

УДК 577.1:544.77-148

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СВОЙСТВ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ СРЕДСТВ «КОЛЕТЕКС-АДЛ» И «КОЛЕГЕЛЬ-АДЛ-Ч-ДИСК» ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОР-ОРГАНОВ

Харькова Н.А.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
Минздрава России, Воронеж, e-mail: legioner_123@mail.ru

Выполнен подбор в наибольшей степени отвечающих требованиям к перевязочным послеоперационным материалам среди различных по своей вязкости и упругости перевязочных средств (ПС) «Колетекс» и «Колегель», представляющих собой гидрогелевые депо-материалы с импрегнированными лекарственными препаратами (ЛП). Основой ПС являлся альгинат натрия, доза которого была определена техническими условиями производства. Состав медикаментозной композиции определялся клинической необходимостью – проведение местной терапии послеоперационных ран с обеспечением пролонгированного противомикробного, обезболивающего, гемостатического, противоотечного и стимулирующего действия. Концентрации лекарственных препаратов, содержащихся в перевязочном средстве, соответствовала максимальным суточным дозам и особенностям технологии производства. Исследованы отвечающие перечисленным выше требованиям гель и диски «Колегель-АДЛ» и «Колетекс-АДЛ», содержащие альгинат натрия и смесь лекарственных препаратов, включающую диоксидин (0,9%) и лидокаина гидрохлорид (2,0%). Различная вязкость ПС обеспечивалась повышением концентрации альгината натрия. Установлено соответствие гидрогелевых депо-систем технологическим и медицинским требованиям, а именно: материал упруг, способен к деформации, адгезии, влагопоглощению, без утраты свойств выдерживает γ -стерилизацию, обеспечивает дозированный и пролонгированный массоперенос в рану лекарственных препаратов.

Ключевые слова: гелевые депо-материалы, физико-химические свойства, «Колетекс-гель»

AN EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF PROPERTIES OF DRESSING MEANS OF «KOLETEKS-ADL» AND «KOLEGEL-ADL-CH-DISK» FOR APPLICATION IN POSTOPERATIVE TREATMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGY

Kharkova N.A.

Voronezh State Medical University, Voronezh, e-mail: legioner_123@mail.ru

The choice various on the viscosity and elasticity of PS «Koleteks» and «Kolegel» representing hydrogel depots materials, impregnirovanny medicinal preparation is carried out. A basis of dressing means was sodium alginate. Its dose was determined by specifications of production. The structure of medicamentous composition decided by clinical need – carrying out local therapy of postoperative wounds on ensuring the antimicrobial, anesthetizing, haemo static, antiedematous and stimulating action prolonged. Concentration of the medicines containing in dressing means I corresponded to the maximum daily doses and features of the production technology. The gels and the disks «Kolegel-ADL» and «Koleteks-ADL» containing alginate of sodium and mix of medicines meeting the listed above requirements which consisted of a dioksidin (0,9%) and hydrochloride lidocaine (2,0%) are investigated (various viscosity of PS was provided with increase of concentration of alginate of sodium). Compliance of hydrogel depots-sistem technological and to medical requirements is established, namely material is elastic, capable to deformation, adhesion, moisture absorption, without loss of properties maintains γ -стерилизацию, provides the dosed and prolonged mass transfer in a wound of medicines.

Keywords: gel depots materials, physical and chemical properties, «Koleteks-gel»

В оториноларингологии, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии все чаще применяют аппликационные средства пролонгированного действия на полимерной основе, представляющие собой депо-материалы [2, 5, 8]. Для этой цели применяют биополимерные покрытия, являющиеся не только «носителями» лекарственных препаратов (ЛП), но самостоятельно функционирующие как «пролекарства» [1, 3].

Таковыми свойствами обладают биоконпозиции с ионогенной полисахаридной основой природного или полисахаридного происхождения: альгинат натрия (Е401), альгинат калия (Е402), альгинат кальция (Е404) [4].

