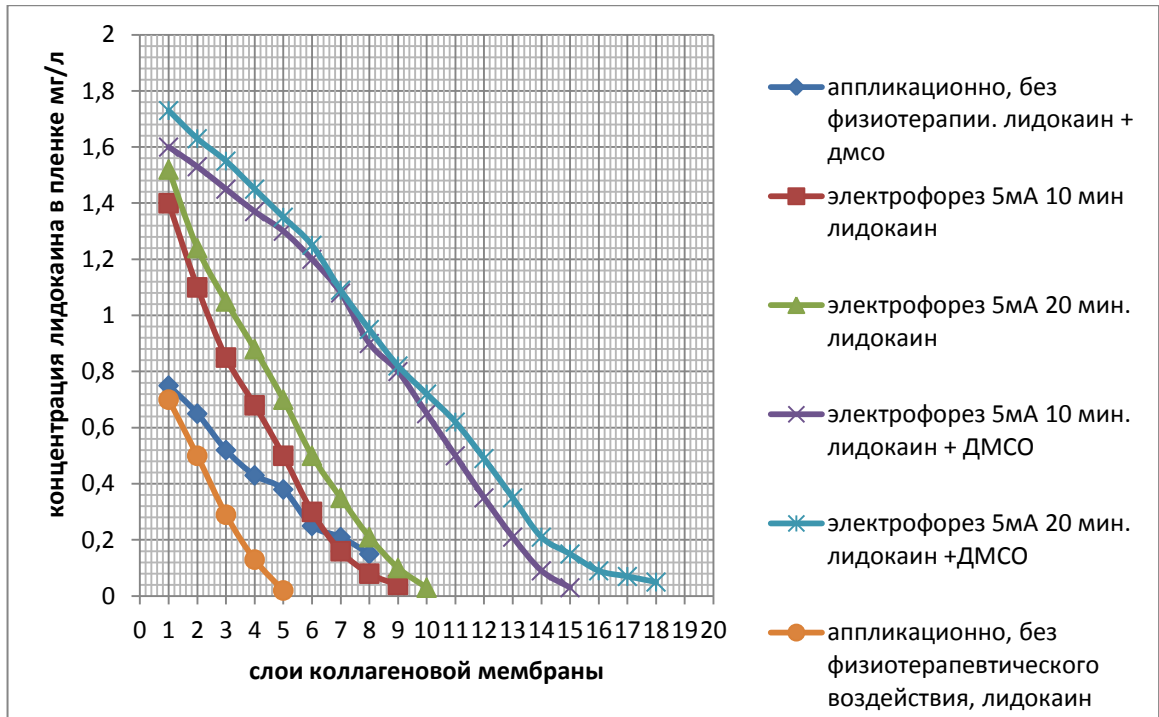


Рисунок 60 - Распределение лидокаина по слоям коллагеновой мембраны в присутствии ДМСО и без ДМСО при электрофорезе, $C_{нач.} = const = 2\%$

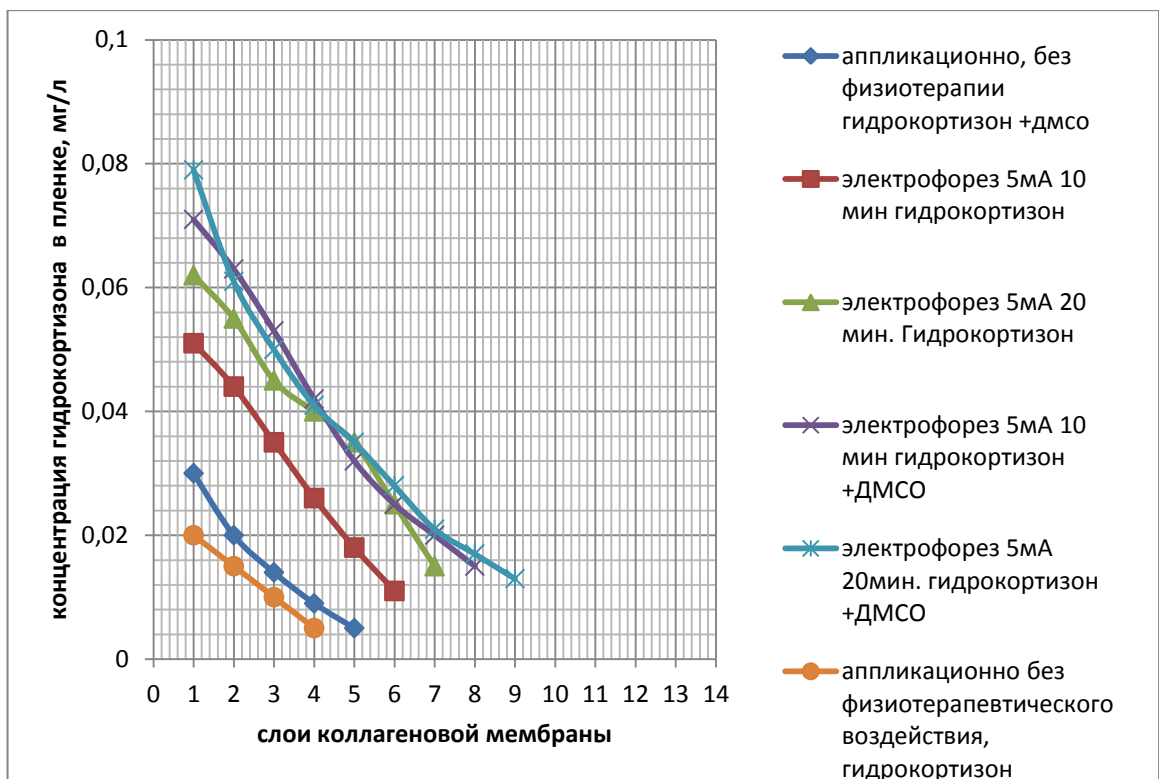


Рисунок 61 - Распределение гидрокортизона ацетата по слоям коллагеновой мембраны в присутствии ДМСО и без ДМСО при электрофорезе, $C_{нач.} = const = 0,16\%$

Анализируя Рисунки 60,61 можно сделать вывод, что ДМСО существенно влияет на растворимость лидокаина и гидрокортизона, следовательно, на концентрацию и глубину проникновения этих ЛП, что и предполагалось нами после анализа литературных данных, приведенных в литературном обзоре диссертации, и свойств самого препарата.

Из проведенных экспериментов с препаратами, имеющими разную растворимость (лидокаин - хорошо растворимый, гидрокортизон – малорастворимый) следует, что с уменьшением растворимости концентрация и глубина проникновения в коллагеновые мембраны (имитирующие неповрежденную кожу человека) значительно снижается, но воздействие физических факторов значительно увеличивает концентрацию и глубину проникновения как хорошо растворимых, так и плохо растворимых ЛП. Именно это увеличение концентрации ЛП в очаге поражения и глубины проникновения являлось целью нашей работы.

Полученные данные возможно использовать при разработке лечебных материалов для лечения воспалительных процессов в патологических очагах глубокого залегания (например, в ревматологии), когда прохождения ЛП слоя эпидермиса не всегда достаточно. Однако учитывая тот факт, что ДМСО у некоторых пациентов вызывает аллергическую реакцию [137], применение салфеток, содержащих ДМСО, требует предварительного контроля со стороны врачей.

Для аргументации условий использования разработанного материала для физиотерапии необходимо оценить:

- кинетику массопереноса ЛП из ТМ во внешнюю среду;
- влияние различных ЛП на массоперенос друг относительно друга и во внешнюю среду (дистиллированную воду) при совместном их введении в лечебную салфетку;

Сравнительный анализ указанных параметров осуществляли в экспериментах со следующими образцами:

1. салфетки, содержащие А.н. ($6,25 \text{ мг/см}^2$) с одним ЛП:

- ДМСО ($15,0 \pm 0,5$ мг/см²),
- гидрокортизона ацетат ($0,4 \pm 0,04$ мг/см²),
- лидокаина гидрохлорид ($1,5 \pm 0,3$ мг/см²),

2. салфетки содержащие альгинат натрия ($6,25$ мг/см²) и одновременно три ЛП: лидокаина гидрохлорид ($1,5 \pm 0,3$ мг/см²), гидрокортизона ацетат ($0,4 \pm 0,04$ мг/см²), ДМСО ($15,0 \pm 0,5$ мг/см²).

