

УДК 667+61

## Текстиль и медицина. Перевязочные материалы с пролонгированным лечебным действием

Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Л. Б. Савилова

*НАТАЛИЯ ДМИТРИЕВНА ОЛТАРЖЕВСКАЯ — доктор технических наук, профессор, заместитель генерального директора ООО «НПО Текстильпрогресс Инженерной академии», заместитель директора ФГУП НИИ текстильных материалов. Область научных интересов: разработка технологий и создание перевязочных текстильных материалов пролонгированного действия с лекарственными препаратами.*

*МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА КОРОВИНА — кандидат технических наук, старший научный сотрудник отдела изделий медицинского назначения ООО «НПО Текстильпрогресс Инженерной академии». Область научных интересов: разработка технологий и создание перевязочных текстильных материалов пролонгированного действия с лекарственными препаратами.*

*ЛАРИСА БОРИСОВНА САВИЛОВА — кандидат технических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом изделий медицинского назначения ООО «НПО Текстильпрогресс Инженерной академии». Область научных интересов: разработка технологий и создание перевязочных текстильных материалов пролонгированного действия с лекарственными препаратами.*

117334 Москва, Мясницкая ул., д. 15, ООО «НПО Текстильпрогресс Инженерной академии», тел. (095)470-33-28, E-mail rutcc@cityline.ru

Текстиль и медицина — соединение этих понятий сегодня не удивительно. Текстиль в медицинской практике традиционно используется для изготовления перевязочных материалов. Бинт, марля, салфетки и различные индивидуальные пакеты всегда были и остаются на службе у людей, без них не обходится ни одна медицинская операция [1—4]. Эффективность применения текстильных материалов в медицине обусловлена такими их свойствами, как высокая сорбционная способность, эластичность, драпируемость (прилегание к поверхности сложной формы), воздухопроницаемость, легкость и другими ценными качествами.

В настоящее время совместные усилия химиков-текстильщиков, биологов и медиков сосредоточены на проблеме придания перевязочным материалам дополнительных лечебных свойств путем введения в текстильный материал лекарственных препаратов. С решением этой задачи расширяется область применения перевязочных материалов, их основное назначение — закрывать рану от инфекции и впитывать кровь (благодаря природным свойствам) дополняется лечебным действием за счет введенного лекарственного препарата. При этом весьма важно, чтобы введенный препарат оказывал длительное воздействие, что обеспечит пролонгированный лечебный эффект текстильного материала, а время действия и доза лекарственного препарата, перешедшая из текстильного материала во внешнюю среду (рану), должны соответствовать медицинским нормам. В случае пролонгированного лечебного действия перевязочных материалов исключается необходимость в частых перевязках, не нарушается процесс заживления раны, облегчается работа медперсонала.

Существует много способов введения лекарственных препаратов и биологически активных веществ в тек-

стильный материал [4—14]. Прежде всего это химическая иммобилизация, основанная на образовании химической связи между лечебным веществом и функциональными группами волокна, и иммобилизация лечебных препаратов на текстильном материале за счет физических сил. Первый путь, практически мало освоенный, интересен в основном с научной точки зрения. Для его реализации необходимо наличие функциональных групп в лечебном препарате и в волокнообразующем полимере (или нужные группы вводятся в полимер путем дополнительных химических превращений). Методы химической иммобилизации пока не получили должного развития. Проведение реакций ограничивается кругом применяемых волокнообразующих полимеров, требуется очень осторожный подход к выбору условий реакции, чтобы не изменить фармакологические свойства вводимых веществ. Массоперенос лекарственного препарата из текстильного материала во внешнюю среду осуществляется при условии последующей гидролитической деструкции связи между функциональными группами партнеров, участвующих в реакции. Такой подход — создание химической связи «лекарственный препарат— текстильный материал» с последующим ее гидролизом для обеспечения массопереноса препаратов во внешнюю среду, т.е. механизм «работы» материала с выполнением лечебных функций, достаточно сложен. Экономически он может быть оправдан не для всех лекарственных препаратов (даже при наличии у них функциональных групп), а лишь в случае эффективных уникальных препаратов, используемых в малых концентрациях, например, для иммобилизации некоторых ферментов.

Нами предлагается другой способ иммобилизации лекарственных препаратов и биологически активных веществ — физический, заключающийся в введении их

в полимерную композицию (например, на основе полисахаридов) и нанесении этой композиции на текстильный материал [4, 8, 15—17]. Для реализации этого способа могут быть использованы традиционные технологии, которые применяют при отделке тканей, а именно, печать и аппретирование (шпредингование). Полимерную композицию, наносимую на текстильный материал, в данном случае можно сравнить с печатной краской: полимер является загустителем, в который по аналогии с красителем введена субстанция лекарства. Разумеется, специфика применения создаваемого лечебного изделия выставляет особые требования ко всем компонентам как в отношении пригодности их для процесса печатания, так и с точки зрения допустимости их применения в медицине. Текстильный материал должен быть нетоксичен (нужен специальный контроль после отварки и отбели), не «осыпаться» в рану, быть атравматичным, т.е. не прилипать и не травмировать поврежденную поверхность; полимер должен обеспечивать необходимую для печатания композиции вязкость, и кроме того обладать дополнительным лечебным эффектом и т.д.

С учетом всех требований в качестве полимерной основы для композиции нами были выбраны альгинат натрия и кальция и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-KMЦ). Выбор альгинатов обусловлен тем, что они широко применяются как загустители при печатании тканей и благодаря способности к биодegradации обладают кровоостанавливающим, сорбционным и другими лечебными свойствами [17—20]. То же относится и к Na-KMЦ. Предлагаемая технология не ограничивает выбор лекарств и биологически активных веществ, используемых для получения лечебного материала, в частности можно использовать природные продукты пчеловодства. В композицию может быть введен как мало-, так и хорошо растворимый лекарственный препарат в любой концентрации, выбор которой определяется медицинскими показаниями и связан с разрешенными суточной и ударной дозами, сроком службы материала [21].