Технология получения депо-материалов на биополимерной основе, разработанная отечественными технологами (НПО «Текстильпрогресс») и внедренная в промышленном масштабе, является оригинальной, впервые осуществленной трансформацией технологии текстильной печати [6]. Особенно следует отметить универсальность технологии по отношению к вводимым в депо-материал ЛП, что позволяет в короткий промежуток времени выпускать широкий ассортимент депо-материалов, делать производство мобильным по отношению к определенным клиническим задачам [4, 7].

Для применения в практике оториноларингологии наиболее удобны, безопасны

и эффективны перевязочные средства, в производстве которых не применяется текстильная основа. В ЛОР-хирургии актуально использование перевязочных материалов, которые не надо извлекать из полостей и ран. Перевязочные средства должны подвергаться биодеструкции, не раздражать и не травмировать подлежащие ткани.

Цель исследования – оценить в эксперименте свойства разработанных гидрогелевых депо-материалов, выполненных на основе альгината натрия, импрегнированных лекарственными препаратами, доказать безопасность и эффективность их использования в послеоперационном лечении ЛОР-органов.

Материалы и методы исследования

Оценку свойств перевязочных средств (ПС) проводили согласно стандартной серии ГОСТ Р ИСО 10993 2009, «Изделия медицинские. Требование безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний» – ГОСТ Р 52770-2007, «Изделия медицинские. Требование к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-гигиенические испытания» – ГОСТ Р 51148-98.

В качестве биополимера для полифункциональных ПС «Колетекс» и «Колегель» был выбран альгинат натрия (ФС 42–3383–97, ТУ 15–544–83). Его доза – 6,25 мг/см² – была определена техническими условиями производства [3].

По данным результатов исследований многих авторов альгинат натрия, содержащий большое количество микроэлементов, является пролекарством. Под альгиновым слоем не происходит некроза тканей, а под альгинатными повязками сокращается период некролиза нежизнеспособных тканей, что благоприятно влияет на течение раневого процесса [4].

Изучение свойств полимера проводили в соответствии со Стандартами серии ГОСТ Р. ИСО 10993-2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий».

Выбор ЛП, импрегнируемых в перевязочные депо-материалы, обусловлен наличием обезболивающего и местного антимикробного действия, поскольку частота гнойной инфекции ЛОР-органов в настоящее время не имеет тенденции к снижению. Были выбраны ПС, отвечающие всем этим требованиям, содержащие антисептик диоксидин и местный анестетик лидокаин. Эти препараты входят в состав ПС, представляющих собой гелевые аппликации «Колетекс-АДЛ» и высокоструктурированные диски «Колегель-АДЛ-Ч-диски»:

– «Колетекс-АДЛ» – содержащий альгинат натрия (ТУ 15-544-83, ФСП 42-0372-3392-06) 1–4%, импрегнированный смесью лекарственных препаратов: диоксидин 0,9% (ФС 42-2308-97), лидокаин гидрохлорид (ВФС 42-2080-96, ФС 42-3180-95) 2,0%. Концентрация лекарственных препаратов, содержащихся в ПС, соответствовала максимальным суточным дозам и особенностям технологии производства (токсикологическое заключение ГУП ВНИИИМТ № 115-13 от 17.09.2013 г.);

– «Колегель-АДЛ-Ч-диски» (ТУ 9393-022-58223785-2013) – содержит альгинат натрия (ТУ 15-544-83, ФСП 42-0372-3392-06) 1–4%, диоксидин (ФС 42-2308-97) – 0,9%, лидокаина гидрохлорида (ВФС 42-2080-96, ФС 42-3180-95) 2%, экстракт черники сухой (ТУ 9370-009-44915798-06, ТУ 9199-029-17444221-06, ЛС-001387) – 1% , кальций сернокислый, Ч (ТУ 6-09-706-76) – 0,1–2,0%, глицерин (ФС 42-2202-84) – 30%, вода дистиллированная (ГОСТ6709) до 100.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценивали наиболее значимые физико-механические показатели ПС с точки зрения использования в хирургии при лечении послеоперационных ран ЛОР-органов и профилактики развития осложненного течения раневого процесса – деформацию, упругость, липкость, пиковое напряжение, время релаксации, силу сцепления, атравматичность.

Устойчивость к деформации обусловлена способностью полимера к внешнему сжатию (табл. 1).

