

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2005

Н. Д. Олтаржевская¹, Г. Е. Кричевский²

ЛЕЧЕБНЫЕ ТЕКСТИЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ “КОЛТЕКС” — ЭФФЕКТИВНЫЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДЕПО-СИСТЕМЫ

¹ ООО “НПО Текстильпрогресс” Инженерной академии РФ, Москва

² Российский заочный институт текстильной и легкой промышленности, Москва

“Колетекс” (композиционный лечебный текстиль) разработан отечественными учеными (НПО “Текстильпрогресс”) и представляет собой широкий ассортимент лечебных повязок на текстильной основе. Эффективность их лечебного действия определяется спецификой строения материала – развитой пористой системы специально разработанной текстильной основы (бипористый материал: микро и макропоры), полимерной композицией на основе природных биополимеров (альгинат натрия, коллаген, хитозан и др.) и текстильной технологией (печать, аппретирование) нанесения композиции. В результате формируется двойное, сорбционноемкое депо, из которого через кожу по определенной временной программе (предложены модели межфазного, чрезкожного переноса ЛП) в организм (рану, опухоль и т.д.) поступает ЛП. Описана методология выбора текстильного материала, биополимера, ЛП и технологических параметров производства салфеток “Колетекс” и их ассортимент в зависимости от области применения в медицине.

Место “Колетекс” среди перевязочных материалов и депо-систем

Идея, принципы действия, технология получения и области применения в медицине композиционного лечебного текстильного материала “Колетекс”* родились и сформировались как самостоятельное направление более 10 лет тому назад [1–4]. Они реализовывались в виде ассортимента (более 15 наименований) лечебных повязок (аппликаций) и пластырей под этим торговым названием. Использование идеологии и технологии “Колетекс” породило еще одно практическое направление — косметические (в том числе лечебные и лечебно-профилактические) маски “Тексаль” [5, 6].

Идея создания этих материалов лежит на границе многих областей знаний: практической медицины, фармацевтики, фармакологии, химии (полимерной, физической, коллоидной), производства текстиля.

Перед нами стояла задача совместить уникальные, хорошо известные защитные свойства текстиля (бинты, марля, повязки) и их потенциальные, как суперсорбента, свойства, возможность выступать в роли “депо” для лекарственных препаратов (ЛП) с различным лечебным действием. Обязательным условием было сохранение всех присущих текстилю положительных качеств (высокая гидрофильность, воздухопроницаемость, эластичность, мягкость, возможность стерилизации и т.д.) и дополнение их лечебным действием за счет вводимого ЛП. Таким образом, удалось получить композиционный лечебный текстиль — депо-систему с многофункциональными терапевтическими свойствами, — который одновременно способен выполнить традиционные защитные (покровные) свойства текстиля по отношению к ранам, ожогам, порезам, язвам и т.д. При создании депо-систем исходили из того, что текстиль (ткань, трикотаж, нетканый материал), особенно из гидрофильных, пори-

стых (природные и искусственные целлюлозные) волокон представляет собой бипористый “суперсорбент”, в котором распределится и иммобилизуется ЛП. В текстиле макропоры (~ 0,1 – 2 мкм) образуются в межволоконном, межпрядильном пространстве, а микропоры (~ 3 – 20 Å) в гетерогенной пористой структуре природных (хлопок, лен) и искусственных (вискозное) волокон. Суммарная внутренняя поверхность 1 г хлопка составляет ~ 100 м² [7].

Для создания депо-системы ЛП на основе бипористого текстиля необходимо каким-то образом доставить ЛП в эти поры и там иммобилизовать. Депо начнет работать после того, как повязка войдет в соприкосновение с биологическими тканями при наличии условий для транспорта ЛП.

Такую возможность включения ЛП в структуру текстиля для создания депо-систем предоставляют многочисленные технологии отделки текстильных материалов, в частности печатание и аппретирование [7].

В основе этих технологий лежит механическое нанесение и “впрессовывание” полимерной композиции, содержащей краситель, пигмент, аппретирующий препарат, в текстильный материал с последующим проникновением его в поры и фиксацией (иммобилизацией) в структуре текстиля.

Мы воспользовались этими технологиями. Оставалось выбрать необходимый (специальный) текстильный материал, технологию (печать, аппретирование) нанесения на текстиль полимерной композиции, полимер, ЛП (это определяется медицинскими показаниями), условия стерилизации, условия высвобождения ЛП и контроль его выхода из “депо”, в том числе через кожный барьер (трансдермально).

Все вышесказанное должно было реализоваться и реализовалось в разрешенные Минздравом РФ для широкого применения в различных областях медицины (для реализации в аптеках, аптечках различного назначения, больницах, госпиталях и т.д.) перевязочные материалы “Колетекс”, организацию их производства.

* Колетекс — композиционный лечебный текстиль — торговая марка салфеток и пластырей, полученных по технологии “Колетекс”.

Достоинства и недостатки “Колетекс”

Удобнее и объективнее достоинства и недостатки предлагаемых депо-систем оценить в сравнении с предлагаемыми и динамично развиваемыми трансдермальными терапевтическими системами (ТТС) [8], представляющими сборные, достаточно сложные устройства матричного и резервуарного типа. ТТС предназначены для контролируемой доставки ЛП через кожу в кровоток с последующим их терапевтическим лечебным действием.

В случае использования материалов “Колетекс” основные лечебные цели — местное, локальное подведение ЛП к поверхностно расположенному поражению (рана, язва, порез) или приповерхностно залегающему новообразованию (молочная железа, ротоглотка, кожа, гинекологическая сфера и др.). В первом случае ЛП поступает непосредственно в объект терапевтического действия (кожа повреждена) и проблема трансдермальной диффузии не возникает. Задача заключается только в высвобождении ЛП из депо-системы и управлении транспортом ЛП по обеспечению необходимых его концентраций в ране.

Во втором случае, как и для ТТС, ЛП необходимо преодолеть кожный барьер и проникнуть в подкожные ткани, например, в опухолевые. В кровоток ЛП попадает, однако предварительно он направленно поступает в поврежденные ткани или очаг поражения, расположенный под кожей, оказывая свое терапевтическое действие. Положительным является максимальное использование ЛП, что важно экономически, их более “щадящее” воздействие на больного (например, при использовании химиопрепаратов в онкологической практике) и т.д. Одной из трудностей такой подачи ЛП является выбор фармакологических средств, оказывающих “прямое” воздействие, а не в форме метаболитов.