Предлагаемая технология иммобилизации позволяет получать лечебные материалы (аппликации, салфетки и т.д.), обладающие важным свойством — пролонгированным лечебным действием, что обеспечивается характером распределения вводимого вещества на лечебном материале. В наносимой на материал композиции загуститель играет роль «депо» для диспергированного лекарственного препарата, а текстильный материал, в объеме и на поверхности которого распределяется композиция, — это «двойное депо» для лекарства. Именно этот эффект «двойного депо», создаваемого при выбранной технологии нанесения, обуславливает пролонгацию массопереноса лекарственного препарата из лечебного текстильного материала (аппликации, салфетки) во внешнюю среду (рану). Схематично распределение лекарственного препарата на текстильном материале представлено на рис. 1.

Некоторое количество лекарственного препарата после сушки материала с нанесенной композицией фикс-

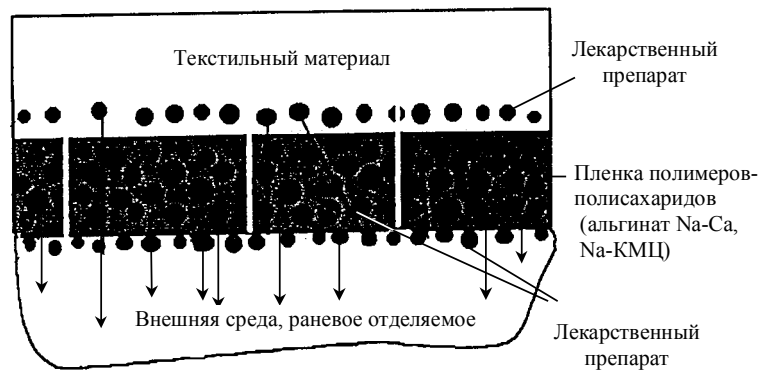


Рис. 1. Схема распределения лекарственного препарата и полимера-загустителя на текстильном материале после печати полимерной композиции и сушки

сируется на его поверхности (точнее на поверхности пленки загустителя, нанесенного на салфетку). Это первая часть препарата, ее концентрация во многом определяется условиями сушки, а также растворимостью и дисперсностью лекарственного препарата и составляет 10—15 % от всего количества нанесенного препарата. Эта лекарственная субстанция после наложения салфетки на рану (мокнущую, кровоточащую или при предварительном смачивании материала) сразу переходит во внешнюю среду, создавая там ударную дозу  $C_y$  (рис. 2). При этом концентрация препарата во внешней среде резко возрастает.

При нанесении композиции на материал полимер-загуститель распределяется как на поверхности, так и в объеме материала. Физически иммобилизованный в загустителе и вместе с ним нанесенный на текстильный материал лекарственный препарат составляет вторую часть. Скорость массопереноса этой части лекарства определяется свойствами полимера-загустителя (природа полимера, его молекулярная масса, концентрация, скорости набухания и биодegradации во внешней среде и т.д.). По мере проникновения в материал внешней среды — смачивающего раствора (вода, физиологиче-

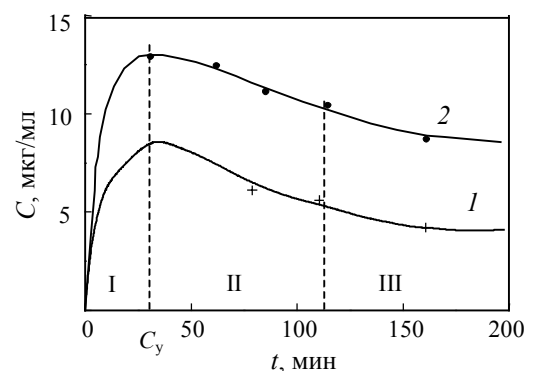


Рис. 2. Кинетические кривые изменения во внешней среде концентрации фурацилина, нанесенного в составе полимерной композиции на текстильный материал, при десорбции лекарства.

Загуститель — Na-KMЦ, внешняя модельная среда —  $H_2O$ , модуль = 10. 1 — хлопчатобумажное полотно; 2 — трикотажное полотно; I, II, III — десорбция соответственно 1-ой, 2-ой, 3-ей части лекарственного препарата

ский раствор) или эксудата (электролиты, 0,1 М, рН = 7,4) состояние полимера меняется, он набухает и растворяется. Скорость этих процессов симбатна скорости массопереноса лекарства.

Скорость набухания полимеров невелика, что не позволяет говорить о мгновенном установлении равновесного значения концентрации как электролита, так и лекарственного препарата — скорость массопереноса изменяется во времени монотонно (см. рис. 2). По мере биодеградации и уноса полимера в лимфу и кровоток концентрация лекарства во внешней среде меняется, равновесие концентраций его на поверхности материала и ране сдвигается, в результате происходит десорбция следующей порции лекарственного препарата, поддерживающей лечебную концентрацию лекарства в ране. Количественно доля этой части лекарственного препарата составляет 70—90 % от нанесенного, и именно она в основном отвечает за пролонгированное действие лечебного материала.

Заметим, что от перевязочных материалов с пролонгированным лечебным действием иммобилизованных на них лекарственных препаратов наиболее часто требуются перенос ударной дозы в начальный момент лечения и сохранение суточной дозы в течение последующих 2—3 суток.

После того, как полимер и распределенный в нем лекарственный препарат полностью десорбируются в рану, на текстильном материале остается третья часть препарата, удерживаемая в порах волокна. Определяющими факторами массопереноса этой части лекарства во внешнюю среду являются сродство препарата к волокнуобразующему полимеру, природа волокнуобразующего полимера и структура текстильного материала.