После спектрофотометрического анализа данных по массопереносу ЛП из экспериментальных образцов в жидкую среду (дистиллированную воду) с объемом ванны-const установлено (Рисунки 62,63), что самый большой прирост концентрации ЛП во внешней среде наблюдался первые 5-10мин, в последующем этот показатель был не так значителен

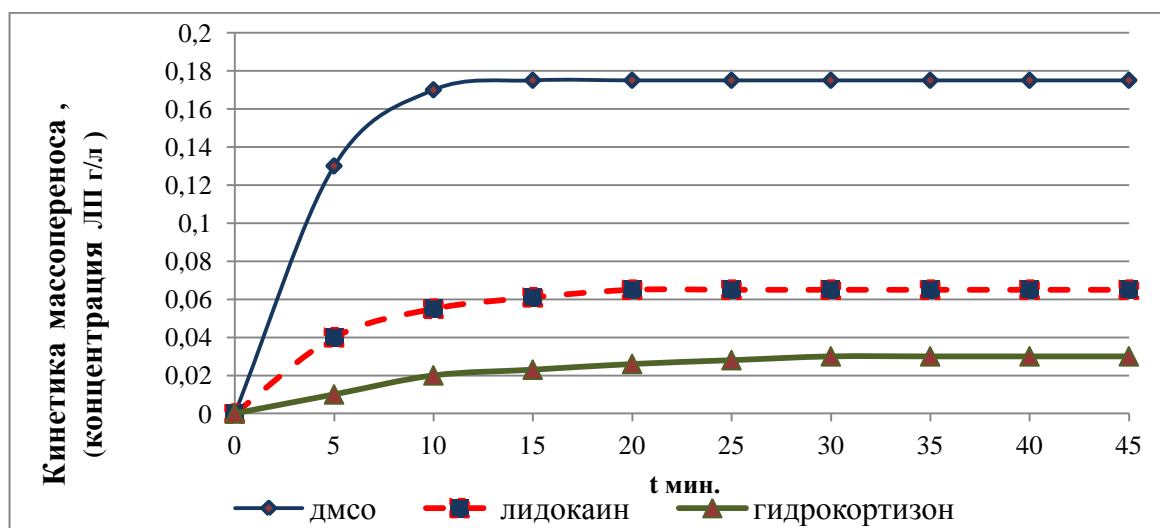


Рисунок 62 - Кинетика массопереноса ЛП во внешнюю среду (дистиллированную воду) из однокомпонентных салфеток, изготовленных по технологии ТП и содержащих: 1-ДМСО введенный в полимерную композицию А.н. 6%, 2 - лидокаин введенный в полимерную композицию (А.н. 6%), 3- гидрокортизон введенный в полимерную композицию (А.н. 6%), $M=100, t=25^{\circ}\text{C}$

Именно первая часть ЛП (30-60% от общего количества) составляла «ударную дозу», которая всегда требуется в начальный момент лечения. В дальнейшем скорость массопереноса ЛП снижалась и соответствовала поддерживающей концентрации в течение определенного промежутка времени, которое зависело от ряда факторов: вязкости и рН среды, влажности и т.п. Оставшиеся 40-70% ЛП на

ТМ позволяли пролонгировать действие лечебных салфеток и создавать салфетки для многократного использования. А.н. являлся депо-системой, обеспечивающей постепенный выход ЛП с поверхности ТМ в жидкость, важно что он препятствовал их взаимодействию между собой, выполняя функцию защитного коллоида.

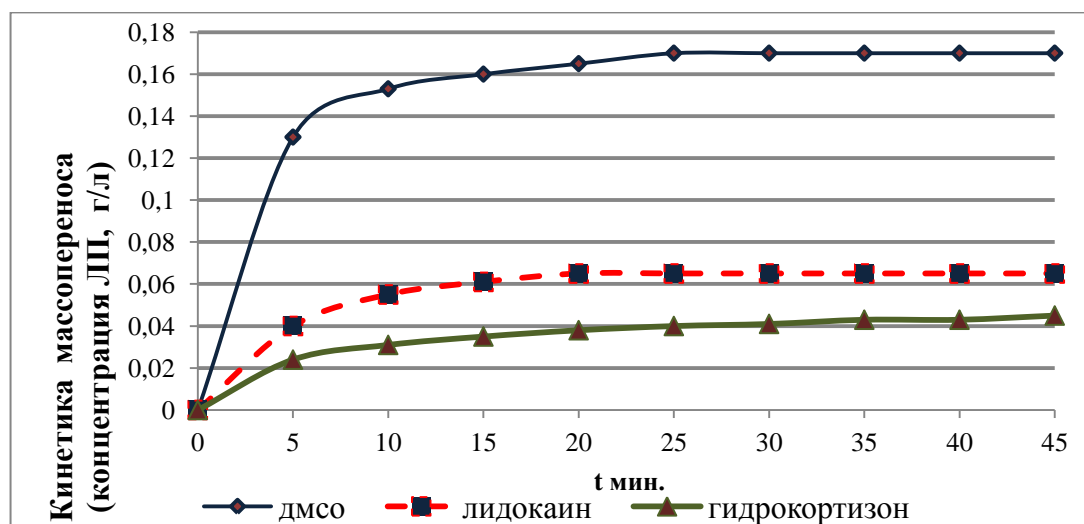


Рисунок 63 - Кинетика массопереноса ЛП из трехкомпонентной салфетки во внешнюю среду (дистиллированную воду), изготовленной по технологии ТП и содержащей: ДМСО, лидокаин, гидрокортизон $M=100, t=25^{\circ}\text{C}$.

Анализ характера кинетических кривых, отображающих массоперенос ЛП в дистиллированную воду, показал, что полнота массопереноса ЛП была прямо пропорциональна их молекулярной массе ($M_{\text{лп}}$). В одних и тех же условиях наибольшая скорость массопереноса наблюдалась для димексида ($M_{\text{дмсо}}=78$), затем следовал лидокаина гидрохлорид ($M_{\text{лидокаина гидрохлорида}}=288$) и далее гидрокортизона ацетат ($M_{\text{гидрокортизона ацетата}}=326$) $K_{\text{дмсо}} > K_{\text{лидокаина гидрохлорид}} > K_{\text{гидрокортизона ацетат}}$.

Проведенный эксперимент моделировал механизм расходования в процессе лечения ЛП, находящихся на поверхности ТМ. Однако, для применения в физиотерапии ЛП можно использовать и в смеси, так как они не влияли на скорость и полноту массопереноса друг относительно друга и, главное, не

взаимодействовали между собой (спектр препаратов не изменялся в течение всего времени эксперимента). В литературе этот факт объясняется действием полимера-альгината натрия как защитного коллоида, который при выпуске готовых лекарственных форм фармацевты специально (наряду с КМС) включают в композицию с субстанцией ЛП [25].

Другая важная характеристика, которая определяла условия применения разрабатываемых лечебных салфеток – глубина проникновения каждого из компонентов композиции в подлежащие ткани (кожу). В качестве модели внешней среды – кожи нами использовалась многослойная коллагеновая мембрана (Рисунки 60,61), т.к. коллаген является основной составляющей соединительной ткани человека.

Результаты эксперимента с коллагеновыми мембранами полностью соотносились с данными при изучении массопереноса ЛП из салфетки в жидкость (дистиллированную воду). Установлено, что с наибольшей скоростью диффундировал лидокаина гидрохлорид, медленнее-гидрокортизона ацетат, что как отмечалось вероятно связано с различием в размере молекул ЛП и их молекулярной массы, а также растворимостью самих ЛП.

Димексид, который вводили в лекарственную композицию, усиливал скорость массопереноса всех ЛП, находящихся в салфетке, одновременно влияя на проницаемость многослойной мембраны. Например, глубина проникновения гидрокортизона ацетата в сочетании с ДМСО увеличивалась в 1,5 раза по сравнению с моновеществом (Рисунки 59,60).

Результаты эксперимента характеризовали закономерность десорбции и глубину проникновения отдельных ЛП и при их совместном введении из лечебного текстильного материала (салфетки) в модельные среды, которые имитировали кожу.

Для более полного представления о времени действия разработанного лечебного материала были проведены клинические испытания на 15 пациентах-добровольцах.

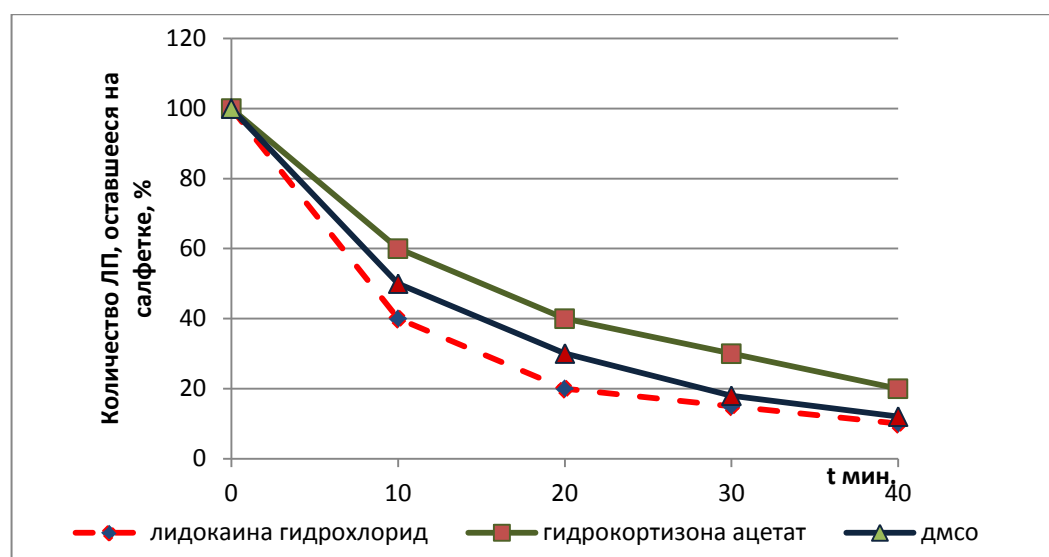


Рисунок 64 - Изменение концентрации ЛП после экспозиции на коже добровольца, после проведения процедуры электрофореза.

При экспозиции лечебного материала на неповрежденной коже человека (запястье) в первые 10 минут отмечено наибольшее воздействие лидокаина как местноанестезирующего средства. В этот промежуток времени в подлежащие ткани выходило до 30,0 - 60,0% ЛП. Постепенный перенос всех компонентов медикаментозной композиции происходит в течении 40 минут (Рисунок 64).

Изменения показателей остаточной концентрации ЛП в лечебных текстильных материалах (салфетки), которые в течении 40 минут находились на коже человека, были сопоставимы количественно с результатами, полученными в ходе эксперимента с модельными средами (часть 3.6).