В случае депо-систем “Колетекс” их можно принципиально использовать и для регулируемого подвода ЛП в кровоток для осуществления системного функционального терапевтического действия.

Если ТТС, как справедливо и образно указывают авторы [8], заменяет “внебольничную капельницу”, то депо-системы “Колетекс” можно назвать “местной капельницей без уколов”.

При сформулированных выше целях “Колетекс” обеспечивает не только необходимую по медицинским показаниям скорость доставки ЛП в организм в строго заданных концентрациях, но и пролонгированность (несколько дней) лечебного действия.

Достоинства “Колетекс”:

- простота изготовления, дешевизна материалов и технологии, доступные цены на готовые изделия;

- возможность не менять повязку в течение нескольких дней (пролонгированность действия), что важно экономически; сокращает работу медперсонала и не травмирует больного при перевязках;

- универсальность по отношению к выбору вводимых ЛП, независимость от их растворимости и, следовательно, очень широкий спектр областей медицинского применения;

- управление скоростью высвобождения ЛП из депо. Имеется набор технологических параметров, регулирующих скорость высвобождения ЛП и выдерживание терапевтической дозы;

- атравматичность повязки благодаря свойствам текстиля и наличию на его поверхности слоя из набухшего биополимера (гидрогель);

- при создании пластырных форм “Колетекс” нет сложностей выбора адгезива по его диффузионной проницаемо-

сти, поскольку адгезив не закрывает сам тампон с ЛП, а только нанесен на периферию конструкции для крепления пластыря на коже.

Недостатки “Колетекс”:

- необходимость регулярно смачивать повязку с внешней стороны, чтобы обеспечить высвобождение ЛП (нужна жидкая среда для диффузии ЛП). В случае мокрой раны в качестве такой среды выступает экссудат;

- возможность поступления ЛП только в поверхностно расположенную область;

- трансдермальная доставка ЛП только в поврежденные ткани и опухоль, залегающие вблизи кожи.

Модели кинетики массопереноса ЛП

Для создания депо-системы с контролируемым, регулируемым, управляемым высвобождением ЛП из депо и массопереносом его к определенным участкам организма необходимо иметь модели кинетики массопереноса ЛП, адекватные реальной ситуации, возникающей при использовании повязок “Колетекс” и косметических масок “Тексаль”.

Принципиально можно рассмотреть две модели в зависимости от того, существует кожа как барьер для диффузии ЛП или не существует (повреждена).

Первая модель диффузии ЛП — через неповрежденную кожу, имеющую сложную гистологическую, многослойную структуру, вторая модель — диффузия ЛП в рану или через поврежденную кожу.

Прежде чем рассмотреть эти две модели, необходимо представить структуру депо-системы “Колетекс” (или “Тексаль”), из которой происходит высвобождение ЛП (рис. 1).

После нанесения на бипористый текстильный материал (ТМ) полимерная композиция, включающая в себя ЛП, распределена неравномерно. Полимер распределяется в структуре ТМ (в основном в макро- и в меньшей степени в микропорах) и на его поверхности. Это распределение сохраняется и после сушки. Формируется “двойное депо”: “полимер в текстиле” — “ЛП в полимере” (“матрешка”). Высвобождение ЛП из “двойного депо” начнется, когда он войдет в контакт с раной или кожей и когда возникнут условия (среда) для его диффузии из повязки.

ЛП в системах “Колетекс” и “Тексаль” связан с полимером не химически, а физически (физическая иммобилизация), поэтому в отличие от других существующих депо-систем, в которых ЛП химически иммобилизован [9], он легко высвобождается из депо, т.к. не требуется гидролиз химической связи.

При использовании таких депо-систем необходимо учитывать кинетические и термодинамические особенности массопереноса.

Для реализации межфазного массопереноса из депо-систем типа “Колетекс” необходимо проявление трех принципиальных условий:

- Наличие разности ΔC или градиента $\partial C/\partial x$ концентрации ЛП между двумя фазами, что всегда имеется по определению (в повязке есть ЛП, а в ране нет).

- Наличие разности термодинамических потенциалов $\Delta \mu^0 = RT \ln(C_{\text{внутр}}^\infty / C_{\text{внеш}}^\infty)$ ЛП между двумя фазами: ЛП должен иметь большее сродство к коже или к компонентам в ране, чем к полимеру, составляющему “депо”. Это достигается подбором полимера и зависит от природы ЛП.

- Наличие среды для диффузии: создается за счет смачивания повязки кровью, раневым отделяемым или дополнительного увлажнения.

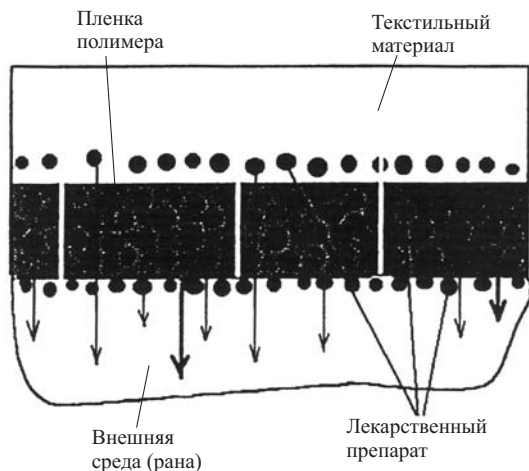


Рис. 1. Структура материала "Колетекс"

Задача создания кинетической модели массопереноса состоит в выборе общего диффузионного уравнения, учитывающего механизм диффузии, и решении его при определенных граничных условиях.

Модель диффузии ЛП в рану или через поврежденную кожу

для данной модели мы принимаем механизм фиковской молекулярной диффузии, осложненной уносом части ЛП в кровотоки [1, 10].

Такой выбор обоснован тем, что концентрация ЛП, поступающего из полимерной матрицы во внутреннюю среду, постоянно уменьшается за счет уноса ЛП биологическими жидкостями, что позволяет говорить об изменении концентрации диффундирующего вещества (ЛП) в ограниченном объеме среды с уносом при наличии нестационарного потока вещества через поверхность полимерного слоя. Время сохранения концентрации ЛП во внутренней среде на терапевтическом уровне зависит от кинетических характеристик рассматриваемой системы, определяемых коэффициентом распределения K_p между внешней (полимерная матрица) и внутренней (рана) фазами. Значения K_p в свою очередь обусловлено многими факторами (механизм массопереноса, растворимость ЛП, сродство ЛП к составляющим матрицу, состав внутренней среды и ее вязкость и т.д.), знание которых позволяет прогнозировать содержание ЛП во внутренней среде в условиях, близких к равновесным, т.е. при длительном сроке эксплуатации.