Таким образом, в основе функционирования лечебных перевязочных материалов лежат процессы набухания и растворения полимера-загустителя, десорбция его и лекарственного препарата из текстильного материала и массоперенос лекарства во внешнюю среду (рану). Знание кинетики этих процессов и факторов, влияющих на нее, открывает пути управления «работой» лечебного перевязочного материала.

Нами были проведены широкие исследования по изучению кинетики этих процессов. Кратко остановимся на полученных результатах.

Скорость набухания полимерных пленок оценивалась косвенно по нарастанию вязкости внешней среды, в которую переходит полимер (дистиллированная вода как модельная среда или плазма крови) [15—17]. По скорости набухания изученные полимеры распределяются в ряд: альгинат Na > альгинат Ca > Na-КМЦ. Процессы набухания и растворения полимеров в отфильтрованной плазме крови идут быстрее, чем в воде, что связано, вероятно, с присутствием в плазме ферментов, способствующих гидролизу анионных полисахаридов. По мере набухания полимера во внешнюю среду выходит вторая часть препарата. При этом лекарство переходит во внешнюю среду либо вместе с полимером-загустителем, в котором оно диспергировано, либо отдельно с меньшей скоростью. Как подтверждают наши эксперименты [22] по раздельному изучению скорости массопереноса альгината натрия (спектрофотометрически по реакции с карбазолом) и лекарственного препарата из специально отлитых полимерных пленок, первым выходит полимер, а затем — препарат (рис. 3).

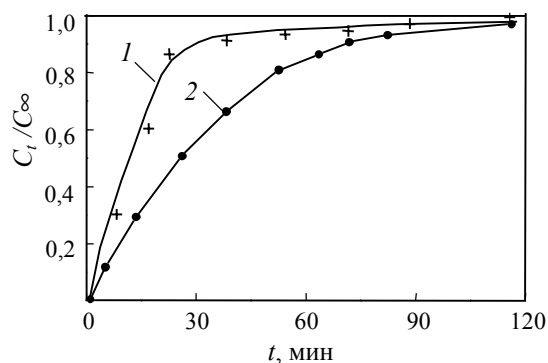


Рис. 3. Кинетические кривые десорбции ингредиентов полимерной лекарственной композиции с текстильного материала во внешнюю среду (H<sub>2</sub>O, модуль = 10):

1 — альгинат натрия; 2 — фурацилин. C<sub>∞</sub> — равновесная концентрация

В наибольшей степени различие скоростей десорбции полимера и лекарственного препарата проявляется на начальной стадии функционирования лечебного материала. Десорбция полимера в среду малого объема (рана) вызывает увеличение ее вязкости, вследствие чего затормаживается массоперенос следующих фракций композиции, в том числе лекарства, и тем самым пролонгируется действие перевязочного материала.

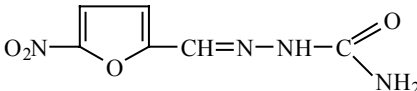
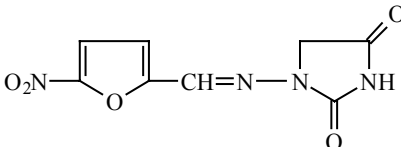
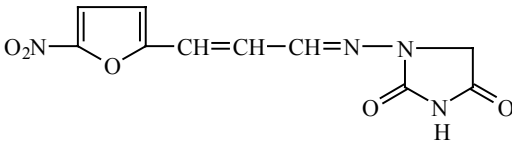
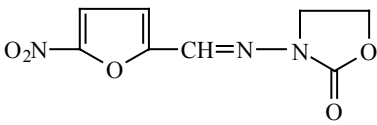
Из сказанного очевидна связь между скоростями набухания полимера-загустителя и переноса лекарственного препарата из текстильного материала во внешнюю среду: чем выше скорость набухания, тем больше скорость массопереноса лекарства. Эта закономерность сохраняется для всех используемых полимеров и текстильных материалов, а также различных внешних сред. Отсюда следует, что подбором полимера-загустителя и его концентрации и целенаправленным изменением его структуры (введение в загуститель сшивающих агентов, разрешенных для применения в медицине, например, глутарового альдегида или биофункционального антимикробного препарата этония) можно управлять скоростями набухания и растворения полимера и, соответственно, изменять скорость десорбции лекарственного препарата и пролонгации лечебного действия создаваемого материала.

Помимо полимера-загустителя на десорбцию и массоперенос лекарственного препарата из перевязочного материала влияют такие факторы, как растворимость и степень дисперсности препарата в полимерной композиции, природа волокнуобразующего полимера, структура текстильного материала, на который наносится композиция.

Выше отмечалось, что предложенная технология позволяет вводить в полимерную композицию лекарственные препараты различной растворимости (чаще всего препараты малорастворимы). Однако скорость их десорбции из текстильного материала и соответственно массопереноса во внешнюю среду существенно зависит от растворимости (табл. 1). Можно ожидать, что введение дополнительных веществ, меняющих растворимость лекарственного препарата, например мочевины, скажется на скорости массопереноса, что и было подтверждено нами в работах [16, 17].

Таблица 1

Константы скорости массопереноса  $K_m$  лекарственных препаратов нитрофуранового ряда различной растворимости из текстильного материала во внешнюю среду ( $H_2O$ , 23 °C)

Препарат	Химическое строение	Растворимость, ед.	$K_m \cdot 10^{-3}, c^{-1}$
Фурацилин		0,0220	4,30
Фурадонин		0,0125	1,96
Фурагин		0,0077	1,13
Фуразолидон		0,0040	0,86

Предлагаемая технология позволяет вводить в композицию не один, а несколько лекарственных препаратов. Разумеется, каждый раз необходимо детально исследовать возможность их взаимодействия, поскольку использование двух или более дополнительных препаратов может изменить фармакологические свойства основного препарата. Нами показана возможность изготовления лечебных перевязочных материалов, содержащих такие пары лекарств, как диметилсульфоксид—мочевина, метронидазол—диметилсульфоксид, метилурацил—диметилсульфоксид и т.д. [23]. В таких сочетаниях мочевина, обладающая кератолитическим действием (снижение отечности), влияет на растворимость второго препарата и соответственно на скорость его массопереноса во внешнюю среду. Диметилсульфоксид (может быть «проводником» введенного вместе с ним антисептика) влияет на кинетику десорбции посредством воздействия на белковую составляющую раневого отделяемого и кожи за счет фибринолитического эффекта, что доказано при изучении диффузии лекарственного препарата через модель кожи — мембрану из коллагеновых пленок [21].