Кроме использования текстильного лечебного материала в виде салфеток эксперименты проводились с изделиями из текстильного материала в специально разработанной в диссертации форме бахил, рукавиц, изготовленных из полотен, на которые ЛП наносились по технологии ТП. Технологический регламент разработанных бахил и рукавиц (Приложения В; Г). Пациентам надевали бахилы с ЛП на стопу, или надевали рукавицы на кисть руки, смачивали, плотно удерживали на стопе или кисти после чего проводили процедуру электрофореза (сила тока 5мА, 15мин). Затем бахилы или рукавицы снимали, высушивали на воздухе в помещении, складывали в индивидуальный пакет и затем помещали в холодильник до следующей процедуры. Для использования этих изделий при

проведении физиотерапевтических процедур совместно с врачами были разработаны методики (Приложения А; Б). Показано, что использовать одно и то же изделие можно до 3-х раз и более. Применение разработанных форм удобно пациентам.

Таким образом, можно считать доказанной целесообразность создания лечебных текстильных материалов для проведения физиотерапевтических процедур, при которых выбранный по медицинским показаниям ЛП нанесен на текстильную основу по технологии текстильной печати. Использование созданных лечебных материалов позволяет усилить физиотерапевтическое воздействие медикаментозным. За счет применения разработанной в диссертации технологии получения лечебных материалов и композиций, для ее осуществления удается достичь высокой концентрации ЛП в очаге поражения при направленном, в т.ч. трансдермальном подведении препаратов, что доказано как при проведении различных модельных экспериментов, так и при клинических испытаниях.

Разработанные технологии позволяют создавать материалы с широким спектром требуемых по медицинским показаниям ЛП, с различным временем пролонгации их действия, используя (в зависимости от области применения) различные текстильные материалы, полимерные композиции для введения ЛП и создавая изделия в различных выпускных формах. Технологические регламенты, а также методические рекомендации по применению в физиотерапии разработанных материалов даны в Приложениях.

Заключение

1. С целью разработки технологии производства аппликационных лечебных текстильных депо-материалов (ТМ) с лекарственными препаратами (ЛП) для применения в физиотерапии проведен анализ литературы, освещающий способы введения ЛП в ТМ, на основании чего предложено использовать для указанной цели технологию ТП. С целью выбора ТМ для нанесения печатной композиции изучены санитарно-гигиенические и физико-механические свойства трикотажных и нетканых полотен, разрешенных для медицинского использования. Показано, что в качестве основы для изготовления указанных лечебных материалов следует использовать специальное холстопршивное нетканое полотно гигроскопичное (вискозное волокно 60%, хлопковое волокно 40%, развес 160 г/м²) для наложения на кожу и полотно нетканое вискозно-полиэфирное (вискозное волокно 70%, полиэфирное волокно 30%, развес 60г/м²) для расположения в полостях (носовых пазухах и ушных раковинах).

2. Проведен выбор загустителей печатной композиции среди полимеров, разрешенных для применения в медицинской практике (А.н., н.с.С.Х., коллагена и гиалуроновой кислоты и их смесей) для их использования при создании лечебных материалов в физиотерапии. Исследованы закономерности процесса набухания полимеров - загустителей в различных модельных средах для оценки влияния набухания полимеров на скорость массопереноса и концентрацию введенных в них ЛП в очаге поражения. Показано преимущество использования полимера-загустителя А.н. или смеси А.н. и гиалуроновой кислоты. Исходя из полученных экспериментальных данных, технологических и экономических соображений, для создания лечебных материалов в качестве основного полимера-загустителя рекомендовано использование А.н.

3. Проведены исследования реологических свойств и печатно-технических характеристик систем на основе А.н. и бикомпонентных смесей А.н. и натриевой соли сукцината хитозана, А.н. и коллагена, А.н. и гиалуроновой кислоты. Показано, что наиболее удовлетворяющими характеристиками обладают полимер-загуститель А.н.7% и смеси полимеров: А.н. 6%+сукцинат хитозана

15%, в соотношении 50:50; А.н. 7% + гиалуроновая кислота 0,8%, в соотношении 70:30 с введенными ЛП. Изучено влияние введения ЛП (лидокаин, мексидол, гидрокортизон) на реологические свойства полимерных композиций. На основе полученных результатов разработан научно-обоснованный состав композиции для получения лечебных материалов, используемых в физиотерапевтическом лечении, по технологии ТП.

4. Изучено влияние электрического поля, используемого при электрофорезе, на состояние водного раствора альгината натрия. Установлено, что при пропускании электрического тока через слой геля А.н. происходит перераспределение концентрации полимера по его объему. При достижении определенной концентрации наступает фазовое разделение и на границе раздела ТМ-биологический субстрат образуется слой гидрогеля повышенной плотности. На основе полученных результатов установлено, что величина напряжения при проведении физиотерапевтических (электрофорез) процедур с использованием разрабатываемых материалов для физиотерапии не должна превышать 30В.

5. Установлено, что при пропускании электрического тока через гидрогель на основе альгината натрия происходит изменение величины рН в анодном и катодном пространстве, что следует учитывать при выборе электрофоретируемых препаратов.

6. Проведено исследование электрофоретического массопереноса модельных (лекарств) органических соединений с различной растворимостью из ТМ с нанесенным слоем полимера-загустителя А.н. Доказана целесообразность использования А.н. в качестве загустителя, особенно при электрофорезе труднорастворимых ЛП.

7. Проведены исследования по определению влияния разных видов физиотерапевтических воздействий (электрофорез, фонофорез, лазерофорез, магнитофорез) на массоперенос ЛП из лечебных салфеток с нанесенными, по технологии ТП полимерными композициями с введенными в них ЛП (лидокаина гидрохлорид, мексидол, гидрокортизона ацетат). Установлено, что наибольший

массоперенос ЛП происходит при воздействии электрического тока и ультразвука.

8. Доказано, что созданные лечебные текстильные депо-материалы обладают пролонгированным действием, достигаемым за счет специфики введения ЛП в текстильный материал по технологии ТП, позволяющей создать в ТМ «депо» для ЛП. Показано, что время пролонгации массопереноса ЛП из ТМ к очагу поражения и концентрация доставленного ЛП в патологическом очаге зависит от выбора ТМ, полимера-загустителя и свойств ЛП. Установлена и доказана возможность многоразового использования создаваемых материалов.

9. Показано, что кинетика массопереноса ЛП обусловлена спецификой технологии ТП. Скорость массопереноса ЛП наиболее высокая на начальной стадии при использовании в качестве полимера-загустителя А.н. и смеси полимеров-загустителей А.н. и гиалуроновой кислоты, что важно для создания «ударной дозы» в патологическом очаге за короткое время; если по медицинским показаниям необходимо добиться более длительной пролонгации действия препарата, то следует применять смесь полимеров А.н. и натриевой соли сукцината хитозана.

10. С помощью спектрофотометрического метода проведены сравнительные исследования по влиянию электрофореза и фонофореза на глубину и полноту массопереноса ЛП (лидокаина гидрохлорида, гидрокортизона ацетата) в модель неповрежденной кожи (коллагеновая многослойная мембрана). Показано, что проникновение ЛП через слои коллагеновой мембраны зависит от растворимости и молекулярной массы ЛП. На основании проведенных экспериментов доказано, что используемые в работе ЛП возможно использовать в смеси, т.к. они не влияют на скорость и полноту массопереноса друг относительно друга и не взаимодействуют между собой.

11. Проведены исследования по влиянию диметилсульфоксида (ДМСО) на массоперенос ЛП (лидокаина гидрохлорид, гидрокортизона ацетат) во внешнюю среду при электрофорезе. Показано, что ДМСО оказывает существенное влияние

на полноту и глубину проникновения ЛП в модель кожи - коллагеновую мембрану.

12. На основе разработанной научно-обоснованной технологии получения лечебных материалов для физиотерапии созданы лечебные изделия с пролонгированными и прогнозируемыми свойствами для направленной доставки ЛП в патологический очаг организма. Изделия предлагается выполнять в виде салфеток (для расположения на поверхности кожи и в различных полостях: носовые пазухи, ушные раковины), рукавиц (для покрытия кистей рук), бахил (для покрытия ступней ног).

13. Проведены клинические испытания разработанных материалов с ЛП (лидокаина гидрохлорид, гидрокортизона ацетат) в физиотерапевтическом отделении МОНИКИ им. Ф.М.Владимирского. Показано, что применение данных материалов показало хорошую переносимость и высокую эффективность лечения по сравнению со стандартными методиками использования в физиотерапии материалов с ЛП.

14. Проведены токсикологические, медико-технические испытания разработанных материалов с ЛП в ФГУ «ВНИИИМТ». Показано, что разработанные материалы с гидрокортизона ацетатом и лидокаином, мексидолом, мочевиной по токсиколого-гигиеническим и санитарно-химическим показателям отвечают требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, контактирующим с раневой поверхностью, нетоксичны, стерильны, отвечают требованиям нормативной документации.

15. Разработаны и утверждены технологические регламенты получения лечебных депо-материалов для физиотерапии: салфеток «Колетекс-ЛГК-Ф», рукавиц «Колетекс-РЛГК-Ф», бахил «Колетекс-БЛГК-Ф» многократного действия по разработанной в представленной диссертации технологии.

16. Разработаны методики применения созданных лечебных текстильных депо-материалов в физиотерапевтических отделениях медицинских учреждений.

17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛП – лекарственный препарат

ПК – полимерная композиция

ТТС – трандермальные терапевтические системы

ТФС – трандермальные физиотерапевтические системы

ТЭТС – трандермальные электротерапевтические системы

ТМ – текстильный материал

НМ – нетканый материал

А.н. – альгинат натрия

н.с.С.Х – натриевая соль сукцината хитозана

ТП - текстильная печать

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Артроз: хроническое заболевание суставов обменного характера, сопровождающееся изменениями в сочленяющихся поверхностях костей. В основе заболевания лежит нарушение питания суставных (эпифизарных) концов костей. Вследствие изменения проходимости или повреждения питающих кость сосудов возникают асептические некрозы, усугубляющие поражения в суставе.

Артрит: воспаление сустава.

Волосной фолликул (волосная луковица)— корень волоса вместе с окружающим его корневым влагалищем, к фолликулу прикреплены сальные железы, а потовая железа.