Текущее количество $Q(t)$ ЛП в объеме раны описывается следующим уравнением, выражающим условие баланса между притоком $q(t)$ лекарства в рану из повязки и его оттоком $WQ(t)$ в лимфу (1):

$$\frac{dQ(t)}{dt} = q(t) - WQ(t). \quad (1)$$

где W — скорость уноса ЛП, c^{-1} .

Поток $q(t)$ в (1), равный потоку ЛП через поверхность слоя, контактирующего с внешней средой, определяется константой массопереноса k и изменением концентрации ЛП на границе раздела (граничные условия).

$$q(t)_{x=l} = kl^2 \frac{\partial C_m(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=l}, \quad (2)$$

где $C_m(x, t)$ — текущая концентрация ЛП в полимерном слое. Считая, что в объеме полимерного слоя процессом, лимитирующим массоперенос ЛП, является диффузия, уравнение (2) можно записать в виде (3):

$$q(t)_{x=l} = \frac{\partial C_m}{\partial x} \Big|_{x=l}. \quad (3)$$

Приняв, что каждая молекула ЛП, вышедшая из полимерного слоя на поверхность, поступает во внутреннюю среду (рану), а также что концентрация ЛП в повязке за счет особенностей технологии избыточна и не зависит от координаты (это справедливо при большом времени процесса, т.е. при $\tau \ll h/D_{cp}$, где D_{cp} — коэффициент диффузии в ране при ее малых объемах $h \ll Dt$), можно записать граничное условие для (3) на границе раздела полимер — внешняя среда в виде:

$$D \left[\frac{\partial C_m(x, t)}{\partial x} \right] = avC_m(x, t) \quad (4)$$

$$x = l, t \geq 0,$$

где v — характеристическая частота колебания молекул ЛП около положения равновесия, a — эффективная толщина приповерхностного слоя (не менее размера молекулы, т.е. $10^{-8} - 10^{-7}$ см).

Полагая, что другая поверхность слоя, контактирующего с текстильным материалом, непроницаема для диффузии ЛП в волокно, получаем:

$$\frac{\partial C_m(x, t)}{\partial t} = 0; x = 0; t \geq 0, \quad (5)$$

и диффундирующее вещество первоначально равномерно распределено в слое с концентрацией C_0 , получим для $q(t)$ при начальном условии $q(t), t = 0$:

$$q(t) = \frac{2C_0D}{l} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(\gamma^2 + \beta_n^2) \sin^2 \beta_n}{(\gamma^2 + \beta_n^2) + \gamma} \exp\left(-\frac{D\beta_n^2 t}{l^2}\right). \quad (6)$$

Здесь $\gamma = (av)l/D$ — безразмерный параметр, β_n — корни уравнения (7)

$$\beta \operatorname{tg} \beta - \gamma = 0. \quad (7)$$

Оценка параметра γ показывает, что при $D/l < 10^{-5}$, $\gamma \geq 1$, тогда

$$\beta_1 = n/2, \beta_n = \beta_{n-1} + n$$

уравнение (1) имеет следующее аналитическое решение [11]:

$$C_t = \frac{2C_0Dl}{h} \sum_{n=1}^8 \frac{1}{Wl^2 - \beta_n^2 D} \left[\exp\left(-\frac{D\beta_n^2 t}{l^2}\right) - \exp(-Wt) \right], \quad (8)$$

C_0 — концентрация лекарства в повязке; D — коэффициент диффузии лекарства.

Это решение показывает, что в начале процесса массопереноса ЛП, имеющего бесконечную (избыточную) начальную концентрацию во внешней среде за счет особенностей технологии, концентрация лекарства во внутренней среде возрастает, достигая максимума на начальном участке и обеспечивая в ране "ударную дозу" ЛП, а затем начинает убывать, способствуя пролонгации поступления ЛП во внешнюю среду и действию лечебного материала (рис. 2).

Подтверждением адекватности описания процесса массопереноса ЛП из салфетки “Колетекс” в рану по уравнению (8) могут служить экспериментальные данные (рис. 2), характеризующие кинетику высвобождения ЛП фурацилина из салфетки в модельную жидкость, имитирующую рану.

Пик на кинетической кривой высвобождения ЛП из лечебной повязки соответствует начальной “ударной дозе” лекарства, часто необходимой для эффективного лечебного действия, и обусловлен наличием на поверхности многослойного материала (рис. 1) легко набухающей пленки полимера с ЛП. Эта часть ЛП мигрирует во время сушки на поверхность пленки полимера, она первой после наложения салфетки попадает в рану. Затем оставшая часть ЛП более медленно выходит из набухшего поверхностного слоя полимера (геля) и из полимера, распределенного в порах материала. Чем выше скорость набухания полимера, тем выше скорость десорбции ЛП.

Данная кинетическая модель позволяет по экспериментальным данным при наличии специальной программы рассчитывать срок эксплуатации лечебного материала, связывать между собой количество ЛП на текстильном материале и в ране в зависимости от свойств ЛП, текстильного материала, полимера, т.е. создавать материал с ранее заданными по медицинским показаниям свойствами.

Однако эта модель, обладая прогностической силой, не раскрывает всех особенностей массопереноса ЛП из материала “Колетекс” в рану, связанных с нанесением ЛП на текстильный материал с гелем полимера [1, 12]. Эти особенности характерны и очень важны именно для технологии “Колетекс”, что позволяет нам остановиться на них более подробно. Растровая электронная микроскопия показала, что нанесенная на текстильную основу композиция из полимера (в виде геля) и ЛП располагается в объеме материала дискретно после сушки на поверхности (в виде пленки определенной толщины) [1]. Сначала во внутреннюю среду переходит ЛП с поверхности полимерной пленки (5 – 10 % от общего количества ЛП в зависимости от свойств ЛП и особенностей технологии). Затем выходит ЛП, иммобилизованный в полимерной пленке в макропорах бипористого текстильного материала (вместе с полимером). Это основная часть поступающего в рану ЛП (75 – 90 %). И наконец — ЛП, удерживаемый текстильным материалом в своей структуре за счет сорбционных сил (5 – 10 %).