Оценивали также упругость дисков – т.е. способность полимера принять исходную форму после сжатия (табл. 2). Упругость данного ПС 20% при норме до 30%.

Из данных, представленных в таблицах, следует, что полимерная основа дисков была упругой и достаточно устойчивой к деформации. Упругость 0,72 (норма более 0,55).

Однако свойства полимера могут измениться под воздействием γ -излучения, которое применяется для стерилизации ПС. В ходе эксперимента изучали свойства полимера до и после стерилизации. Установлено, что после стерилизации усиливается деформация ПС, что обусловлено деструкцией полимера под воздействием γ -излучения.

Таблица 1

Испытание гидрогелевых дисков на силу сжатия (деформацию), %

Деформация, % (Deformation at hardness)		Концентрация альгината натрия, %					
		2	2,2	2,4	2,6	2,8	3
од	0,14	23,6	23,4	23,6	26,6	24,6	25
0,1	0,224	22	24	22,3	21,7	22,7	24,4
0,11	0,22	20,6	20,9	25	23,1	24,7	25,3
0,12	0,25	20	20,1	21,7	22,9	21,1	22,9
0,13	0,26	21,9	22,4	22,7	23,1	24,3	24,9
0,15	0,336	21,7	20,9	22,9	22,3	23,3	–

Испытание гидрогелевых дисков на упругость

Упругость (Resilience)		Концентрация альгината натрия, %					
		2	2,2	2,4	2,6	2,8	3
од	0,14	0,52	0,62	0,52	0,55	0,49	0,52
од	0,224	0,56	0,62	0,6	0,57	0,6	0,54
0,11	0,22	0,64	0,63	0,62	0,56	0,57	0,67
0,12	0,25	0,7	0,7	0,65	0,63	0,53	0,54
0,13	0,26	0,69	0,69	0,7	0,69	0,6	0,62
0,15	0,336	0,7	0,73	0,73	0,72	0,69	–

Кроме того, упругие свойства ПС напрямую коррелировали с концентрацией полимера в его основе, что подтверждает динамика времени релаксации, т.е. тех временных промежутков, за которые диск после деформации примет исходную форму.

Наименьшим время релаксации было у дисков, изготовленных при концентрации полимера альгината натрия от 2,8 до 3%. Однако, значимых различий реакции диска на внешнюю нагрузку (пиковое напряжение) не получено.

При постановке эксперимента брали диск толщиной 7 мм, на него оказывали нагрузку внешним воздействием в 1000 г [1/1000 мм/г]. Силу внешнего давления определяли в динах – силе, сообщающей телу массой в 1 г ускорение в 1 см за 1 сек.

Далее были оценены свойства ПС, определяющие их атравматичность: липкость и адгезия.

Липкость – это сила энергии сцепления полимера с подлежащими тканями, адгезия – сцепление приведенных в контакт разнородных твердых или жидких тел (фаз). Она может быть обусловлена как межмолекулярными взаимодействиями, так и химической связью норма до 2,1 мм, «Колегель-АДЛ» 1,4 мм.

К ПС по их адгезивным свойствам предъявляются взаимоисключающие требования. Материал не должен быть настолько липким, чтобы прилипнуть к ране и, таким об-

разом, причинять боль или повреждение при удалении. Однако ПС должно в достаточной степени прочно прилегать к раневой поверхности так, чтобы не было необходимости в использовании фиксирующих повязок.

Наибольшей липкостью обладали гидрогелевые ПС, в которых концентрация альгината натрия достигала 2,6–2,8%. Сама липкость в данном ПС составила 0,16 мГ (норма до 0,5 мГ).

По нашим данным оптимальными адгезивными свойствами обладали ПС, в которых концентрация альгината натрия достигала 2,6%, норма менее 3%.

Полифункциональные ПС на основе альгината натрия имеют высокую сорбционную способность (поглощают до 61,8% объема воды). При таких характеристиках ПС не травмируют ткани раны, хорошо моделируются и удерживаются на раневой поверхности. Гель альгината натрия создает защитный слой на поверхности ран, повышает вязкость среды, обеспечивая пролонгированный выход ЛП в подлежащие ткани.