Интрацеллюлярный - внутриклеточный, локализующийся внутри клетки.

Капилляры: мелкие кровеносные сосуды, соединяющие артерии и вены.

Парентерально: путь введения лекарственных средств в организм, при которых они минуя желудочно - кишечный тракт, т.е. инъекции, ингаляции и трансдермальный (черезкожный) путь введения лекарственных средств.

Перорально - прием лекарств в рот.

Трансцеллюлярный – черезклеточно, движение через клетки.

Эпителий: слой клеток, плотно уложенных так, что они образуют поверхность или выстилают изнутри каналы и полости тела; выполняет в основном защитную, выделительную и всасывающую функции.

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

Энхансеры: вещества усилители проницаемости структуры микрокапилляров рогового и блестящего слоев эпидермиса.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Человек и лекарство : тр. VII Рос. нац. конгресса, 10-14 апр. 2000 г., Москва. – М. - 2000. – 744 с.
2. Кривонос, О.В. Меры по реализации национальной онкологической программы и постановления правительства Российской Федерации по совершенствованию онкологической помощи населению / О. В. Кривонос, В. И. Чиссов, В. В. Старинский // Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа : VII съезд онкологов России: сб. материалов науч.- практ. конф. с междунар. участием. – М., 2009. – Т.1. – С. 3-5.
3. Олтаржевская, Н.Д. и др. Применение лечебных текстильных материалов «Колетекс» в онкологии и лучевой терапии / Н.Д.Олтаржевская // Медицинская физика. - 2003. - №4. - С. 22-32.
4. Энциклопедический словарь.- М., 1983.-840с.
5. Азов, С.Х. Методологические основы физиотерапии / С.Х.Азов. - Ставрополь: СМИ. - 1991. - 130с.
6. Пономаренко, Г.Н. Электромагнитотерапия и светолечение / Г.Н.Пономаренко. – СПб, 1995.-256с.
7. Улащик, В.С. Очерки общей физиотерапии / В.С.Пономаренко.- Минск; Наука и техника. - 1994. - 200с.
8. Оранский, И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы / И.Е. Оранский.- М.: Медицина. - 1988. -288с.
9. Ясногорский, В.Г. Электротерапия / В.Г.Ясногорский. - М.; Медицина, 1987.-256с.
10. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии: Справочное пособие / В.С. Улащик.- Мн.: Книжный дом, 2013.-448с: ил.
11. Техника и методики физиотерапевтических процедур (справочник) под ред. В.М.Боголюбова. Москва 2008. - 405с.

12. Физиотерапия для врачей общей практики.- Симферополь-Ялта, 2005, с.8.
13. Демецкий, А.М. Современные представления о механизмах лечебного действия магнитных полей / А.М.Демецкий // Магнитология. -1991. - №1. -С.6-11.
14. Боголюбов, В.С.Общая физиотерапия / В.С.Боголюбов, Г.Н.поомаренко. – М. - СПб: СЛП, 1997. - 480 с.
15. Эрнандес, Е. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е.Эрнандес, А.Марголина, А. Петрухина. М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ». - 2003. - 340с.
16. Ландсберг, Г. С. Элементарный учебник физики. Том III/ Г.С.Лансберг. – М.: Наука. - 1986. - 663с.
17. Узденский, А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии / А.Б.Узденский. - М.: - 2010.-327с
18. Самосюк, И.З. Терапия ультразвуковыми волнами (Научно-практические материалы по применению физических факторов в клинической практике) / И.З. Самосюк, Г.Е. Шимов, Н.В. Чухраев, Е.Э.,Лавриненко, Н.И.Самосюк, Е.В.Парамончик. - Киев. 2003. -173с.
19. Гейниц, А.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии / А.В.Гейниц, С.В.Москвин. - М. - Тверь: Издательство «Триада». - 2010. - 400 с.
20. Москвин, С.В. Основы лазерной терапи / С.В.Москвин, А.А.Ачилов.– М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. - 256 с.
21. Байбеков, И.М., Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях / И.М.Байбеков, Р.Ш.Мавлян-Ходжаев, А.Г.Эрстекис, С.В.Москвин. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. -256 с.
22. Прикулс, В. Ф. Лекарственный фотофорез комплексной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом: дисс. ... док-ра мед. наук: 14.00.51,14.00.21/ Прикулс Владислав Францевич – М. – 2009. - 450с.
23. Москвин, С.В. Лазерная терапия в педиатрии/ С.В.Москвин, А.Н.Наседкин, А.Я.Осин, М.А. Хан. — М. — Тверь: ООО «Издательство «Триада». - 2009. — 480 с.

24. Мизина, П.Г. Черезкожное введение лекарственных средств: Учебное пособие / П.Г. Мизина. - Самара. САМ ГМУ. - 2004. - 142с.

25. 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..... док-ра техн. наук: 05.19.02 / Коровина Мария Анатольевна. – М. - 2011. - 335с.

26. Эрнандес, Е. Сквозь барьер / Е.Эрнандес // Научный альманах Косметика и медицина.-2001.- 6 (25).- С.36-48.

27. Олтаржевская, Н.Д. Теоретические основы и технология получения текстильных медицинских материалов с заданными свойствами.: дисс... док-ра техн. наук: 05.19.03 / Олтаржевская Наталия Дмитриевна. -С- ПбГУТиД, 1994. - 366с.

28. Мальнев, С. А. Нетканые материалы в средствах гигиены, быту и на производстве / С.А.Мальнев // Технический текстиль. - 2009. - №19. - С.13.

29. Козинда, З.Ю. Методы получения текстильных материалов со специальными свойствами / З.Ю.Козинда, И.Н.Горбачева, Е.Г.Суворова, Л.М.Сухова. - М.: Легпромбытиздат.- 1988 .- 112 с.

30.Олтаржевская, Н.Д. Текстиль и медицина. Перевязочные материалы с пролонгированным лечебным действием / Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Л. Б. Савилова // Рос. хим. журн. – 2002. – Т. XLVI, ч.1. – С. 133 – 141.

31. Кричевский. Г.Е. Все или почти все о текстиле: учебное пособие: в 3-х т. / Г.Е.Кричевский. – М.: [Б.и], 2013.- Т1.-240с., Т2.-192с.

32. Рыжов, А.И. Разработка технологии производства материалов медицинского назначения: дисс. канд. технич. наук: 05.19.02 / Рыжов Александр Иванович. –М.- 2009.-147с.

33. Морыганов, А.П. Перспективные полимерные материалы для химико-текстильного производства / А.П.Морыганов, А.Г.Захаров, В.В. Живетин // Журнал Российского химического общества им. Д.И.Менделеева. - 2002, т XLVI, С.58-66.

34. Серебрякова Л.А. Формирование и оценка потребительских свойств иглопробивных нетканых материалов из вторичного сырья различного назначения: дисс....док-ра. техн.наук: 05.19.08/ Серебрякова Людмила Андреевна.- М.: 2009.-388с.

35. Морыганов, П.А. и др. Новые способы получения льносодержащих нетканых материалов со специальными свойствами.// Текстильная промышленность.- №2.- 2011г.- С.40-45.

36. Сергеенков, А.П. Тенденции развития производства нетканых материалов технического назначения / А.П. Сергеенков // Нетканые материалы. Продукция, оборудование, технологии. – 2012. – № 1. – С. 2-4.

37. Егорова, О.С. Влияние природы волокон и их поверхностной модификации на смачиваемость и капиллярность текстильных материалов: дисс. ... канд. технич. наук: 05.19.02 / Егорова Ольга Сергеевна.- М. -2010.-170с.

38. Фокина, Н.А. Разработка технологии медицинских льносодержащих НМ гидроструйным способом: автореф. дисс. ... канд. технич. наук: 05.19.02 / Фокина Нина Александровна.- М. -2009.-16с.

39. Горчакова, В.М. Медицинские льносодержащие нетканые материалы / В.М.Горчакова // Нетканые материалы. Продукция, оборудование, технологии.- №3, 2011.-15с.

40. Васильев, А.В. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А. Е. Васильев [и др.] // Химико-фармацевт. журн. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 29 – 42.

41. Simultaneous estradiol and levonorgestrel transdermal delivery from a 7-day patch: in vitro and in vivo drug deliveries of three formulations / L. I. Harrison [at al.] // Drug. Dev. Ind. Pharm. – 2 007. – Vol. 33, № 4. – P. 373 –380.

42. Vandervoort J. Microneedles for transdermal drug delivery : a minireview / J. Vandervoort, A. Ludwig // Front. Biosci. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 1711 –1715.

43. Хаджай, Я. И. Лекарственные формы и их классификация / Я. И. Хаджай // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными

биофармацевтическими свойствами: тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф., 24–26 окт. 1989 г. – Харьков, 1989. – С. 135–136.

44. Колпаков, Ф. М. Проницаемость кожи / Ф. М. Колпаков. – М.: Медицина, 1973. – 207 с.

45. Тенцова А. И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств / А. И. Тенцова, И. С. Азюгихин. – М.: Медицина, 1974. – 335 с.

46. Biopolymers as transdermal drug delivery systems in dermatology therapy / К. Н. Basavaraj [at al.] // *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.* – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 155–185.

47. Benson H. A. Elastic liposomes for topical and transdermal drug delivery / H. A. Benson // *Methods. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 605. – P. 77–86

48. Степанова, Э.Ф. Гели для чрескожного всасывания биологически активных веществ растительного происхождения / Э. Ф. Степанова [и др.] // *Человек и лекарство : V Рос. нац. конгр., 21-25 апр., 1998 г., Москва : тез. докл.* – М., 1998. – С. 529.

49. Tanner T. Delivering drugs by the transdermal route : review and comment / T. Tanner, R. Marks // *Skin. Res. Technol.* – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 249–260.