Учитывая вышесказанное, процесс высвобождения ЛП с текстильного материала и массопереноса во внешнюю среду следует считать многостадийным, включающим в себя диффузию ЛП в набухающей полимерной композиции и высвобождение ЛП из текстильного материала вместе с растворяющимся полимером [12].

Скорость и полнота переноса основной части ЛП во многом определяется свойствами полимеров. Набухая под действием раневой среды или принудительного смачивания и затем растворяясь в раневом отделяемом, полимер переносит с собой и “высвобождает” в рану ЛП. Очевидно, что чем выше скорость набухания полимера, тем быстрее нарастает концентрация ЛП во внешней среде.

По скорости набухания и нарастания вязкости внешней среды изучаемые нами полимеры, как показал эксперимент, выстраивались в ряд:

альгинат Na > альгинат Ca > NaКМЦ.

В полном соответствии этому возрастала концентрация ЛП в модельной среде (ране) при использовании для введения лекарств указанных полимеров.

Отсюда следует практический вывод: подбирая полимеры с определенной структурой (например, вводя сшиваю-

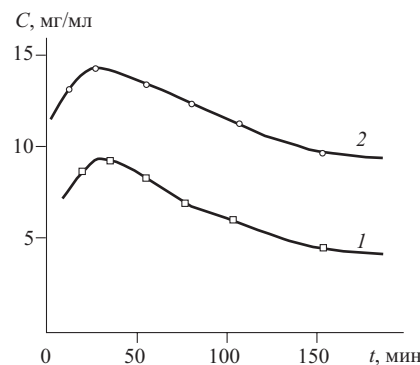


Рис. 2. Кинетика накопления ЛП фурацилина в модели раны: полимер — NaКМЦ, (1) $W_1 = 3,3 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, (2) $W_2 = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

щие агенты), можно влиять на скорость их набухания и, соответственно, на кинетику массопереноса ЛП во внешнюю среду и пролонгацию действия салфеток “Колетекс”.

Данные по раздельному экспериментальному изучению десорбции с повязки (салфетки) полимера альгината Na и иммобилизованного в нем лекарства показали (рис. 3), что первым “выходит” полимер, а затем лекарственный препарат; в такой же последовательности они оказываются в ране, опухоли и т.д.

Полимер выполняет следующие задачи:

а) Роль вязкой композиции — загустки, с которой на текстильный материал переносится необходимое количество ЛП и распределяется в пористой структуре текстиля;

б) Роль вязкой среды (геля), тормозящей диффузию лекарства в рану. Тормозящая (ретардирующая) роль полимера-загустителя подтверждается данными табл. 1. При нанесении на текстильный материал ЛП без полимера (из дисперсии) скорость его массопереноса выше, а пролонгация существенно меньше.

в) Обязательную лечебную функцию (гемостатическую, ранозаживляющую и т.п.), т.е. роль “пролекарства” [13, 14].

Модель трансдермальной диффузии ЛП

В этом случае необходимо учитывать сложное многослойное гистологическое строение кожи [15].

В каждом слое массоперенос лекарства рассматриваем как диффузию:

$$\frac{\partial C_i(z, t)}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 C_i(z, t)}{\partial z^2} \quad (9)$$

Таблица 1
Влияние способа нанесения ЛП (фурагин) на скорость его массопереноса во внешнюю среду (модель раневой жидкости) из текстильного трикотажного материала

№ п/п	Способ нанесения лекарства на текстильный материал	Константа скорости массопереноса $K \cdot 10^{-3}, \text{ с}^{-1}$	
		Природа полотна:	
		хлопок/полиэфирное	полиамидное
1	Нанесение из водной дисперсии лекарства и отжим	21,7	20,4
2	Печать. Печатная композиция из полимера альгината натрия с введенным в него лекарством	4,73	4,38
3	Нанесение водной дисперсии лекарства, отжим с последующей печатью композицией из полимера альгината натрия (без ЛП)	1,96	1,38

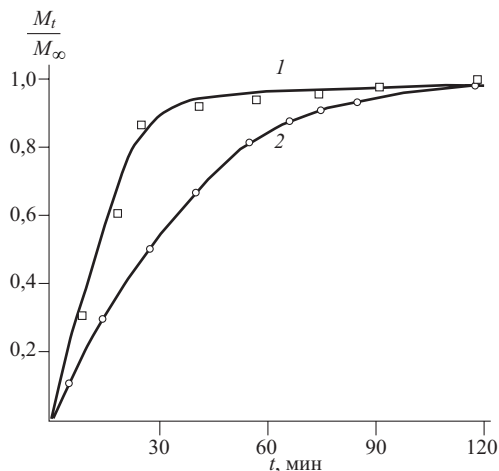


Рис. 3. Кинетика десорбции ингредиентов композиции во внешнюю среду. H_2O , $M = 10$: 1 — полимер, 2 — ЛП фурацилин

В этом дифференциальном уравнении в частных производных (физический смысл соответствует второму закону Фика) $C_i(z, t)$ — концентрация лекарства в i -ом слое, z — толщина слоя, t — время, D_i — коэффициент диффузии в i -ом слое.

Уравнение (9) решается аналитическим или численным методами при определенных граничных условиях и при условии непрерывности концентраций и потоков во всех слоях.

Эти уравнения решались численно при условии непрерывности концентраций на внутренних границах слоев и следующих граничных условиях: на внешней границе рогового слоя концентрация ЛП всегда считалась постоянной $C_i(z = 0, t) = C_0$, а на внутренней границе дермы граничное условие было записано в соответствии с двумя разными предельными случаями, а именно:

а. $\frac{\partial C_3(z = l_3, t)}{\partial z} = 0$. Лекарство не выходит за пределы дермы.

б. $C_3(z = l_3, t) = 0$. Лекарство быстро уносится с потоком крови из дермы.

Численное решение уравнения (9) с помощью специальной программы, в основу которой положена конечно-разностная схема, позволили рассчитать временную эволюцию концентрационных профилей проникновения лекарства в кожу [16].

Типичные концентрационные профили представлены на рис. 4.

Концентрация глицерина на внешней поверхности рогового слоя считалась постоянной, а внешняя поверхность дермы (правая сторона графиков при $z \approx 1,4$ мм) предпола-

галась непроницаемой (рис. 4, а), а граничное условие соответствовало уносу ЛП (рис. 4, б). Толщины рогового, клеточного слоя и дермы были приняты равными 0,002, 0,005 и 0,13 см соответственно, а коэффициенты диффузии глицерина (использовали глицерин, меченый изотопом ^{14}C) считались равными $D_1 = 2 \cdot 10^{-6}$, $D_2 = 5 \cdot 10^{-6}$ и $D_3 = 2 \cdot 10^{-5}$ cm^2/c [17].