Пролонгация выхода ЛП из ПС обеспечивается вследствие набухания полимера при контакте с водой. Набухание зависит от молекулярной массы полимера, вязкости, концентрации, от количества сшивающего агента. Для альгината – это ионы кальция и свободные альгинные группы (рис. 1).

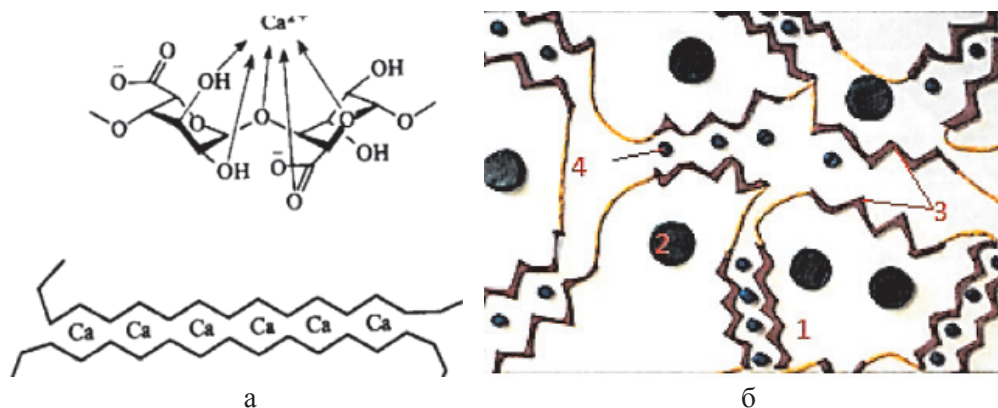


Рис. 1. Схема образования ионных сшивок (а) и полимерного каркаса альгинатного гидрогеля (б): 1 – гидрогелевая пора; 2 – молекулы воды; 3 – сшивка; 4 – ионы кальция

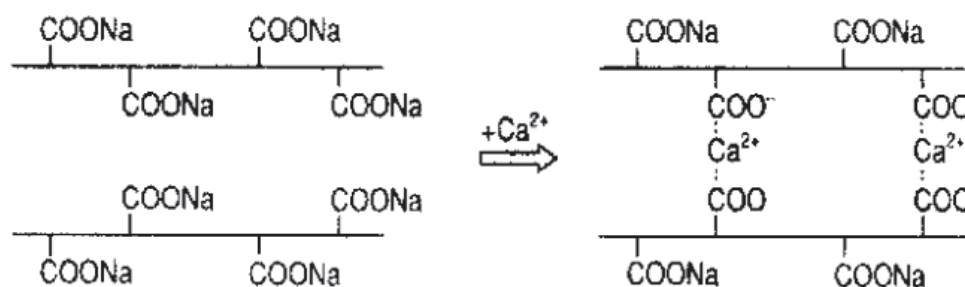


Рис. 2. Схема матрикса полимерного каркаса альгинатного гидрогеля в виде ячеистой структуры путем ионной сшивки (ионы кальция)

Формоустойчивые гидрогелевые матрицы создаются на основе альгината натрия, в котором двухвалентные катионы формируют ионные связи с карбоксильными группами альгинатных полимеров (рис. 2).

Таким образом, наличие множества поперечных связей между макромолекулами альгината приводит к образованию матрикса, который представляет собой структуру альгинатного геля. Поперечные ионные связи формируют ячеистую структуру геля. При этом образование ионных связей с уже присутствующими в растворе ионами кальция идет с очень высокой скоростью (секунды). Добавление к раствору альгината растворимой соли кальция (например, CaCl_2) вызывает мгновенное образование локальных «геликов», диспергированных в среде частично структурированного раствора с меньшей концентрацией сшивок. Отсроченное желирование обеспечивает технологический процесс придания нужной формы гидрогелевому изделию до момента потери текучести.

Данный способ является принципиально новым, выбранная для реализации этого способа система характеризуется: обеспечением замедленного гелеобразования; нетоксичностью; консервирующим и радиозащитным действием (способностью повышать устойчивость гидрогелевых изделий к действию плесени и γ -стерилизации); отсутствием реакций между компонентами лекарственной композиции и радиационно-химических

превращений при γ -стерилизации; дешевизной и доступностью реагентов.

