

РАЗДЕЛ 5. МЕТАЛЛУРГИЯ И МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ

УДК 547:539-022.532

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ 3-МЕТАКРИЛОКСИСУЛЬФОЛАН, ДЛЯ ПОКРЫТИЯ ЭНДОПРОТЕЗОВ И НЕРАССАСЫВАЮЩИХСЯ ПОЛИМЕРНЫХ НИТЕЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Н.И. Люкшенко, А.И. Калашников, М.В. Дегтярева, Д.А. Кулагина,
Р.Г. Никитин, В.В. Полящук

Разработана технология получения полимерной композиции, содержащая 3-метакрилоксисульфолан, обладающий противовоспалительным, антимикробным действием. Предложен способ покрытия антимикробных эндопротезов для реконструктивно-восстановительной хирургии, включающий в себя обработку и сушку при температуре 30-40 °С сетчатых материалов из синтетических полимерных волокон, выработанных трикотажным способом на основовязальных машинах, из поливинилиденфторидных и полипропиленовых мононитей.

Ключевые слова: технология, композиция, 3-метакрилоксисульфолан, полимер, эндопротезы.

ВВЕДЕНИЕ

Постоперационные рецидивы в реконструктивно-восстановительной хирургии достаточно часто вызваны инфекционными заболеваниями. Причем инфекция может развиться через несколько месяцев или даже лет («дремлющая» инфекция) после операции [1]. Инфекция – главный бич, приводящий к неудаче при герниопластике [2]. Для предупреждения достаточно часто встречающихся послеоперационных раневых инфекционных осложнений известны сетчатые протезы с антимикробными свойствами, содержащие полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда, применяемые для оперативного лечения послеоперационных вентральных грыж [3, 4]. Одной из простейших композиций для нанесения на хирургические эндопротезы является раствор антибиотика или смеси антибиотиков, например, эритромицина или левомицитина. Синтетическое волокно в течение 22–24 часов пропитывают указанными химиопрепаратами, после чего трансплантат просушивают на воздухе и помещают на короткое время в 7 %-й ацетоновый раствор медицинского клея «Сульфакрилат» [5].

После имплантации протеза на рану покрывающий синтетические волокна полимер биодegradирует, обеспечивая длительное

порционное освобождение антибиотиков в окружающие ткани, что создает местную антибактериальную среду. Преимущественное использование антибиотиков определяется их высокой активностью, хорошей растворимостью в тканевых жидкостях, быстрой всасываемостью и распределению по организму, эффективной биотрансформацией. Однако однообразный «антибиотический прессинг» является основной причиной беспрецедентного нарастания устойчивости микроорганизмов, особенно грамотрицательных, и соответственно снижения клинической эффективности базовых антибиотиков [6]. Поэтому большинство перечисленных выше преимуществ химиопрепаратов при парентеральном введении превращаются в недостатки при их местном применении.

Также известен способ [7] получения сетки из синтетического полимера на которую наносят полимерный композит, состоящий из субстанции повииаргола. Последней представляет собой металлополимерную композицию высокодисперсного металлического серебра, стабилизированного синтетическим полимером коллидоном, и высокомолекулярного медицинского поливинилпирролидона. Недостатком этого способа является то, что субстанция повииаргола, представляет собой водорастворимую серебросодержащую бак-

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ 3-МЕТАКРИЛОКСИСУЛЬФОЛАН, ДЛЯ ПОКРЫТИЯ ЭНДОПРОТЕЗОВ И НЕРАССАСЫВАЮЩИХСЯ ПОЛИМЕРНЫХ НИТЕЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАВЛЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ

терицидную композицию на основе высокодисперсного металлического серебра. Из литературных данных известно [8], что соединения серебра, обладает антимикробным и антигрибковым действием. Механизм действия серебра на микробную клетку в свете современных данных заключается в том, что ионы или наночастицы серебра сорбируются клеточной оболочкой, выполняющей защитную функцию. Клетка остается жизнеспособной, но при этом нарушаются некоторые ее функции, например деление (бактериостатический эффект). Проникшее внутрь клетки серебро ингибирует ферменты дыхательной цепи, а также разобщает процессы окисления и окислительного фосфорилирования, в результате клетки гибнут (бактерицидное действие).