Представленные (уравнения 1 – 9) модели массопереноса ЛП в рану и через кожу имеют хорошую прогностическую силу и позволяют рассчитывать высвобождение ЛП из лечебной повязки в рану или в (через) кожу человека. Для контроля и регулирования скорости массопереноса ЛП необходимо не только расчетным путем (с помощью кинетической модели) предсказывать эволюцию этого процесса, но и доступными для технолога методами влиять на него через технологические параметры производства депо-систем.

Остановимся на некоторых технологических аспектах технологии “Котлетекс”.

Выбор технологических параметров

Выбор текстильного материала. Выбор типа текстильного материала — носителя лекарства — прежде всего обусловлен самой идеологией создания лечебных салфеток “Котлетекс” как двойного депо. Исходя из этого, текстильный материал как бипористый сорбент будет обладать большей или меньшей сорбционной емкостью по отношению к лекарству в зависимости от его суммарной пористости, доступной для проникновения полимерной композиции с ЛП. Эта суммарная пористость зависит от вида текстиля (ткань, трикотаж, нетканое полотно), от характера переплетения, химической природы волокон, плотности пряжи и т.д.

Данные табл. 1 и 2 иллюстрируют сказанное выше о влиянии вида текстильного материала на распределение в нем полимера-загустителя с иммобилизованным ЛП и на влияние этого фактора на скорость массопереноса ЛП (Км) во внешнюю среду. Следовательно, выбирая текстильный материал, можно влиять на значение Км.

Дополнительно к этому основному требованию (сорбционная емкость) к текстильному материалу, используемому для получения лечебных повязок, предъявляется комплекс следующих требований:

- текстильный материал должен иметь разрешение Минздрава на применение его в медицинской практике;
- гигроскопичность;
- воздухо- и паропроницаемость, рана должна “дышать”, необходимо избегать под повязкой образования парника, способствующего инфицированию раны;
- отсутствие сыпучести (отделяющиеся волокна могут инфицировать рану);
- мягкий гриф, драпируемость, определяющие прилегание к поверхности тела;
- отсутствие усадки в ране;
- атравматичность;

Таблица 2

Влияние природы волокна и структуры текстильного материала на скорость массопереноса лекарства во внешнюю среду (H_2O , $t^{\circ} = 23^{\circ}C$). $C_{ли}$ на поверхности текстильного материала = const

Состав композиции, наносимой на текстильный материал	Текстильный материал		Скорость массопереноса лекарства $K_m \cdot 10^{-3} c^{-1}$	
	Природа волокнообразующего полимера	Структура текстильного материала	I $C_i/C_{\infty} < 0,5$	II $C_i/C_{\infty} > 0,5$
Полимер — альгинат натрия 4 %	полиамид	Вязаная (трикотаж)	4,38	4,10
	полиамид	тканая	7,32	13,01
Лекарство — фурацилин	стекловолокно	тканая	8,60	17,23

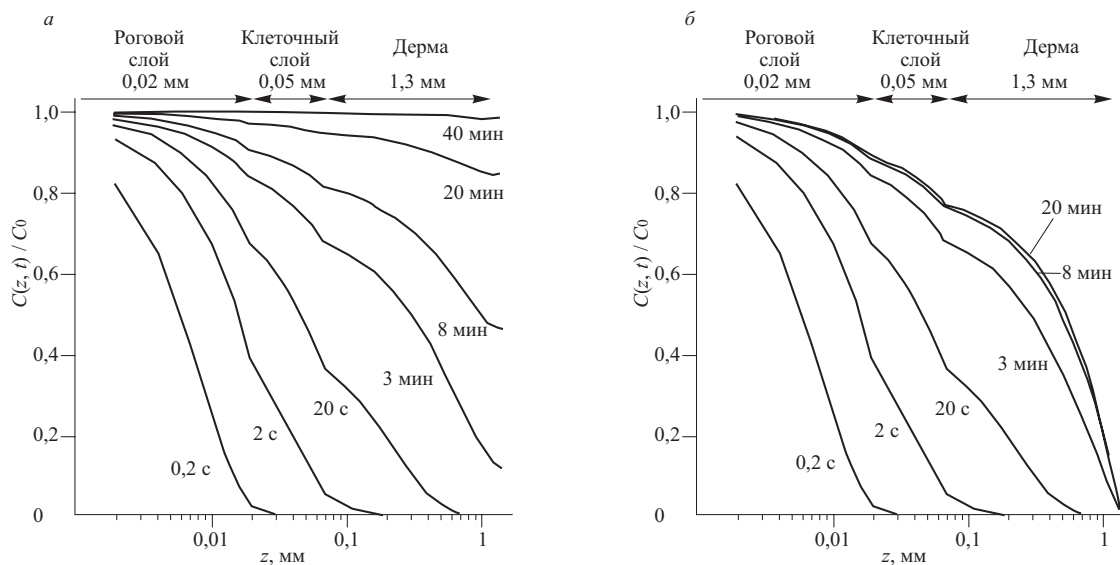


Рис. 4. Распределение концентрации глицерина внутри кожного покрова в разные моменты времени: *а* – дерма непроницаема, *б* – концентрация ЛП на внешней поверхности $C = 0$.

– способность выдерживать стерилизацию различными способами;
 – обеспечение одностороннего нанесения на поверхность текстильного материала полимерной композиции.

Окончательный выбор текстильного материала — носителя лекарства делается с учетом области применения лечебной повязки (мокнущая рана, остановка кровотечения, трансдермальный подвод лекарства и т.д.).

Наибольшей пористостью обладают трикотажные полотна, поэтому они и были нами выбраны для большинства видов лечебных повязок, где требуется высокая концентрация лекарства и максимальная пролонгация лечебного действия (табл. 2).

Для обеспечения одновременного эффекта атравматичности повязки и ее высоких капиллярных свойств трикотажное полотно должно быть специально разработано или специально подобрано.

В каждом конкретном случае (в настоящее время выпускается более 15 видов лечебных повязок “Колетекс”) обосновывается конкретный вид текстильного материала (см. табл. 3).