Формоустойчивые гидрогелевые матрицы получают путем заливки в форму раствора биополимера, в который введены ЛП. Промежуток времени, который необходим для образования гидрогелевой матрицы, называют временем потери текучести – это важная технологическая характеристика. В этот промежуток времени наступает уплотнение сетки геля и завершается этот процесс в течение нескольких часов. Увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в растворе способствует образованию локальных кластеров, что приводит к быстрому нарастанию вязкости. Далее, с определенного момента раствор приобретает упругость и его свободное течение прекращается – гель переходит в состояние полимера.

При контакте с водой полимер набухает, наступает его деградация и высвобождение компонентов лекарственной композиции во внешнюю среду.

После проведения серии экспериментов, направленных на оценку физико-механических свойств ПС «Колетекс-АДЛ» и «Колегель-АДЛ-Ч», в эксперименте *in vitro* был получен ряд показателей, которые доказали соответствие требованиям, предъявляемым к изделиям медицинского назначения, предназначенным для местного применения (табл. 3, 4).

Таблица 3

Результаты испытаний гидрогелевого материала на основе альгината натрия с диоксидином – «Колетекс-АДЛ»

Наименование	Ед. измерения	Диапазон допустимых значений	Фактическое значение	Заключение
Вязкость гидрогелевой композиции до стерилизации ($\gamma = 3c - 1$)	Па·с	от 17 до 50	42,5	Соответствует
Степень тиксотропного восстановления гидрогелевых композиций	%	65, не менее	81,0	Соответствует
Реакция водной вытяжки	pH	от 5 до 7,5	6,9	Соответствует

Таблица 4

Результаты испытаний гидрогелевого материала (диска) на основе альгината натрия с диоксидином, лидокаином и экстрактом черники – «Колегель-АДЛ-Ч»

Наименование	Ед. измерения	Диапазон допустимых значений	Фактическое значение	Заключение
Диаметр заготовки формоустойчивости гидрогелевого материала	мм	20, не менее	21	Соответствует
Время набухания и растворения гидрогелевой композиции	ч	от 0,5 до 2,5	1,5	Соответствует
Вязкость гидрогелевой композиции до стерилизации ($\gamma = 3c - 1$)	Па·с	от 17 до 50	40,7	Соответствует
Степень таксотропного восстановления гидрогелевых композиций	%	65, не менее	70,6	Соответствует
Реакция водной вытяжки	pH	от 5 до 7,5	6,3	Соответствует
Степень набухания формоустойчивых структурированных материалов за 2 ч	%	от 18 до 45	45	Соответствует
Время полного растворения формоустойчивых структурированных материалов (н.у)	ч	от 2 до 5	5,0	Соответствует

Резюмируя результаты экспериментальной части работы, можно констатировать, что полифункциональные ПС на гелевой основе, импрегнированные ЛП, имеют ряд преимуществ, которые позволяют рассматривать их как ПС выбора для лечения послеоперационных ран ЛОР-органов.

Вывод

В эксперименте установлено соответствие гидрогелевых депо-систем технологическим и медицинским требованиям, а именно: материал упруг, способен к деформации, адгезии, влагопоглощению, без утраты свойств выдерживает γ -стерилизацию, обеспечивает дозированный и пролонгированный массоперенос в рану лекарственных препаратов. В эксперименте *in vivo* доказано, что перевязочные средства «КОЛТЕКС-АДЛ» И «КОЛЕГЕЛЬ-АДЛ-Ч-ДИСК» нетоксичны, атравматичны, обладают местным противомикробным, обезболивающим и стимулирующим действием.

Список литературы

1. Валуева М.И. Использование полимеров-полисахаридов для создания депо-материалов направленного лечебного действия / М.И. Валуева, Н.Д. Олтаржевская //

Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения: тез. докл. VII Междунар. науч. конф. и II Всерос. школы молодых ученых по кинетике и механизму кристаллизации, 25–28 сент. 2012 г. – Иваново, 2012. – С. 238–239.

2. Использование новых биопластических материалов в клинической практике / Р.А. Забиров [и др.] // Российская оториноларингология. – 2011. – Т. 53, № 4. – С. 77–85.