При одинаковой начальной концентрации лекарственного препарата скорость его десорбции существенно зависит от природы волокнообразующего полимера. Так, пролонгация массопереноса фурацилина с полиэфирных волокон выше, чем с полиамидных, а в случае

смеси полиэфирных и хлопковых волокон — выше, чем с хлопковых волокон. Что касается влияния структуры материала на пролонгацию массопереноса, то в этом отношении преимущество имеют объемные трикотажные материалы по сравнению с тканями. Как показывают данные табл. 2, скорость массопереноса фурацилина с ткани из полиамидного волокна с небольшим количеством пор и стеклоткани с высокой упорядоченной структурой без системы микропор также существенно выше, чем из объемного трикотажного полотна. Следовательно, текстильный материал нельзя рассматривать как инертную подложку, и к его выбору следует подходить строго индивидуально, исходя из требуемой пролонгации действия лекарства и свойств создаваемого материала. Тот факт, что после 100%-ной десорбции полимера-загустителя десорбция лекарственного препарата продолжается, свидетельствует о распределе-

Таблица 2

Константы скорости массопереноса фурацилина с различных текстильных материалов во внешнюю среду ( $H_2O$ )

Состав композиции, нанесенной на текстильную основу: альгинат Na, фурацилин (4%)

Текстильный материал		$K_m \cdot 10^{-3}, c^{-1}$	
волокнообразующий полимер	структура материала	участок кинетической кривой	
		$C_t/C_\infty < 0,5$	$C_t/C_\infty > 0,5$
Полиамид	Вязаная (трикотаж)	4,38	4,10
Полиамид	Тканая	7,32	13,01
Стекловолокно	Тканая	8,60	17,23

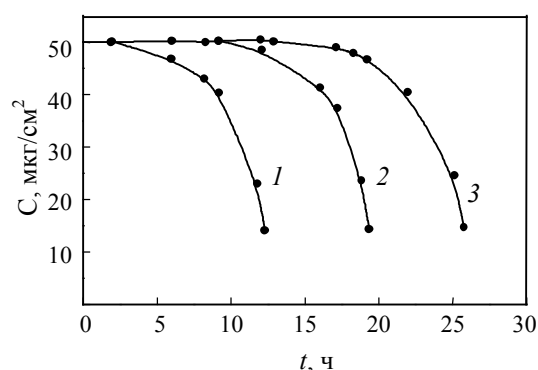


Рис. 4. Кинетические кривые изменения концентрации фурацилина на текстильном материале при разных способах нанесения препарата на материал:

1 — плюсование из спиртового раствора; 2 — плюсование загущенной композиции (загуститель — альгинат Са); 3 — печать полимерной композиции

нии препарата не только в полимерной пленке на перевязочном материале, но и в самой текстильной матрице, и говорит о «работе» повязки в течение всего срока ее применения.

В немалой степени скорость массопереноса лекарственного препарата зависит от технологии его нанесения на текстильный материал. Влияние технологии получения лечебного перевязочного материала на эффект пролонгации его действия демонстрирует рис. 4. В случае нанесения лекарственного препарата на текстильный материал плюсованием из раствора, т.е. без загустителя, десорбция лекарства во внешнюю среду происходит быстрее (кривая 1), чем при нанесении с загустителем (кривые 2, 3). Если используется способ печати (кривая 3), когда концентрация загустителя выше, чем при плюсовании и отжиме, и композиция распределяется в основном на поверхности, пролонгация массопереноса лекарственного препарата больше.

Проведенный нами комплекс исследований положил начало развитию теории механизма и кинетики процессов перехода иммобилизованных лекарственных препаратов с текстильных перевязочных материалов. Прежде всего укажем, что разделение лекарственного препарата на текстильном материале на три части весьма условно и это представление введено лишь для удобства анализа и понимания механизма процессов, происходящих при десорбции лекарства из лечебной повязки в рану. На кинетических кривых десорбции четко выделяются не три, а два участка. Первый связан с десорбцией условных 1-ой и 2-ой частей препарата, а второй — 2-ой и 3-ей частей. Первый участок кривой десорбции описывается условием  $C/C_{\infty} < 0,5$ , второй —  $C/C_{\infty} > 0,5$ . Константы массопереноса  $K_m$ , рассчитанные для первого участка кинетической кривой, исходя из диффузионного характера процесса массопереноса, отражают «брутто»-количества препарата, диффундирующего из пленки полимера. Вместе с тем они позволяют установить ряд кинетических закономерностей, по которым можно оценить массоперенос загустителей и лекарственных препаратов, сравнить их поведение в одинаковых условиях.

Анализ данных по определению энергии активации процесса десорбции лекарственного препарата на начальном участке кинетической кривой ( $E_a = 35,83$  кДж/моль) и температурная зависимость констант скорости массопереноса в интервале от 22 до 50 °С (расчет для температуры выше 37 °С проведен только с исследовательской целью) подтверждают, что массоперенос иммобилизованного лекарства с текстильного материала является сложным многостадийным процессом. Он не носит четко выраженного диффузионного характера и включает диффузионный перенос вещества в набухающей и растворяющейся полимерной матрице, растворение самой матрицы с последующим высвобождением лекарства. При этом процесс протекает в условиях постоянного изменения свойств внешней среды (возрастание ее вязкости), при постоянном оттоке, «уносе» части лекарственного препарата из ее объема.