50. Effect of penetration modifiers on the dermal and transdermal delivery of drugs and cosmetic active ingredients / A. Otto [at al.] // *Skin. Pharmacol. Physiol.* – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 326–334.

51. Кравченко И.А. Влияние усилителей проницаемости кожи на трансдермальное введение феназепамa *in vitro* / И.А. Кравченко [и др.] // *Химико-фармацевт. журн.* – 2003. – Т.37, № 7. – С. 31–35.

52. Chandrashekar N. S. Microprocessor in controlled transdermal drug delivery of anti-cancer drugs / N. S. Chandrashekar, R. H. Shobha Rani // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2009. – Supp. № 1. – P. S189–S194.

53. Modelling transdermal delivery of high molecular weight drugs from microneedle systems / B. Al-Qallaf [at al.] // *Philos. Transact. Math. Phys. Eng. Sci.* – 2007. – Vol. 365, № 1861. – P. 2951–2967.

54. Олтаржевская, Н. Д. Лечебные текстильные материалы «Колетекс» – эффективные многофункциональные депо-системы / Н. Д. Олтаржевская, Г. Е. Кричевский // Химико-фармацевт. журн. – 2005. – № 3. – С. 42-50.

55. Береговых, В.В. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств / В.В. Береговых, Н.В. Пятигорская, Ю.А. Прудкевич, С.А. Кедик // Вестник МИТХТ. – 2012. – Т. 7. – № 5. – С. 17-22.

56. Шикина, Е.А. Использование трансдермальных лекарственных систем «Колетекс» в лечении остеоартроза и подагрического артрита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.05, 14.00.39 / Шикина Елена Алексеевна. – М., 2004.-16с.

57. Егорова Е.А. Разработка комплексной терапии ран конечностей различного генеза с применением поликомпозиционных перевязочных средств на текстильно-биополимерной основе: дисс... док-ра мед. наук. 14.00.27/ Егорова Елена Алексеевна.- М., 2005.-243с

58. Хрыкова А.Г. Лазерная терапия и новые перевязочные материалы в лечении детей с верхнечелюстными синуситами: дисс. ... канд. мед. наук.14.00.51 / Хрыкова Анна Георгиевна. - М.-2007.-164с.

59. Максимова, К.Л. Использование лечебных перевязочных материалов Активтекс® на догоспитальном этапе / К.Л.Максимова// Неотложная терапия, 33-4, 2002г. с.95-98.

60. Грибкова, В.А. Разработка технологии получения профилактических и лечебных текстильных материалов для косметологии и дерматологии/ 05.19.02 дисс...канд. техн. наук.-М., 2005.- 202с.

61. Кирьянова, В.В. Лазерное и баролазерная терапия в косметологии / В.В.Кирьянова, Т.Н.Королькова, Ю.Г.Скуратова. - СПб.: СПбМАПО, 2002. -28с.

62. Шерстнев, П.П. Полимеры в медицинской технике / П.П.Шерстнев. – М.: Медицина, 1980. – 368 с.

63. Лопатина, К.А. Растительные полисахариды в экспериментальной онкологии / К.А. Лопатина, Т.Г. Разина, Н.В. Шилова, А.М. Гурьев // Рос. биотерапевт. журн. – 2006. – № 1. – С. 17.

- 64 . Карепов, Г.В. ЛФК и физиотерапия в системе реабилитации больных травматической болезнью спинного мозга / Г.В. Карепов. - Киев.: Здоровье, 1991. -184 с.
65. Межнева, В.В. Разработка и применение гемостатических биологических клеев для имплантируемых медицинских изделий: дисс....док-ра.биолог.наук.: 14.00.41 / Межнева Валентина Васильевна.- М.: 2009.-192с.
66. Гальбрайт, Л.С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение / Л.С. Гальбрайт // Сорос. образоват. журн. – 2001. – Т. 7. – № 7. – С. 51-56.
67. Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение / Под ред. К.Г. Скрыбина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. – М.: Наука, 2002. – 368 с.
68. Хитозан per os: от пищевой добавки к лекарственному средству. / Под ред. Риккардо А.А. Муццарелли. – Нижний Новгород: Изд-во «Вектор – ТиС», 2001. – 372 с.
69. Большаков, И.Н. Инновационные аспекты применения хитозана в медицине / И.Н. Большаков // Рыбпром. – 2010. – № 2. – С. 42-47.
70. Хабаров, В.Н.Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине / В.Н. Хабаров, П.Я. Бойков, М.А. М.:- Практическая медицина.- 2012.- 224с.
- 71.Харитоновна, Е.А. Особенности динамики фосфоинодитов фосфатидилсеринов крови и грануляционной ткани при заживлении ран кожи в условиях применения гиалуроновой кислоты: дисс....канд. биолог.наук.: 03.00.04 / Харитоновна Елена Анатольевна.-Тверь,1997.-230с.
72. Андреев, С.М. Коллаген: структура и функции. Часть 1.// Косметика и медицина.-2001.- № 3.- с. 41-46.
73. Бодун, Р.Д. Применение биопокровов с дермальным нативным коллагеном при лечении ожогов II-III степени: дисс... канд. мед. наук. 14.00.27 / Бодун Регина Давидовна - Саратов, 2004.- 96с.
74. Улащик, В.С. Общая терапия. / В.С.Улащик, И.В.Лукомский. - Минск.- 2005.-512с.

75. Ясногородский В.Г., Карачевцева Т.В., Стрелкова Н.С. и др. Справочник по физиотерапии / Под ред. В.Г. Ясногородского. — М.: Медицина, 1992. — 512 с.
76. Мизина, П.Г. Введение лекарственных препаратов через кожу — достижения и перспективы (обзор) / П. Г. Мизина [и др.] // Вестник Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. — 2004. — №1. — С. 176 — 183.
77. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. — 1206 с.
78. Олтаржевская, Н.Д. Применение мочевины для интенсификации процессов крашения и печатания тканей / Н.Д. Олтаржевская // Текстиль. Пром-сть в СССР. — 1977. — № 28. — 40 с.
79. Гаврилин, М. В. Методы получения и анализа диметилсульфоксида / М. В. Гаврилин, Г. В. Сеньчукова, Е. В. Компанцева // Химико-фармацевт. журн. — 2000. — Т. 34, № 9. — С. 35 — 38.
80. Герасименко, М.Ю. Лекарственный лазерофорез с текстилем «Колетекс» в комплексном лечении детей с верхнечелюстными синуситами. Учебное пособие. Изд. МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.-М.,2009. - 15с.
81. Controlled release of Drugs: Polymer and Aggregate Systems (Edited by Morton Rosoff) VCH Publishers., 307с.
82. Офтальмология: научное руководство/под.ред. С.Э.Аветисова., К.А.Егорова., Л.К. Маметовой.,В.В.Нероева, Х.П. Тахчиди. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 994с.
83. Олтаржевская, Н.Д. Биологически активные текстильные материалы: Лекции: в 3-х ч. / Н.Д. Олтаржевская. — М.: Российск. заочн. ин-т текстил. и легк. пр-сти, 2001. — Ч. 1. — 31 с., Ч. 2. — 27 с., Ч. 3. — 40 с.
84. Олтаржевская, Н.Д. Новые способы получения лечебных текстильных материалов: обзорная информация / Н.Д. Олтаржевская, В.В. Рыльцев // Трикотажная и текстильно-галантерейная промышленность. — М.: ЦНИИТЭ Илегпром, 1992. — № 1. — 67 с.

85. Тихомиров, В.Б. Химическая технология производства нетканых материалов. / В.Б. Тихомиров. – М.: - Легкая индустрия. - 1971. - 334с.

86. Олтаржевская, Н.Д. Использование технологии отделки текстильных материалов для получения изделий медицинского назначения / Н.Д. Олтаржевская // Текстиль. химия. Спец. – 1997. – № 1 (10). – С. 71-80.

87. Савилова, Л.Б. Применение технологии печатания и аппретирования для получения медицинских повязок пролонгированного лечебного действия: автореф. дис. ... канд. техн. на-ук: 05.19.03 / Савилова Лариса Борисовна. – СПб., 1993. – 30 с.

88. Филатов, В.Н. Биологически активные текстильные материалы. Т. 1. Терапевтические системы «дальцекс-трипсин» / В.Н. Филатов, В.В. Рыльцев. – М.: Информэлектро, 2002. – 248 с.

89. Гранатович, Н.Н. Разработка эффективной технологии подготовки хлопчатобумажной ткани под цифровую печать активными красителями: автореф. дис....канд. техн. наук. 19.05.02/ Гранатович Наталья Николаевна: - М.: 2007.- 16с.

90. Грибкова, В.А. Текстиль и косметика. Что нового?/ В.А.Грибкова, Л.Б.Савилова, Н.Д.Олтаржевская // Текстильная промышленность, №5, 2002.

91. Кричевский, Г.Е. Физико-химические основы применения активных красителей. / Г.Е. Кричевский.- М.: Легкая индустрия.-1977.-264с.

92. 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.

93. Хассан, Сулейман Али. Разработка эффективных технологий крашения и печатания хлопчатобумажных тканей бифункциональными активными красителями : дисс ... канд. техн. наук. 05.19.02 / Хассан Сулейман Али-., СПб. 2007.- 195 с.

94. Ершов, Ю.А. Коллоидная химия. Физическая химия дисперсных систем / Ю.А. Ершов.-М.:ГЭОТАР-Медиа,2012.-352с.

95. Тагер, А.А. Физико-химия полимеров, 3е изд., переработанное / А.А. Тагер.- М.: -Химия. 1978.- 544с.

96. Енгибриян, Л.Г. Получение и свойства водорастворимых производных хитозана и пленочных материалов на их основе: дисс... канд. хим. наук: 02.00.06/ Енгибарян Лоретта Германовна -,М.-2004.-123с.