Выбор полимера. Выбор полимера определяется разрешением его к применению в медицине, возможностью положительно влиять на лечебный эффект и хорошими печатно-техническими (реологическими) свойствами композиций на его основе. Затормаживающий эффект от применения полимера зависит от его химического строения, от вязкости (гель) в набухшем состоянии на ране или на коже и структуры пленки полимера.

С этих позиций наилучшим комплексом свойств из всех традиционных загустителей для печати обладают соли альгиновой кислоты — альгинаты (используется разрешенная в медицинской практике марка этого полимера).

Т а б л и ц а 3

Области применения и назначения лечебных повязок “Колетекс”

Наименование	Область применения
Салфетки кровоостанавливающие “Колетекс-Гем”* с фурагином	Для экстренной остановки носовых кровотечений и кровотечений из мелких сосудов (капиллярно-паренхиматозных)
Салфетки с фурагином *	Для лечения порезов, ссадин, потертостей, трещин, в том числе длительно незаживающих ран, пролежней, опрелостей, хирургических ран, послеоперационных швов, стоматитов
Салфетки с мочевиной* и димексидом*.	Для снятия отеков и устранения гематом после ушибов, лучевых реакций и осложнениях после лучевой терапии
Салфетки с хлоргексидином*	Лечение гнойных ран, трофических язв, длительно незаживающих ран, послеоперационных швов, свищей, фурункулов, пародонтоза, стоматитов
Салфетки с прополисом*, прополисом и фурагином*	Лечение пролежней, трофических язв, стоматитов, ожогов различного происхождения, в том числе с обезболивающим эффектом, экзем, кожного зуда, укусов насекомых, местных лучевых реакций, пролежней
Салфетки с метронидазолом	Лечение кольпитов, вульвовагинитов, язвенных гингивитов, кожных лейшманиозов, местное радиосенсибилизирующее средство при лучевой терапии, пародонтита и стоматита
Салфетки с мочевиной*	Для снятия отеков различной этиологии и ускорения регенерации тканей
Салфетки с мексидолом* и деринатом*	Для лечения длительно незаживающих ран у больных сахарным диабетом (трофические язвы, “диабетическая стопа”)
Салфетки с 5-фторурацилом	Для лечения рака кожи, молочной железы, гинекологической сферы и слизистых оболочек
Салфетки с димексидом*, гидрокортизоном и димексидом*	Для лечения ревматоидного артрита и подагры
Салфетки с лидокаином и димексидом*	Для заживления трофических язв, лечения послеоперационных швов и свищей
Салфетки с деринатом*	Для заживления трофических язв, профилактики и лечение пролежней

* Салфетки выпускаются в варианте с липкими краями (пластырная форма) для фиксации на теле.

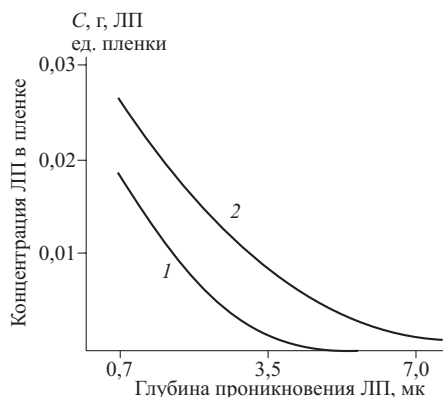


Рис. 5. Влияние вспомогательного препарата ДМСО на глубину проникновения ЛП фурагина в мембрану из коллагеновой пленки: 1 — без ДМСО, 2 — в присутствии ДМСО

Ко всем положительным качествам альгинатов как загустителей добавляется их (как и многих других продуктов моря) “дружественность” к человеку, большое количество микроэлементов, высокие гемостатические свойства (многие карбоксилсодержащие вещества являются гемостатиками), положительное влияние на регенерацию раны [13].

Скорость десорбции используемых нами неограниченно набухающих полимеров-полисахаридов зависит от кинетики их набухания в специфической внешней среде.

Скорость десорбции ЛП, иммобилизованного в полимере, как уже отмечалось (рис. 3), зависит от скорости десорбции полимера и симбатна ей.

Кроме альгинатов возможно применение ПВС, NaKMЦ, коллагена, хитозана и их смесей [1, 5, 6, 13].

Выбор ЛП. Выбор ЛП является прерогативой медиков и обуславливается назначением лечебной повязки. В повязку может быть введено одно или несколько ЛП, взаимодействия которых между собой необходимо избежать.

Например, в случае наложения повязки на рану с целью остановки кровотечения она может обладать не только гемостатическими, но и антимикробными и обезболивающими свойствами. Если лечебная повязка используется в онколо-

гии, то она содержит специфические препараты: цитостатики, которые задерживают рост раковых клеток, или радиосенсибилизаторы и фотосенсибилизаторы, ускоряющие деструкцию раковых клеток под действием лучевой терапии, и т.д.

В случаях других лечебных задач (стоматология, гинекология, дерматология, хирургия и др.) выставляются общие и специфические требования к ЛП, вводимым в повязки.

Технологи должны знать те свойства ЛП, которые могут повлиять на технологию производства лечебных повязок (влияние на вязкость используемых композиций, растворимость, дисперсность, устойчивость к стерилизации) и на скорость высвобождения ЛП из повязки (растворимость, молекулярная масса). Технологи необходимо так построить технологический процесс, чтобы не снижалась основная, терапевтическая эффективность препарата.

Растворимость ЛП особенно сильно влияет на скорость его высвобождения из повязки (табл. 4).

Добавки, влияющие на массоперенос ЛП. Скорость массопереноса ЛП может быть при необходимости повышена или понижена за счет введения в композиции определенных добавок.

Так гидротропный препарат мочевины, который используется как ЛП кератолитик, в т.ч. для снятия отеков, способствующий растворению (солубилизации) плохо растворимых соединений [18], ускоряет высвобождение из лечебной повязки ЛП, вводимых вместе с ним.

Диметилсульфоксид (ДМСО), являющийся веществом с ярко выраженными донорно-акцепторными свойствами, широко применяемый в медицине в разных целях и, в частности, для ускорения диффузии через кожу различных лекарств [18], используется нами в композиции с ЛП метронидазолом, гентамицином, гидрокортизоном.

На рис. 5 показано влияние ДМСО на скорость диффузии фурагина в многослойную мембрану из коллагеновых пленок, используемую как модель кожи. Введение в полимерную композицию сшивающего агента глutarового альдегида, разрешенного для применения в медицине, снижает за счет увеличения вязкостных свойств альгината скорость массопереноса ЛП фурацилина ($K \cdot 10^{-3}, c^{-1}$) с 4,78 до 1,49 при времени обработки альдегидом 1 мин и до 0,61 — при обработке 60 мин [1].