Теперь перейдем к аспектам технологии и применения лечебных перевязочных материалов. По технологии печати и аппретирования созданы в широком ассортименте лечебные текстильные изделия пролонгированного (до 2—3 сут.) действия с использованием лекарственных препаратов — салфетки «Колетекс» для различных областей медицины (табл. 3). Остановимся на некоторых особенностях технологии создания и применения салфеток «Колетекс» и наиболее интересных марках из представленного ассортимента.

Особо важная проблема, возникающая при использовании перевязочных материалов, — их крепление на теле пациента. Чаще всего перевязочные материалы (салфетки, аппликации) выпускаются с липкими краями («пластырная форма»). Липкость достигается за счет нанесения композиций на основе каучуков или акриловых дисперсий, разрешенных в медицинской практике [24]. Проблема крепления особенно актуальна для материалов, предназначенных для трансдермальной доставки лекарств, когда требуется плотное прилегание лечебного материала к коже. При этом полимер (или полимерная композиция) должен не только обеспечивать адгезию материала к коже, но и способствовать массопереносу лекарства. Для того, чтобы перевязочный материал мог выполнять эти функции, необходимо обеспечить два взаимоисключающих условия. С одной стороны, материал следует накладывать на относительно сухую кожу, что нереально из-за присутствия внешнего жирового слоя и возникновения под салфеткой «парникового эффекта», с другой стороны, для массопереноса лекарства требуется жидкая среда (для диффузии).

Эта проблема была решена нами путем создания полимерной композиции, включающей разрешенные к применению в медицине и совместимые между собой полимеры, каждый из которых выполняет свою функцию. А именно, в состав композиции введены гидрофильные полисахариды — альгинат Na и Na-КМЦ, обеспечивающие массоперенос лекарственного препарата, а для достижения необходимой адгезии к коже — гидрофобная композиция из акриловых сополимеров (бутилакрилат : акриловая кислота : метакриловая кислота = 95 : 3 : 2) в эмульгирующей системе.

\* Колетекс (композиционный лечебный текстиль) — товарный знак созданных материалов.

Таблица 3

## Ассортимент салфеток «Колетекс»

Лекарственный препарат	Текстильный материал	Область применения
Фурагин, хлоргексидин, прополис, метронидазол	Трикотажное полотно из полиэфирных и целлюлозных волокон	Лечение ран, ожогов, пролежней, послеоперационных швов, порезов, ссадин, трещин, фурункулов в хирургии, травматологии, средство первой помощи (антимикробное и противовоспалительное действие)
Прополис, прополис с фурагином	Трикотажное полотно из хлопковых волокон	Лечение ожогов 2—3 степени, аутодермопластика, лечение постлучевых эпителиитов, нейродермитов, трофических язв, кожного зуда, стоматитов, пародонтита
Мексидол	Трикотажное полотно из хлопковых волокон, смесевых хлопкополиэфирных волокон, нетканое полотно «Спанбонд» из пропиленовых волокон	Лечение ран и трофических язв, в том числе у больных сахарным диабетом, осложненных ангиопатией
Амиглюрацил	Трикотажное полотно из полиэфирных и целлюлозных волокон	Заживление послеоперационных ран, ожоговых поверхностей, трофических язв, лучевых поражений
Альгинат натрия, фурагин	Нетканое полотно из вискозных волокон	Экстренная остановка капиллярно-паренхиматозного и носовых кровотечений в быту (первая помощь), в медицине катастроф, в хирургии
Мочевина, димексид	Трикотажное полотно из полиэфирных и целлюлозных волокон	Лечение ушибов, снятие отеков в хирургии и дерматологии, для предотвращения лучевых реакций в онкологии
Метронидазол	То же	Местное радиосенсибилизирующее действие в лучевой терапии в онкологии, в гинекологии для лечения кольпитов, гингивитов, вагинитов, в дерматологии
Димексид	— " —	Лечение гнойных ран различной этиологии, в том числе трофических; лечение ушибов, отеков, гематом, в ревматологии для лечения ревматоидного артрита и остеоартроза
5-Фторурацил	— " —	В онкологии противоопухолевое (цитостатическое) и радиосенсибилизирующее действие (лечение опухолей головы, шеи, ротоглотки, молочной железы, женской половой сферы)

ме (синтанол ДС-10 : сульфанол = 4 : 1) в виде 50%-ной эмульсии АК-256 [25, 26].

Для приготовления композиции с нужной для технологического процесса вязкостью (20 Па·с) традиционный способ загущения и стабилизации акриловой эмульсии аммиаком не пригоден. Поэтому для загущения акриловой эмульсии использовали 30 %-ный водный аммиак и полисахариды (2 %). Это позволяет получить нужные стабильные реологические характеристики, избежать расслаивания системы и добиться степени тиксотропного восстановления 95—98 % с учетом скоростей сдвига, возникающих при нанесении композиции на текстильный материал методами печати, и времени хранения композиции 6—8 ч.

Исследования поведения композиции, содержащей гидрофильные и гидрофобные полимеры, во внешней среде (вода) и массопереноса лекарственного препарата, иммобилизованного на текстильный материал в составе такой полимерной композиции, дали следующие результаты.

Анализ термограмм полимерных пленок из акриловой дисперсии АК-256, альгината натрия и из их смесей пока-

зал, что минимальную теплоту набухания имеют пленки из АК-256 (5,6 Дж/г), максимальную — пленки из альгината Na (585 Дж/г) [17, 25, 26], для пленок из смесей полимеров тепловой эффект набухания прямо пропорционален содержанию в композиции альгината Na [25]. При контакте с внешней средой (вода) пленок из АК-256, альгината Na и из их смесей начинается процесс набухания, который приводит к увеличению массы не растворимой в воде пленки АК-256 и снижению массы пленки из альгината Na. Набухание пленки АК-256 продолжается и после полного вымывания альгината из пленки, отлитой из смеси полимеров.