97.Коченкова, И.И. Комплексное использование альгинатов в технологии мясных рубленых изделий: дисс.... канд. техн.. наук. 05.18.04 / Коченкова Инна Игоревна. - М.:2002.-198 с.

98. Кричевский, Г.Е. Нано-, био-, химические технологии и производство нового поколения волокон, текстиля и одежды / Г.Е. Кричевский. – М.: [Б. и.], 2011. – 528 с.

99. Руденко, Д.А. Физико-химические основы модификации пленок хитозана. автореф. дисс...канд. мед. наук. 02.00.04/ Руденко Дарья Андреевна–, Саратов. 2013.-19с.

100. Кричевский, Г.Е. Диффузия и сорбция в процессах крашения и печатания / Г.Е. Кричевский. – М.: Легкая индустрия, 1981. – 208 с.

101. Лябин М.П., Семенов П.С. Совершенствование технологии получения хитозана/ М.П.Лябин., П.С. Семенов// Вестник Волгоградского государственного университета. Серия11: Естественные науки.-2011.-№2, с.17-21.

102. Усов, А.И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы, анализа, определение состава и установление строения / А.И.Усов// Успехи химии.-1999.- Т.68.-№11-с.1051-1061.

103.Коровина, М.А. Разработка технологии получения лечебных текстильных материалов для хирургии и онкологии: дис. ... канд. техн. наук: 05.19.02 / Коровина Мария Анатольевна. – М., 2000. – 248 с.

104. Ляликов, Ю.С Физико - химические методы анализа. Издана 5-е, перераб. и доп / Ю.С. Ляликов. - М.: «Химия»,1973.-536с.

105. Малкин, А.Я. Реология: концепции, методы, приложения / А.Я. Малкин, А.И. Исаев; пер. с англ. – СПб.: Профессия, 2007. – 560 с.

106. Сенахов, А.В. Загустки, их теория и применение / А.В. Сенахов, В.В. Коваль, Ф.И. Садов. – М.: Легкая индустрия, 1972. – 304 с.

107. Rheological evaluation of inter-grade and Inter-batch variability of sodium alginate / Shao Fu, Ankur Thacker, Diana M. Sperger, Riccardo L. Boni, Sachin Velankar, Eric J. Munson, Lawrence H. Block. // AAPS PharmSciTech. – 2010. – V. 11. – № 4. – P. 1662-1674.

108. Типовые технологические режимы печатания трикотажных полотен и изделий. – М.: ЦНИИТЭИлегпром, 1989. – 128 с.

109. Симбирских, Е.С. Свойства растворов высокомолекулярных соединений. Учебное пособие/ Е.С.Симбирских. – Мичуринск, из-во МичГАУ, 2006.-25с.

110. Душкин, А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ /А.В.Душкин, Л.П. Сунцова, С.С.Халиков // Фундаментальные исследования.-1013.-№1 (часть2).- с.448-457.

111. Денисов, В.В., Дрововозова Т.И., Лозановская И.Н., Луганская И.А., Хорунжий Б.И., Химия:учебное пособие /Под.ред. проф. В.В. Денисова.-М.:ИКЦ «МарТ»; Ростов н/Д: Издательский центр«МарТ», 2003. - 464с.

112. Кричевский, Г.Е. Новое в теории и практике применени активных красителей/ Г.Е. Кричевский. - М.: Лег. Индустрия, 1976. - 48с.

113. G.R. Scely, R.R. Knotts // Carbohydr. Polym. 1983. V.3 p.109.

114. Захарова, О.А. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов при действии стресс-факторов и коррекции состояния организма биологически активными веществами: дис...канд.биолог.наук: 03.03.01/ Захарова Ольга Анатольевна. -Нижний Новгород, 2012. -119с.

115. Ребров В.Г. Исследование электрических свойств поверхности клеток. Учебное пособие/ В.Г. Ребров.- Саратов: 2009.-8с.

116. Медицинская аппаратура. Полный справочник. М. Эксмо, 2007. – 608 с.

117. Ремизов, А.Н. Медицинская и биологическая физика / А.Н.Ремизов, А.Г.Максина, А.Я.Потапенко. – М.: Дрофа.- 2005.- 558 с.

118. Калакутский, Л.И. Аппаратура и методы клинического мониторинга: Учебное пособие / Л.И.Калакутский, Э.С.Манелис. - М.: Высшая школа. -2004.- 156с.
119. Стромберг, А.Г. Физическая химия / А.Г. Стромберг, Д.П. Семченко.-М.: Высшая школа, 2001. – 527 с.
120. Липатова, И.М. Хитозан - волокнистые материалы для пролонгированного введения лекарственного препарата лидокаина / И.М.Липатова, Л.И.Макаров, Е.А.Мизина// Химия и химическая технология.- 2012. Т. 85, вып. 7. С. 1090-1094.
- 121.Шохин, И.Е. Изучение сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств: автореф. дис...канд. фарм. наук.:15.00.02/ Шохин Игорь Евгеньевич.-М.: -2009.-24с.
122. Пат. 2041951 Российская Федерация, МПК С12Р33/00, С12Р33/02, С12R1:06, С12Р33/00. Способ получения преднизалона/ Редикульцев Ю.В.; Суходольская Г.В.; Кощеенко К.А.; Кудряшов В.К.; заявитель и патентообладатель Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН №5065537/13; за-явл. 09.10.1992;опубл. 20.08.1995
123. Кузнецов, А.В. Биофизика электромагнитных воздействий. (Основы дозиметрии) / А.В.Кузнецов. - М.: Энергоатомиздат.- 1994.- 255с.
124. Березовский, В.А. Биофизические характеристики тканей человека: Справочник / В.А.Березовский, Н.Н. Колотилов. - Киев: Наукова думка.-1990.- 224с.
- 125.Челидзе, Т.Л. Диэлектрическая спектроскопия гетерогенных систем / Т.Л.Челидзе, А.И.Деревянко, С.Д.Куриленко.- Киев: Наукова думка, 1977.- С.231.
126. Korobeynikov S. M., Sinikh Yu. N., “Bubbles and Breakdown of Liquid Dielectrics”, 1998 IEEE Int. Symp. on Electrical Insulation, IEEE No. 98CH36239, Arlington, USA, 1998, P. 603.
127. Felici N. “Electrostatics and hydrodynamics”. J. of Electrostatics, 1977-1978, V.4, p.119.

128. Улащик, В.С. Ультразвуковая терапия / В.С.Улащик, А.А.Чиркин. - Минск: Белорусь, 1983.- 254с.
129. Наносов, Е.А. Ревматология. Национальное руководство / Е.А. Наносов. Е.А., В.А.Наносова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008.-737с.
130. Алексеев, А.А. Остеохондроз, заболевания связок, суставов, мышц / А.А.Алексеев, Н.В.Заворотинская. - М.: Гидриатика.2008.-148с.
131. Олтаржевская, Н.Д. Лечебный текстиль: моделирование диффузии лекарств через кожу / Н.Д. Олтаржевская, Г.Е. Кричевский, Н.В. Кузина, В.А. Грибкова // Текстиль. химия. – 2003. – № 2. – С. 37-43.
132. Боровиков, А.А. Математическая статистика / А.А.Боровиков.-М: Наука,1997.-772с.
133. Григорович, Н.А. Клиническое применение препарата димексид / Н.А.Григорович, С.Ф.Дорофтиенко, Т.М.Григорович. // Медицинские новости - №16.- 2009. - С18.
134. Дацковский, Б.М. Диметилсульфоксид (фармакология, применение в дерматологии и смежных специальностях) Б кн.: Вопросы экспериментальной дерматологии / Б.М.Дацковский, А.С.Закс, Л.С.Митрюковский.- Пермь.- 1973. - С. 3-82.
- 135.Макшанов, И.Л. Димексид в системе профилактики и лечения гнойно-септических заболеваний / И.Л.Макшанов, А.А.Полынский, Л.И.Крупский, И.В.Хильмончик.- Первый Белорусский междунар. конгресс хирургов. - Витебск, 1996. - С. 254-255.
- 136.Виноградова, И.В. Местное лечение острых средних отитов комбинацией лекарственных средств на основе димексида: автореф. дис. ...канд. мед. наук. 14.00.04 / Виноградова Ирина Витальевна. СПб.: -2004. - 15 с.
- 137.Сеньчукова, Г.В. Обоснование состава и стандартизация лекарственных форм, содержащих димексид: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. 15.00.02 / Сеньчукова Галина Владимировна - Пятигорск.- 2001. - 22 с.
138. Чепой, В.М. Диагностика и лечение болезней суставов / В.М. Чепой. -М.: Медицина.-1990. -272с.

139. Насредин, М.А. Хирургическое лечение пролежней области кресца у спинальных больных: дис... канд. мед. наук.:14.00.22 / Насредин Мукадис Амонович. - М.: 2002. - 144с.

140. Пат.2391087 Российская Федерация, МПК А61Р23/00, А61N1/30, А61N7/00, А61К33/06, А61Р19/00. Способ реабилитации детей и подростков с переломами в сочетании с остеопеническим синдромом/Степаненко Н. П., Липина Е.В., Кондратьева Е.И., Гамбриндашвили Е.Г., Павлова А.А., Барабаш Л.В., Мерзлякова Н.В., Шахова С.С. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное учреждение "Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (ФГУ "ТНИИКиФ Росздрава"); за-явл. 27.01.2010 опубл. 10.06.2010.

141. Фицпатрик Дж.Е., Элинг Дж.Л. Секреты дерматологии./Пер.с англ.-М.; СПб.: «Издательство БИНОМ»-«Невский Диалект», 1999.-512с.

142. № ФСР 2010/08172 , 2010-07-07 Владекс (Россия).