Введение ЛП диэтана, также приводящего к возникновению поперечных сшивок в полимере, снижает скорость массопереноса ЛП с $4,30 \cdot 10^{-3} c^{-1}$ (без диэтана) до $2,6 \cdot 10^{-3} c^{-1}$ (при введении 1 %) и $1,22 \cdot 10^{-3} c^{-1}$ (при 3 %) [1, 19, 20].

Изменение молекулярной массы полимера полисахарида альгината Na со 150–200 тыс до 50–100 тыс приводит к росту скорости массопереноса фурацилина из полимерной композиции с 4,3 до $15,3 \cdot 10^{-3} c^{-1}$ [1].

Области применения лечебных повязок “Колетекс”®

Широта и одновременно ограниченность применения депо-систем “Колетекс” определяется их достоинствами и недостатками, изложенными ранее.

В настоящее время НПО “Текстильпрогресс” и ООО “Колетекс” выпускают лечебные повязки следующего назначения и областей применения (табл. 3).

Области применения и лечебного назначения салфеток “Колетекс”® постоянно расширяются, прежде всего, за счет применения новых ЛП, обладающих различными лечебными свойствами.

Таблица 4
Влияние растворимости ЛП на скорость их массопереноса (K_m) из текстильного материала во внешнюю среду ($H_2O, t^{\circ} 23^{\circ}C$)

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

Остановимся для примера на нескольких наиболее интересных областях применения и назначения лечебных повязок “Колетекс”.

Кровоостанавливающие (гемостатические) салфетки “Колетекс-ГЕМ”.

Лечебные салфетки “Колетекс-ГЕМ” используются при оказании скорой помощи для остановки капиллярно-паренхиматозных кровотечений при бытовых травмах, во многих нестандартных ситуациях (медицина катастроф) и при небольших хирургических вмешательствах.

Выбранные нами в качестве полимеров альгинаты являются карбоксилсодержащими полисахаридами (в качестве элементарного звена содержат остатки гиалуроновой кислоты), оказывающими гемостатическое воздействие.

Выбор вида текстильного материала, способствующего остановке крови, базировался на его сорбционной и кровепоглащающей способности. Такой материал должен состоять из гидрофильных (целлюлозных) волокон, быть в меру плотным и одновременно достаточно емким (толстым). В качестве подходящего текстильного материала для гемостатических лечебных повязок проявил себя нетканый материал из целлюлозных, вискозных или хлопковискозных волокон.

После нанесения композиции из низкомолекулярного альгината натрия в высокой концентрации и сушки получается композиционный материал, в котором альгинат натрия играет роль как полимера, так и лекарства. При наложении на кровоточащую рану он набухает, частично переходит во внешнюю среду, вязкость которой возрастает. Это способствует образованию первичного тромба. Жидкая часть крови — плазма — сорбируется и отфильтровывается гидрофильным текстильным материалом, в то время как на его поверхности идет процесс концентрирования и агрегации элементов крови. Время остановки капиллярного кровотечения салфеткой “Колетекс-ГЕМ” на основе альгината — 40 с (контроль — марлевая салфетка — 240 с) [1].

Салфетки кровоостанавливающие “Колетекс-ГЕМ” сегодня обязательны в России для всех автомобильных и офисных аптек первой помощи, используются в быту и экстремальных условиях для первичной остановки кровотечения.

Использование лечебных салфеток “Колетекс”[®] для лечения трофических язв в хирургии

Остановимся на еще одной области использования салфеток “Колетекс” — хирургии, а именно на лечении трофических язв различного происхождения. В данном случае, создавая лечебные текстильные материалы для местного подведения лекарств к очагу поражения — трофической язве, выбор лекарств и текстильного материала проводили традиционно совместно с врачами, учитывая прежде всего известные им причины возникновения язвенного процесса и место образования язвы.

Процессы, проходящие в зоне язвенного образования, сводятся, в основном к: ухудшению микроциркуляции, что приводит к нарушению перекисного окисления липидов в поврежденных тканях и дефициту природных (эндогенных) антиоксидантов в организме; нарушениям иммунной защиты; возрастанию в ране микробной обсемененности и возникновению воспалительных процессов за счет интоксикации.

Поэтому для местного лечения трофических язв чаще всего не может быть использована какая-либо одна повязка, содержащая одно лекарство, а должен быть предложен набор перевязочных материалов с различными лекарствами и повязки с комплексом разных ЛП, каждый из которых будет выполнять на определенной стадии свою задачу.

Исходя из особенностей протекания раневых процессов и подбирались ЛП: антиоксидант, иммуномодулятор, антисептик и т.д.

Для правильного выбора препарата антиоксиданта для местного применения необходимо оценить антиоксидантную активность (АОА) лекарства в ране, показателем которой является константа $K_{АОА}$; это, в свою очередь, требует решения другой сложной задачи — моделирования раневой среды с точки зрения концентрации свободных радикалов.

Используя метод хемоллюминесценции [17, 21, 22], следили за кинетикой гибели радикалов в модели раны, зная содержание радикалов в здоровом организме.

Константа скорости взаимодействия антиоксидантов с модельными радикалами $K_{АОА}$ характеризует антиоксидантную активность вводимых в повязку препаратов. Знание значений $K_{АОА}$ послужило основой для выбора препаратов антиоксидантов, вводимых нами в салфетку “Колетекс”, используемую при лечении трофических язв, в том числе с хорошим эффектом у больных сахарным диабетом.

Исходя из полученных данных был выбран российский препарат антиоксидант мексидол, который известен своим положительным действием при внутривенном введении, но местно ранее не применялся [23]. Его концентрация в салфетке “Колетекс” определялась исходя из разрешенных фармацевтических доз и токсикологического изучения создаваемого материала [22, 24].

Изучение кинетической зависимости десорбции мексидола из салфетки во внешнюю среду показало, что требуемая по медицинским показателям АОА препарата сохраняется в течение 11 ч, после чего салфетку следует менять на новую [16, 22].

Другим фактором, ухудшающим состояние больного при возникновении трофических язв, является снижение у больных иммунитета. Поэтому нами были созданы по рекомендации врачей салфетки с природным биостимулятором деринатом, получаемым из молок осетровых рыб [24]. Этот препарат — форма дезоксирибонуклеата натрия, универсального метаболического регулятора.