Лекарственный препарат высвобождается из композиции как на основе акриловой дисперсии, так и альгината Na и их смесей, но без введения полисахарида процесс десорбции протекает очень медленно, и на текстильном материале остается неиспользованным большое количество лекарственного препарата. Введение полисахарида в акриловую эмульсию даже в концентрации 2% на порядок увеличивает скорость десорбции лекарства.

Как показали электронно-микроскопические исследования, полимерные пленки, формируемые на текстильном носителе, имеют гетерогенную структуру, одной из фаз которой являются частицы АК-256 или их агрегаты, а другой — эмульгатор или его смесь с полисахаридом, образующие непрерывную фазу и защищающие частицы акрилового сополимера [27—30].

Обратимся к десорбции лекарственного препарата из рассматриваемой композиции во внешнюю среду. Можно предположить, что первый участок кинетической кривой соответствует набуханию и началу растворения альгината Na на внешней поверхности полимерной пленки, на втором этапе набухший альгинат переходит во внешний раствор, на третьем этапе происходит набухание и растворение альгината Na, расположенного в капиллярах между частично деформированными глобулами акрилата в полимерной пленке. На этой стадии скорость десорбции полисахарида (альгината Na) обусловлена скоростью набухания гидрофобного акрилата. Таким образом, механизм десорбции лекарственного препарата в рану остается таким же, как и описанный выше для лечебных перевязочных материалов, не фиксируемых на коже: лекарство десорбируется во внешнюю среду вместе с гидрофильным полимером — альгинатом Na, в котором оно распределено, и скорость десорбции определяется скоростью набухания во внешней среде этого полимера и растворимостью лекарственного препарата: чем выше концентрация альгината Na в композиции, тем большее количество диспергированного лекарства и с большей скоростью выходит во внешнюю среду.

Следует отметить, что увеличение концентрации альгината Na в композиции приводит к ослаблению фиксации салфетки на коже, что отрицательно сказывается на эффективности ее лечебного действия. Поэтому при создании самофиксирующихся форм салфеток концентрация альгината Na должна быть оптимальной и подбираться с учетом каждого лекарственного препарата. Если для лечения используется салфетка, крепящаяся по краям (пластырная форма), т.е. на неповрежденной коже, то в качестве адгезива применяется только акриловая дисперсия АК-256 [24, 31].

В заключение остановимся на некоторых примерах (см. табл. 3), объясняющих специфику выбора лекарственного препарата для их введения в текстильный материал, особенности построения и контроля технологического процесса получения материала и отдельные результаты его применения.

**Лечебные материалы с антиоксидантными свойствами.** При некоторых заболеваниях и при старении организма возникает нарушение системы регуляции биологических мембран, в органах и тканях накапливаются токсичные продукты (гидропероксиды липидов, спирты, кетоны, малоновый и другие альдегиды), снижается целостность клеточных мембран, задерживается деление клеток, ухудшается заживление поврежденных тканей [32—34]. К числу таких заболеваний относится сахарный диабет, при котором растет концентрация продуктов пероксидного окисления липидов — малонового альдегида, пероксидных соединений, почти в 1,5 раза по сравнению с нормой возрастает содержание супероксиддисмутазы (фермент, замедляющий свободнорадикальное окисление) и других антиоксидан-

тных ферментов, а также снижаются концентрации биологических антиоксидантов, например  $\alpha$ -токоферола (витамин E). Поэтому целесообразно для лечения использовать антиоксиданты, ингибирующие процесс пероксидного окисления липидов. С учетом того, что сахарному заболеванию часто способствует тканевая гипоксия (кислородное голодание), применяемый антиоксидант должен обладать также антиоксидантным действием. Среди таких препаратов природного и синтетического происхождения эффективным является отечественный препарат мексидол (сукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина) [21, 32], который применяют системно для повышения устойчивости организма к кислородозависимым патологическим состояниям.

Нами была поставлена задача разработать способ местного подведения мексидола больным с трофическими (и диабетическими) язвами. Для этого был создан лечебный материал, обеспечивающий дозированный и пролонгированный транспорт антиоксиданта к поврежденной поверхности — салфетка «Колетекс» с мексидолом (салфетка «Колетекс-Мекс»). В качестве основы салфетки были выбраны нетканые хлопковискозное полотно, трикотажное полотно из хлопковых и полиэфирных нитей и нетканое полотно из полипропиленовых волокон («Спанбонд»). Пригодность этих полотен оценивали по показателям драпируемости, влагопоглощения (способность удалять из раны отделяемое), атравматичности и другим свойствам [35]. Концентрацию препарата (медоксила) подбирали, исходя из разрешенной суточной дозы [21] и данных токсикологической экспертизы салфетки с учетом местного ее применения.

На этапе разработки лечебной салфетки «Колетекс-Мекс» важно было оценить влияние технологии ее изготовления (состав композиции, условия печати и стерилизации) на основной терапевтический показатель — антиокислительную активность мексидола и изменение ее во времени при наложении салфетки на раневую поверхность, что определяет срок «работы» салфетки «Колетекс-Мекс» [35]. Для этого необходимо знать концентрацию радикалов в раневой среде, чтобы понять, с чем придется «бороться» дополнительно вводимому антиоксиданту, и подобрать его оптимальную концентрацию. По литературным данным, а также по результатам экспериментов в лаборатории окисления органических соединений ИХФ АН РФ полученная оценка суммы свободных радикалов в «ране» составила  $\sum(\text{RO}\cdot_2) = 10^6 - 10^9$  моль/л [36].