143. Салфетки Колетекс-Гем с фурагином кровоостанавливающая. ТУ 9393-008-58223785-2005.

144. Назаренко Л.В. Водоросли и продукты промышленного назначения на их основе/ Л.В.Назаренко, Н.В. Загоскина// Вестник Московского педагогического университета: Серия: Естественные науки:-2011,-№2.-с.85- 96.

145. Лябин М.П. Технология получения хитозана /М.П. Лябин, П.С.Сеняков// Вестник Волгоградского государственного университета. Серия11: Естественные науки. - 2011.№2.с17-21.

146. Никитенкова, В.Н. Хитин, хитозан и их производные. Области применения. Обзор / В.Н. Никитенкова, Н.В. Кузина // Текстиль. химия. – 2004. – № 4. – С. 18-25.

147. 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; за-явл. 11.05.2000; опубл. 20.08.2001.

148. Новикова, И.С. Применение коллагена в медицинских целях / И.С.Новикова, С.А.Сторублев // Успехи современного естествознания. -2012. - №6.- С.136а.
149. Хохлов, А.Р., Дормидонтова Е.Е. // Успехи физ. наук. 1997. Т.167. №2. С.113-128.
150. Хохлов, А.Р. // Соросовский образовательный журнал. 1998. №11. С.138-
151. Филиппова, О.Е. // Высокомолек. соед., серия С. 2000. Т.42.№12.С.2328-2352.
152. Данилова, М.А. Разработка технологии получения лечебных текстильных и гидрогелевых материалов для лучевой терапии онкологических заболеваний: дис. ... канд. техн. наук: 05.19.02 / Данилова Марина Алексеевна. – М., 2008. – 189 с.
153. ГОСТ 3813-72. Материалы текстильные. Ткани и штучные изделия. Методы определения разрывных характеристик при растяжении. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2004. – 20 с.
154. Дружинина, Т.В. Химические волокна: основы получения, методы исследования и модифицирование: Учебное пособие для химико-технологических факультетов высших учебных заведений / Т.В. Дружинина, Л.С. Слеткина, И.Н. Горбачева, Л.В. Редина; под ред. Т.В. Дружининой. – М.: МГТУ им. А. Н. Косыгина, 2006. – 472 с.
155. ГОСТ 3816-81. Плотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств. – М.: ИПК Издательство стандартов, 1997. – 13 с.
156. Лабораторный практикум по химической технологии текстильных материалов, под редакцией Кричевского Г.Е., М.: 1994 .- 398 с.
157. Кукин, Г.Н. Текстильное материаловедение. Ч. 3. / Г.Н. Кукин, А.Н. Соловьев; под ред. Г.Н. Кукина. – М.: Легкая индустрия, 1967. – 302 с.
158. ГОСТ 10550-93. Материалы текстильные, Плотна. Методы определения жесткости.

159. Шрамм, Г. Основы практической реологии и реометрии / Г. Шрамм.-М.: КолосС,2003.-312с.
160. Технология лекарственных форм: Учебник: в 2-х т. / Под ред. Л.А. Ивановой. – Т. 2. – М., Москва, 1991. – 544 с.
161. Обросов А.Н., Карачевцева Т.В., Ясногородский В.Г. и др. Руководство по физиотерапии и физиопрофилактике детских заболеваний / Под ред. проф. А.Н. Обросова и проф. Т.В. Карачевцевой. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1987. — 384 с.
162. Васильев, А.Ю.Использование трансдермальной лекарственной формы гидрокортизона ацетата для лечения острого подагрического приступа / А. Ю. Васильев [и др.] // Проблемы современной ревматологии : материалы Второй науч.-практ. конф. – М., 2005. – С. 74 – 79.
163. Лосева, С.В. Биodeградируемые покрытия на основе хитозана для усовершенствования свойств текстильных медицинских изделий, контактирующих с кровью / С. В. Лосева [и др.] // Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана : материалы 8-й Междунар. конф., 13 – 16 июня 2006 г., Казань. – М: ВНИРО, 2006. – С. 219 – 223.
164. Краюхина, М.А. Полиэлектролитные комплексы хитозана: формирование, свойства и применение / М. А. Краюхина, Н. А. Самойлова, И. А. Ямсков // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, № 9. – С. 854 – 869.
165. Ефименкова, М. Г. Разработка технологии получения аппликационных текстильных материалов для лечения заболеваний кожи : дис. ... канд. техн. наук : 05.19.02 / Ефименкова Мария Геннадьевн . – М.- 2010. – 193 с.
166. Ильина, С.Н.Химия и технология полимерных пленочных материалов и искусственной кожи. Лабораторные работы для студентов. Физико-химический анализ качества искусственных кож и пленочных материалов. Часть II. Под редакцией/ С.Н.Ильина,-М:, 1984. - 91с.
167. Манаенков, О.В. Влияние физико-химической модификации на массоперенос в альгинатных гелях: дисс....канд.хим.наук.: 02.00.04/ Минаенков Олег Викторович.- Тверь, 2005.-126с.

168. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – М.: Стандартинформ, 2009. – 132 с.

169. Рыжов, А.И. Медицинские изделия из лубяных волокон / А. И. Рыжов [и др.] //Текстиль. пром - сть. – 1998. – № 3. – С. 12 – 14.

170. Методы исследований в текстильной химии: Справочник / Под ред. Г.Е.Кричевского-М.: 1993-401с.

171. ГОСТ Р 7.0.11-2011. Система стандартов по информации, по библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. – М.: Стандартинформ, 2012. – 12 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное)



«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
по научной работе
Шумский В.И.

Методика применения бахил на текстильной основе с альгинатом натрия и лекарственными препаратами при физиотерапевтических процедурах.

1. Порядок применения бахил при электрофорезе.

Бахил смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную стопу пациента, сверху на тыльной поверхности стопы располагают гидрофильную прокладку и электрод, и соединяют с положительным полюсом аппарата. Второй электрод располагают поперечно на подошвенной поверхности стопы и соединяют с отрицательным полюсом аппарата. Электроды фиксируются эластичным бинтом. Сила тока 5 – 10 мА. Продолжительность процедуры 15 – 20 минут. После процедуры бахил оставляют до 30 – 40 минут на коже пациента, затем складывают в пакет. Бахил может использоваться в течение 3 последующих процедур. Курс лечения состоит из 10 – 15 ежедневных процедур.

2. Порядок применения бахил при магнитофорезе.

Бахил смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную стопу пациента. Индукторы устанавливаются рабочей поверхностью, без зазора, поперечно на тыльной и подошвенной поверхности стопы. Магнитное поле синусоидальное, режим непрерывный. Магнитная индукция 20 – 30 мТл. Продолжительность процедуры 10 – 20 минут на одно поле. При воздействии на несколько полей время процедуры до 40 минут. После процедуры бахил оставляют до 30 – 40 минут на стопе, затем складывают в пакет. Бахил может использоваться в течение 3 последующих процедур. Курс лечения состоит из 10 – 20 ежедневных процедур.

3. Порядок применения бахил при ультрафонофорезе.

Бахил смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную стопу пациента. Излучатель устанавливают излучающей поверхностью плотно на бахил и медленно круговыми движениями перемещают его по тыльной и подошвенной поверхности стопы. Интенсивность 0,2 – 0,6 Вт/см², режим непрерывный. Время воздействия 5 – 10 минут на одно поле, при общей продолжительности процедуры не более 15 минут. По окончании процедуры бахил оставляют на стопе до 30 – 40 минут, затем складывают в пакет. Бахил может использоваться в течение 3 последующих процедур. Курс лечения состоит из 8 – 12 ежедневных процедур.

4. Порядок применения бахил при лазерофорезе.

Бахил смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную стопу пациента. Сверху устанавливают излучатель. Воздействуют ИК-лазерным излучением в непрерывном режиме на тыльную и подошвенную поверхность стопы. Время воздействия 5 — 10 минут на одно поле, при общей продолжительности процедуры не более 25 минут. По окончании процедуры бахил оставляют на стопе пациента до 30 — 40 минут, затем складывают в пакет. Бахил может использоваться в течение 3 последующих процедур. Курс лечения состоит из 8 — 10 ежедневных процедур.

Методика разработана ответственным за клинические испытания
м.н.с. отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ МО МОНИКИ им.
М.Ф. Владимирского Мартыновой Н.О. и аспирантом МГУТУ им. К.Г.
Разумовского Фоминой Е.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
по научной работе
Шумский В.И.

Методика применения рукавиц на текстильной основе с альгинатом натрия и лекарственными препаратами при физиотерапевтических процедурах.

1. Порядок применения рукавиц при электрофорезе.

Рукавицу смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную кисть пациента, сверху на тыльной поверхности кисти располагают гидрофильную прокладку и электрод, и соединяют с положительным полюсом аппарата. Второй электрод располагают поперечно на ладонной поверхности кисти и соединяют с отрицательным полюсом аппарата. Электроды фиксируются эластичным бинтом. Сила тока 5 – 10 мА. Продолжительность процедуры 15 – 20 минут. После процедуры рукавицу оставляют до 30 – 40 минут на коже пациента, затем складывают в пакет. Рукавица может использоваться в течение 3 последующих процедур. Курс лечения состоит из 10 – 15 ежедневных процедур.

2. Порядок применения рукавиц при магнитофорезе.

Рукавицу смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную кисть пациента. Индукторы устанавливаются рабочей поверхностью, без зазора, поперечно на тыльной и ладонной поверхности кисти. Магнитное поле синусоидальное, режим непрерывный. Магнитная индукция 20 – 30 мТл. Продолжительность процедуры 10 – 20 минут на одно поле. При воздействии на несколько полей время процедуры до 40 минут. После процедуры рукавицу оставляют до 30 – 40 минут на кисти, затем складывают в пакет. Рукавица может использоваться в течение 3 последующих процедур. Курс лечения состоит из 10 – 20 ежедневных процедур.