3. Коровина М.А. Разработка технологии создания текстильных материалов с высоким содержанием лекарственного препарата / М.А. Коровина, М.И. Валуева [Электронный ресурс] // Технологии XXI века в пищевой, перерабатывающей и легкой промышленности. – 2012. – № 6. – Ч.1. – С. 83.

4. Низкочастотная магнитотерапия и депо-гидрогелевые материалы «Колетекс» после хирургических вмешательств в оториноларингологии / Н.А. Харьковская, М.Ю. Герасименко, Е.А. Егорова, Н.Д. Олтаржевская // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 2. – С. 12–17.

5. Перспективы применения биопластических материалов в ринохирургии / А.В. Акимов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2011. – Т. 53, № 4. – С. 10–13.

6. Рыжов А.И. Разработка технологии производства материалов медицинского назначения: дис. ... канд. техн. наук. – М., 2009. – 147 с.

7. Способ локального гемостаза при носовых кровотечениях / Т.А. Машкова, А.В. Исаев, А.И. Неровный, А.И. Ярцев // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2010. – Т. 13. – № 2. – С. 3–5.

8. Фармакологически активные гидрогели на основе глицеролатов кремния и хитозана / Ларченко Е.Ю., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Пестов А.В., Чупахин О.Н., Меньшутина Н.В., Лебедев А.Е., Ловская Д.Д., Ларионов Л.П., Чигвинцев С.А. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 5. – С. 1225.

References

1. Valueva M.I. Ispolzovanie polimerov-polisaharidov dlja sozdaniya depo-materialov napravlenogo lechebnogo dejstvija / M.I. Valueva, N.D. Oltarzhevskaja // Kinetika i mehanizm kristallizacii. Kristallizacija i materialy novogo pokolenija: tez. dokl. VII Mezhdunar. nauch. konf. i II Vseros. shkoly molodyh uchenyh po kinetike i mehanizmu kristallizacii, 25–28 sent. 2012 g. Ivanovo, 2012. pp. 238–239.

2. Ispolzovanie novyh bioplasticheskih materialov v klinicheskoj praktike / R.A. Zabirow [i dr.] // Rossijskaja otorinolaringologija. 2011. T. 53, no. 4. pp. 77–85.

3. Korovina M.A. Razrabotka tehnologii sozdaniya tekstilnyh materialov s vysokim soderzhanijem lekarstvennogo preparata / M.A. Korovina, M.I. Valueva [Elektronnyj resurs] //

Tehnologii XXI veka v pishhevoj, pererabatyvajushhej i legkoj promyshlennosti. 2012. no. 6. Ch.1. pp. 83.

4. Nizkochastotnaja magnitoterapija i depo-gidrogel-eyve materialy «Koleteks» posle hirurgicheskikh vmeshatelstv v otorinolaringologii / N.A. Harkova, M.Ju. Gerasimenko, E.A. Egorova, N.D. Oltarzhevskaja // Fizioterapija, balneologija i reabilitacija. 2014. no. 2. pp. 12–17.

5. Perspektivy primeneniya bioplasticheskih materialov v rinohirurgii / A.V. Akimov [i dr.] // Rossijskaja otorinolaringologija. 2011. T. 53, no. 4. pp. 10–13.

6. Ryzhov A.I. Razrabotka tehnologii proizvodstva materialov medicinskogo naznacheniya: dis. ... kand. tehn. nauk. M., 2009. 147 p.

7. Sposob lokalnogo gemostaza pri nosovyh krovo-techenijah / T.A. Mashkova, A.V. Isaev, A.I. Nerovnyj, A.I. Jarcev // Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. 2010. T. 13. no. 2. pp. 3–5.

8. Farmakologicheski aktivnye gidrogeli na osnove glicerolotov kremnija i hitozana / Larchenko E.Ju., Honina T.G., Shadrina E.V., Pestov A.V., Chupahin O.N., Menshutina N.V., Lebedev A.E., Lovskaja D.D., Larionov L.P., Chigvincev S.A. // Izvestija Akademii nauk. Serija himicheskaja. 2014. no. 5. pp. 1225.