Наши исследования показали, что деринат обладает также антиоксидантной активностью [24].

Исследования изменения АОА препарата во время технологического цикла получения салфеток подтвердили его стабильность. При местной терапии салфетками “Колетекс” с деринатом усиливается микроциркуляция в зоне язвы, сокращаются сроки очищения ран, появления грануляции и заживления [25].

Вероятно, положительно сказывается и антибактериальная активность препарата.

Ранее указывалось, что одним из тяжелых последствий трофических язв является их инфицирование. Поэтому было предложено по той же технологии вводить в салфетку препараты с высокой антибактериальной активностью хлоргексидин и диоксидин. Предлагаемая технология позволяет вводить в салфетку не один, а несколько препаратов. В частности, к диоксидину был дополнительно введен анестетик лидокаин, позволивший добиться местного обезболивания, в т.ч. при перевязках. Технология лечения трофических язв заключается в использовании на первой стадии (очистки) салфеток с хлоргексидином и метронидазолом с поочередной заменой через день, а затем, на второй стадии (полного заживления) — салфеток с мексидолом и прополисом (также с поочередной ежедневной заменой).

Такое лечение успешно применяется у больных с сахарным диабетом.

“Гибкость” технологии позволила кроме загустителя альгината использовать белковый биополимер коллаген, что увеличило степень и скорость регенерации поврежденных тканей.

Еще одна область применения предлагаемой технологии — производство косметических масок для лица “Тексаль”®.

В этом случае используется та же идеология, что и при производстве лечебных повязок “Колетекс”®, т.е. создания двойного депо на базе текстильного материала и косметических средств, высвобождающихся из маски и переходящих в кожу лица.

В случае косметических масок “Тексаль”® к текстильному материалу, косметическим средствам и загустителям-полимерам предъявляются специфические требования. В случае этого вида продукции основной научной задачей является обеспечение достаточно быстрого трансдермального (в/через кожу) проникновения косметического средства. На сегодняшний день освоен и широко реализуется ассортимент косметических масок “Тексаль”, содержащих альгинаты, коллаген, эластин, экстракт плаценты, антиоксиданты, иммуномодуляторы, экстракты трав и т.д. [5, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Д. Олтаржевская, *Дисс. докт. техн. наук*, Санкт-Петербург (1994).
2. Э. В. Луцевич, Л. Л. Иванян, Г. П. Толстых и др., *Современные раневые покрытия*, Москва-Смоленск (1996), с. 87.
3. Н. Д. Олтаржевская, *Текстильная химия*, **10**(1), 71 – 80 (1997).
4. Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Л. Б. Савилова, *Российский хим. журн.*, XL. VI, ч. 1, 133 – 141 (2002).
5. В. А. Грибкова, Л. Б. Савилова, С. Н. Веденеева, *Текстильная химия*, **20**(1), 73 – 78 (2002).
6. Н. Д. Олтаржевская, Г. Е. Кричевский, Н. В. Кузина, В. А. Грибкова, *Текстильная химия*, **22**(2), 37 – 43 (2003).
7. Г. Е. Кричевский, “*Химическая технология текстильных материалов*”, т. 1, 2, Москва (2000 – 2001).
8. А. Е. Васильев, И. И. Краснюк, С. Равикомар, В. Н. Тохмачи, *Хим. фарм. журн.*, **35**(11), 29 – 42 (2001).
9. В. Н. Филатов, В. В. Рыльцев, *Биологически активные текстильные материалы*, т. 1, Москва (2002).
10. Т. С. Васильева, Г. Е. Кричевский, Н. Д. Олтаржевская и др., *Известия ВУЗов. Технология текстильной промышленности*, № 1, 63 – 67 (1990).
11. J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon Press, Oxford (1956).
12. Г. Е. Кричевский, Л. Б. Савилова, Н. Д. Олтаржевская и др., *Текстильная химия*, № 1, 91 – 100 (1992).
13. М. М. Фельдштейн, В. С. Якубович, Л. П. Раскина, Г. Т. Дурова, *Полимерные покрытия для ран и ожогов. Итоги науки и техники, сер. Химия и технология ВМС*, Москва, т. 16, 120 – 151 (1981).
14. А. Е. Васильев, *Лекарственные полимеры. Итоги науки и техники, сер. Химия и технология ВМС*, Москва, т. 16, 3 – 120 (1981).
15. Ф. И. Колпаков, *Проницаемость кожи*, Москва (1973).
16. Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Г. Е. Кричевский и др., *Медицинская физика*, **20**(4), 22 – 32 (2003).
17. С. В. Томашевич, В. А. Быков, *Труды НПО “Биомедицинские технологии”*, вып. 1 (1994), сс. 17 – 19.
18. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 1, 2, Москва (2002).
19. Д. И. Дмитриевский, *Дисс. докт. фарм. наук*, Харьков (1985).
20. И. М. Перцев, Г. С. Башура, М. Т. Алюшин, Д. И. Дмитриевский, *Фармация*, № 4, 67 – 75 (1973).
21. И. Ф. Русина, *Сб. РАН Института химической физики им. Н. Н. Сеченова*, Москва (2001).
22. Н. Д. Олтаржевская, *Текстильная химия*, **18**(2), 124 – 129 (2000).
23. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Издательство Института биомедицинской химии РАМН, Москва (1995).
24. М. А. Коровина, Н. В. Левшова, Н. Д. Олтаржевская, *Текстильная химия*, **20**(1), 67 – 73 (2002).
25. А. А. Синьков, *Дисс. канд. мед. наук*, Москва (2002).

Поступила 15.06.2004

MEDICAL TEXTILE MATERIALS “KOLETEX” – EFFECTIVE MULTIFUNCTIONAL DEPOT-SYSTEMS

N. D. Oltargevskaya¹, G. E. Krichevsky²

¹ ООО НПО “Textilprogress”

² Russian Correspondence Institute of Textile and Light Industry,

“Koletex” (composition medical textile) is the wide list of medical bandages of the textile base. Medical effectiveness of bandages were determined by special structure of material, high porosity special textile, biopolymers (alginate-Na, collagen, chitosan), and textile technology. These materials are double depot from which medicines diffuse across skin in wound or tumour. It has been described of the methodology choice textile, biopolymers, medicines and technological conditions of the production bandages “Koletex” depends of their usage in medicine.