Антирадикальная активность медоксила оценивалась по эффективной константе скорости взаимодействия ( $K_7$ ) его с кумолпероксидными радикалами [37]. Измерения константы  $K_7$  для «чистого» мексидола одновременно с измерением (в одном и том же опыте) содержания антиоксиданта-мексидола в образце салфетки показали, что в течение 11 часовой выдержки образцов салфетки в модели «раны» значение константы  $K_7$  практически не менялось, что свидетельствует о высокой антиоксидантной устойчивости мексидола. Далее значения  $K_7$  снижаются, поэтому удерживать лечебную салфетку на патологическом участке нецелесообразно.

Экспериментально установлено, что полимер — альгинат натрия и дополнительно вводимые в композицию антисептики не влияют на антиокислительную активность

лечебной салфетки. Стерилизация текстильного материала  $\gamma$ -облучением при дозе 25 кГр (стандартная доза для стерилизации перевязочных материалов) не снижает активности препарата, а в некоторых экспериментах выявлено даже ее увеличение [23, 35].

Медико-биологические и клинические испытания салфеток «Колетекс» с метронидазолом показали, что перевязочные материалы «Колетекс-Мекс» сокращают сроки очищения ран от гнойных и некротических масс, ускоряют появление грануляций и краевой эпителизации более чем в 1,5 раза, а раны заживают на 4—6 суток раньше, чем при традиционном методе лечения. Анализ поврежденных тканей больных сахарным диабетом после лечения салфетками «Колетекс-Мекс» показал снижение содержания малонового альдегида (основного продукта перексидного окисления липидов).

**Материалы с лекарственными препаратами для лечения онкологических больных.** В основе разработки данных лечебных материалов лежит принцип доставки лекарственного препарата к патологическим очагам в организме человека и селективного воздействия его на опухоль. При этом достигается повышение концентрации препарата в опухоли, что увеличивает результативность терапии при одновременном снижении побочного токсического действия.

Эффективным противоопухолевым препаратом является 5-фторурацил — цитостатик из группы фторпиримидинов, угнетающий деление раковых клеток [38, 39]. Однако наряду с избирательной сорбируемостью тканью опухоли, 5-фторурацил способен проникать также в здоровые ткани, оказывая токсический эффект. Можно было ожидать, что местное подведение препарата (через кожу или слизистую) непосредственно к опухолевому очагу будет иметь преимущества — позволит создать эффективную концентрацию препарата в опухоли и уменьшит токсическое влияние на организм больного.

Для доставки 5-фторурацила к опухоли нами созданы салфетки «Колетекс-5-фтур» [15—17]. Концентрация лекарственного препарата в салфетке определяется разрешенной фармакологами суточной дозой, весом пациента и скоростью массопереноса лекарства из салфетки к очагу поражения и накопления в нем.

Испытания на экспериментальных животных с переносимыми опухолями различного патогенеза показали отчетливое противоопухолевое действие при трансдермальном подведении препарата с помощью салфеток «Колетекс» [40]. Положительное воздействие достигнуто при химиотерапевтическом лечении многих онкологических больных [38, 39]. Важно, что у всех пациентов наряду с регрессией опухоли отмечалась хорошая переносимость лечения с помощью салфеток «Колетекс-5-фтур».

Другое разработанное нами средство, обеспечивающее местный транспорт лекарства для лучевого лечения онкологических заболеваний, — салфетки, включающие радиомодификатор (радиосенсибилизатор) — метронидазол (1-( $\beta$ -оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол). Надо сказать, что именно с разработкой методов селективного воздействия на радиочувствительность опухолевых и нормальных клеток связывают сегодня медики успехи лучевой терапии онкологических больных.

Широкому применению метронидазола в клинической практике препятствуют плохая его растворимость и необходимость по медицинским показаниям введения больному перорально или ингаляционно очень больших доз препарата (150—200 мг/кг), следствием чего является токсическое воздействие на организм пациента.

Салфетки «Колетекс-М» с содержанием метронидазола 45 мг/см<sup>2</sup> и дополнительно введенным диметилсульфоксидом при наложении их на область опухоли (голова, шея, молочная железа, ротоглотка и др.) за сутки до облучения обеспечивают создание в опухоли концентрации препарата 688±125 мкг/г [41, 42]. Это почти втрое превышает таковую при оральном введении (243 мкг/г) и несколько выше, чем при прямой инъекции (550 мкг/г), существенным недостатком которой является быстрый «унос» препарата из области поражения. Через 72 ч концентрация препарата (без замены салфетки) составляет от 100 до 274 мкг/г, что достаточно для его выраженного радиосенсибилизирующего действия при полном отсутствии токсического эффекта.

Таким образом, перспективность и целесообразность местного подведения лекарственных препаратов с помощью салфеток «Колетекс» вполне очевидны. Медицинские испытания показали возможность максимальной регрессии опухоли при минимальном повреждении нормальных тканей и снижении токсического эффекта при использовании салфетки «Колетекс-М» с метронидазолом.

**Кровоостанавливающие текстильные материалы.** Создание перевязочных материалов с высокими кровоостанавливающими (гемостатическими) свойствами дает возможность отказаться от использования для этой цели дефицитных элементов донорской крови. По разработанной нами технологии композиция на основе альгината Na, гемостатические свойства которого хорошо известны, при нанесении на текстильный материал распределяется в его объеме. При наложении такого материала на кровоточащую рану альгинат набухает, переходит во внешнюю среду, вязкость которой возрастает, что способствует образованию первичного тромба. Жидкая часть крови — плазма (55% от объема) сорбируется и отфильтровывается текстильным материалом, в то время как на поверхности перевязочного материала идут процессы концентрирования и агрегации. Важно, что образование вязкого геля альгината происходит в зоне контакта текстильного материала и поврежденного места. Это способствует хорошей фиксации гемостатика на ткани и образованию кровяного сгустка.