3. Порядок применения рукавиц при ультрафонофорезе.

Рукавицу смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную кисть пациента. Излучатель устанавливают излучающей поверхностью плотно на рукавицу и медленно круговыми движениями перемещают его по тыльной и ладонной поверхности кисти. Интенсивность 0,2 – 0,6 Вт/см², режим непрерывный. Время воздействия 5 – 10 минут на одно поле, при общем продолжительности процедуры не более 15 минут. По окончании процедуры рукавицу оставляют на коже кисти до 30 – 40 минут, затем складывают в пакет. Рукавица может использоваться в течение 3

последующих процедур. Курс лечения состоит из 8 – 12 ежедневных процедур.

4. Порядок применения рукавиц при лазерофорезе.

Рукавицу смачивают физиологическим раствором и надевают на пораженную кисть пациента. Сверху устанавливают излучатель. Воздействуют ИК- лазерным излучением в непрерывном режиме на тыльную и ладонную поверхность кисти. Время воздействия 5 — 10 минут на одно поле, при общей продолжительности процедуры - не более 25 минут. По окончании процедуры рукавицу оставляют на кисти пациента до 30 — 40 минут, затем складывают в пакет. Рукавица может использоваться в течение 3 последующих процедур. Курс лечения состоит из 8 — 10 ежедневных процедур.

Методика разработана ответственным за клинические испытания
м.н.с. отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ МО МОНИКИ им.
М.Ф. Владимирского Мартыновой Н.О. и аспирантом МГУТУ им. К.Г.
Разумовского Фоминой Е.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное)

ООО «КОЛТЕКС»

«УТВЕРЖДАЮ»



Генеральный директор ООО «Колетекс»

Олтаржевская Н. Д.

2013 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство рукавиц на текстильной основе с альгинатом натрия,
лидокаином и гидрокортизона ацетатом «Колетекс-РЛГК-Ф»,
стерильных (ТУ 9393-026-58223785-2013 (проект))

ТР 26-58223785-2014

«СОГЛАСОВАНО»

Заместитель генерального директора

Начальник ОТК

Разработчик регламента

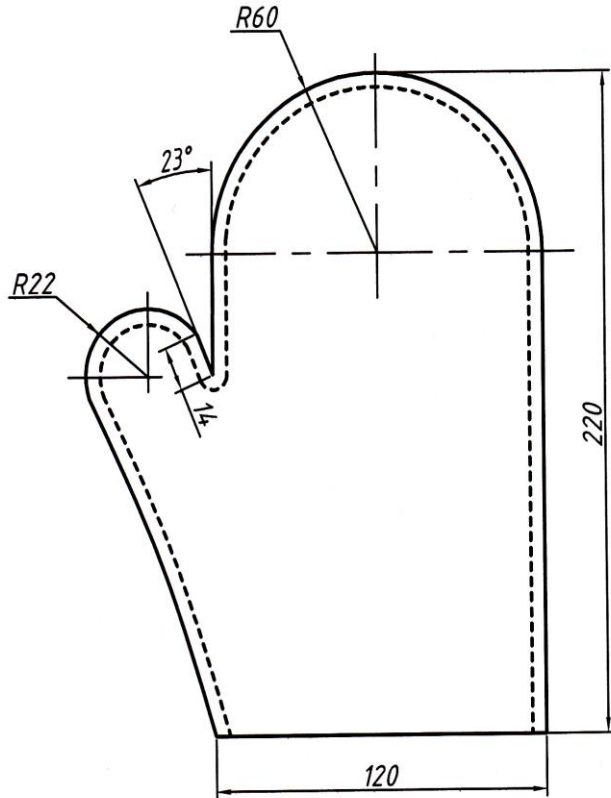
Ответственный за технику безопасности

Савилова Л. Б

Валуева М.И.

Фомина Е.В.

Гусев И.В.



				ТУ 9393-026-58223785-2014					
Изм	Лист	№ Докум	Подп	Дата	Рукавицы на текстильной основе "Колетекс - РЛГК - Ф"	Лит.	Лист	Листов	
						А	1	1	
Разраб				Фомина Е.В.		ООО "Колетекс"			
Пров				Олтаржевская Н.Д.					
Н. контр				<i>[Signature]</i>					
Чтв									

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное)

ООО «КОЛТЕКС»

«УТВЕРЖДАЮ»
 Генеральный директор ООО «Колетекс»
 Олтаржевская Н. Д.
 «07» августа 2013 г.



ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство бахил на текстильной основе с альгинатом натрия,
 лидокаином и гидрокортизона ацетатом «Колетекс-БЛГК-Ф»,
 стерильных (ТУ 9393-027-58223785-2013 (проект))

ТР 27-58223785-2014

«СОГЛАСОВАНО»

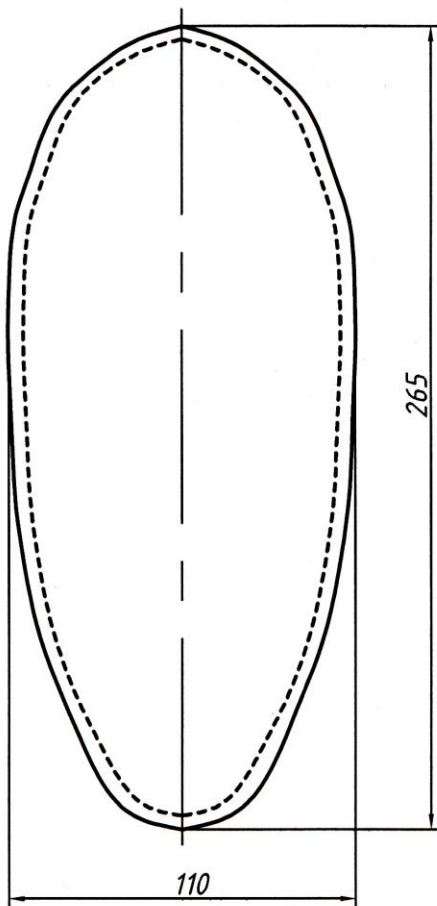
Заместитель генерального директора

Начальник ОТК

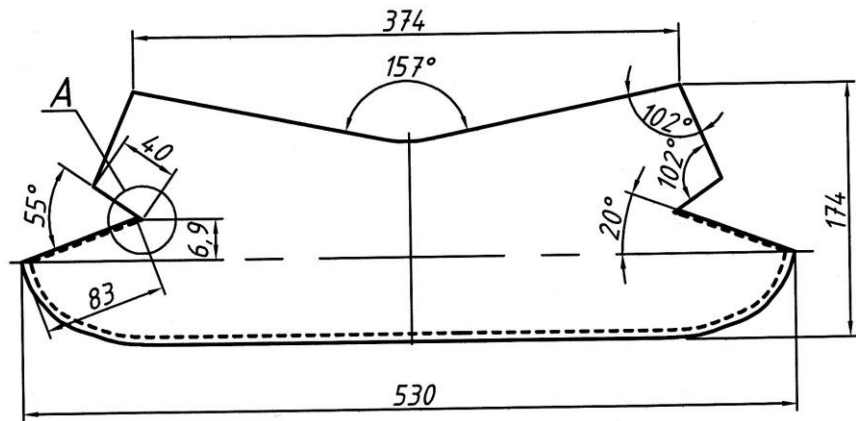
Разработчик регламента

Ответственный за технику безопасности

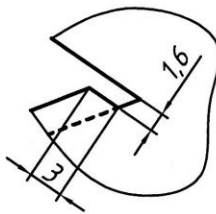
 Савилова Л. Б.
 Валуева М.И.
 Фомина Е.В.
 Гусев И.В.



					ТУ 9393-027-58223785-2014			
Изм	Лист	№ Докум	Подп	Дата	Бахилы на текстильной основе "Колетекс -БЛГК -Ф "	Лит.	Лист	Листов
Разраб		Фомина Е.В.				A	1	2
Пров		Олтаржевская Н.Д.	<i>Миссар</i>		ООО "Колетекс "			
Н.контр								
Утв								



A (2:1)



				ТУ 9393-027-58223785-2014			
Изм	Лист	№ Докум	Подп	Дата	Лит.	Лист	Листов
Разраб		Фомина Е.В.			A	2	2
Пров		Олтаржевская Н.Д.	<i>Масицкий</i>		ООО "Колетекс"		
Н.контр							
Утв							

Бахилы на текстильной основе "Колетекс - БЛГК - Ф"

ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное)

ООО «КОЛТЕКС»

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ООО «Колтекс»



Олтаржевская Н. Д.

2013 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство салфеток на текстильной основе с альгинатом натрия,
мексидолом, мочевиной и гидрокортизона ацетатом «Колтекс-ММГК-Ф»,
стерильных (ТУ 9393-028-58223785-2013 (проект))

ТР 28-58223785-2014

«СОГЛАСОВАНО»

Заместитель генерального директора

Начальник ОТК

Разработчик регламента

Ответственный за технику безопасности

Савилова Л. Б

Валуева М.И.

Фомина Е.В.

Гусев И.В.

2013

ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное)

ООО «КОЛТЕКС»

«УТВЕРЖДАЮ»



Генеральный директор ООО «Колтекс»

Олтаржевская Н. Д.

2013 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство салфеток на текстильной основе с альгинатом натрия,
лидокаином и гидрокортизона ацетатом «Колтекс-ЛГК-Ф»,
стерильных (ТУ 9393-025-58223785-2013 (проект))

ТР 25-58223785-2014

«СОГЛАСОВАНО»

Заместитель генерального директора

Начальник ОТК

Разработчик регламента

Ответственный за технику безопасности

Савилова Л. Б.

Валуева М.И.

Фомина Е.В.

Гусев И. В.