Большое значение для быстрой остановки кровотечения имеют скорость смачивания и водопоглощения текстильного материала. Например, для хлопкового трикотажного полотна скорость смачивания 2,1 с, водопоглощение 210 %, время остановки кровотечения 280 с, трикотажный материал из хлопковых и полиэфирных нитей имеет соответственно показатели 5,7 с, 420 %, 150 с, а для нетканого материала из хлопковискозных волокон те же показатели составляют 3,0 с, 1600 % и 30—40 с [17]. Новый гемостатический материал — «Колетекс-гем» нашел достойное место среди гемостатиков, используемых как в скорой помощи и медицине катастроф, так и в хирургической практике и в быту.



Таким образом, предлагаемая технология, опирающаяся на традиционные способы отделки тканей, позволяет получать лечебные текстильные изделия (салфетки и пластыри) с различным набором иммобилизованных лекарственных средств, предназначенных для разных областей медицины.

Создание лечебных материалов на текстильной основе при совместном участии медиков и химиков-текстильщиков является новым прогрессивным научно-практическим направлением конца двадцатого и начала двадцать первого века.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей. 2-е изд. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990, 529 с.
2. Военнополевая хирургия. Под ред. К.М. Лисицина, Ю.Г. Шапошникова М.: Медицина, 1982, 336 с.
3. Тез. докл. 1 межд. конф. «Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств и полимерных имплантантов». Москва, 1992, 233 с.
4. Луцевич Э.В., Иванян А.А., Толстых Г.П., Олтаржевская Н.Д. и др. Современные раневые покрытия. Под ред. Э.В. Луцевича. Москва-Смоленск, 1996, 87 с.
5. Иммобилизованные ферменты. Современное состояние и перспективы. Под ред. И.В. Березина. М.: изд. МГУ, 1976, т. 1, с. 295.
6. Вирник А.Д. Успехи химии, 1973, т. XLII, вып. 3, с. 547—563.
7. Вирник А.Д. Ж. Всес. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева, 1985, т. 30, № 4, с. 447—453.
8. Олтаржевская Н.Д., Рыльцев В.В. Новые способы получения лечебных текстильных материалов. Москва, ЦНИИ ТЭИЛЕГПРОМ, 1991, 93 с.
9. Рыльцев В.В., Вирник А.Д. Антибиотики и химиотерапия, 1989, № 3, с. 202—205.
10. Толстых П.И. и др. Советская медицина, 1986, № 6, с. 33—38.
11. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Высокомолек. соед. А, 1982, т. 24, № 4, с. 675—695.
12. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986, с. 206.
13. Колпечек И. Ж. Всес. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева, 1985, т. 30, № 4, с. 372—377.
14. Полимеры в медицине. Под ред. А.И. Тенцовой. М.: Медицина, 1985, с. 256.
15. Кричевский Г.Е., Савилова Л.Б., Олтаржевская Н.Д. и др. Текст. химия, 1992, № 1, с. 53.
16. Олтаржевская Н.Д. Там же, 1977, № 1, с. 10.
17. Олтаржевская Н.Д. Дисс. .... докт. техн. наук. С-Петербург, 1994.
18. Ясницкая Б.Т. и др. Фармация, 1979, т. 28, № 5—6, с. 58.
19. Перцев И.М. и др. Там же, 1973, № 4, с. 67—75.
20. Фельдштейн М.М., Якубович В.С., Раскина Л.П. и др. Итоги науки и техники. Сер. Химия и технология высокомолекулярных соединений, 1988, т. 16, с. 120—151.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства (в двух частях) М.: Медицина, 1993, 763 с.
22. Савилова Л.Б. Дисс. .... канд. техн. наук. С-Петербург, 1993.
23. Олтаржевская Н.Д. Текст. химия, 2000, № 2(18), с. 124—129.
24. Полежаева В.В. и др. Промышленность медицинского стекла и пластических масс, 1978, № 1, с. 47.
25. Олтаржевская Н.Д., Моисеева А.А., Кричевский Г.Е., Потфелд М.В. Текст. химия, 1996, № 2(9), с. 81—87.
26. Staszczuk P., Cabreisto-Vilcher M. Colloid and Polymer Sci., 1993, v. 271, p. 750—765.
27. Елисеева В.И. Полимерные дисперсии. М.: Химия, 1980, 296 с.
28. Полимеризационные пленкообразователи. Под ред. В.И. Елисеевой, М.: Химия, 1971, с. 214.
29. Верхоланцев Б.В. Воднодисперсионные краски. М.: Химия, 1974, с. 87.
30. Жаркова Н.Г., Киселев М.Р., Елисеева В.И. Лакокрасочные материалы и их применение, 1974, № 3, с. 20—21.
31. Раскина А.Н. Хим.-фармацевт. ж., 1976, т. 10, № 6.
32. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии центральной нервной системы. М.: изд. Института биомедицинской химии РАН, 1995, 271 с.
33. Бурлакова Е.Б. Успехи химии, 1975, т. 10, с. 1871.
34. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. В кн.: Биооксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975, с. 45.
35. Коровина М.А. Дисс. .... канд. техн. наук, Москва, 2000.
36. Эмануэль Н.М. Докл. на симп. «Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений», Москва, 1960. Тр. МОИП, 1963, т. 7, с. 73.
37. Русина И.Ф., Морозова И.С., Гагарина А.Б. и др. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1990, с. 399—405.
38. Коровина М.А., Олтаржевская Н.Д., Сдвижков А.М. и др. В сб.: Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы. Москва, 1999, с. 328.
39. Корытова Л.И., Вершинина С.Ф., Вартамян Л.П., Олтаржевская Н.Д. и др. Паллиативная медицина и реабилитация, 1999, № 2, с. 24—28.
40. Вартамян Л.П. и др. Вопр. онкологии, 2001, т. 47, с. 472—477.
41. Поляков П.Ю., Ларионова Н.А., Олтаржевская Н.Д. Там же, 1977, т. 43, № 5.
42. Поляков П.Ю. и др. Паллиативная медицина и реабилитация, 1999, № 2, с. 24—28.