Кроме этого используются антимикробные повязки и полотно с наноструктурным покрытием серебра. Для нанесения наноструктурного покрытия применен метод вакуумно-ковакуумных атомарно-диспергирующих систем магнетронного типа. В качестве основы для нанесения наноструктурных покрытий используют только трикотажное мелкоячеистое сетчатое полотно и двухслойный нетканый материал с атравматичным слоем из полипропиленовых волокон. Для крупноячеистых сеток, которые используются в реконструктивно-восстановительной хирургии, технология не экономична, так как при формировании покрытия происходит большой расход серебра. Однако достоверных сведений по накоплению и выведению ионов или наночастиц серебра из организма человека в литературе не обнаружено. Использование для нанесения достаточно высоких концентраций серебра в некоторых случаях может вызвать также является одним из недостатков в использовании в качестве антимикробного компонента, так как возможно образование гнойно-некротического очага в результате токсического действия антисептика.

В этой связи представляет интерес поиск возможности придания антимикробных свойств полимерному медицинскому изделию с помощью других соединений. Таким соединением является 3-метакрилоксисульфолан, который обладает противовоспалительным и антимикробным действием (рисунок 1). Это соединение способствует быстрому заживлению ран и в настоящее время используется в составе биологической клеевой композиции «Сульфакрилат».

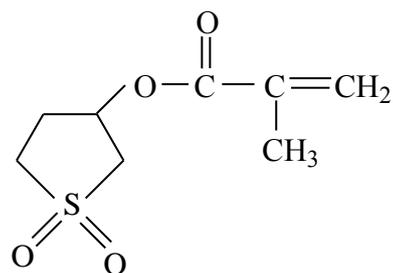


Рисунок 1

Для этого предполагалось получить раствор полимера и 3-метакрилоксисульфолана. Полученную полимерную композицию нанести на эндопротез. Для рассмотрения были взяты водорастворимые полимеры, поскольку после инплантации эндопротеза водорастворимый полимер легко биodeградирует, и дает постепенное освобождение 3-метакрилоксисульфолана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для разработки полимерной композиции были взяты несколько водорастворимых полимеров, такие как желатин, поливиниловый спирт, поливинил-пирролидон, полиэтиленоксид-400.

На первом этапе исследовалась растворимость 3-метакрилоксисульфолана в водных растворах полимеров.

Исследование растворимости в водных растворах полимеров показало, что 3-метакрилоксисульфолан плохо растворим в растворах желатина и поливинилового спирта (7–9%), растворим в полиэтиленоксиде-400, в растворе поливинилпирролидона (20%). Кроме того исследовались полимерные растворы с добавлением в них органического растворителя. Было установлено, что для получения требуемой вязкости (4–7 Па·с), равномерности раствора (для удаления опалесценции) и для обеспечения стабильности растворов при хранении в естественных условиях желательным является добавление органического растворителя.

В дальнейшем каждый полимерный раствор был исследован на возможность получения нановолокна. Работу по получению нановолокна вели на установки Nanospider™ NS 1WS500U (рисунок 2).

Отрабатывалась скорость движения катодки электрода, скорость подачи материала по подложке, разность потенциалов между электродами.



Рисунок 2 – Установка Nanospider™ NS 1WS500U

Особо было важно получить равномерное покрытие нановолокон, поэтому при работе учитывались внешние факторы (такие как влажность воздуха, температура внутри камеры Nanospider™ и снаружи). Оценка равномерности оценивалась визуальным методом, с использованием микроскопа (JSM-840 фирмы «Jeol» Япония).

Конечным этапом работы было получения antimicrobial endoprostheses для реконструктивно-восстановительной хирургии. На сетчатый эндопротез наносилась полимерная композиция, содержащая два водорастворимых полимера и 3-метакрилоксисульфолан. Массовую долю поливинилпирролидона в композиции меняли от 5 до 15 %. Также содержание полиэтиленоксида изменялась от 3 до 20 %. Опытным путем был отработан оптимальный состав полимерной композиции (таблица 1).

После нанесения на эндопротез, нанонитей полимерной композиции, эндопротез оставляли на сушку в камере установки на 40–60 минут при 30–40 °С.

Таблица 1 – Соотношение компонентов в полимерной композиции

Соотношения компонентов в водной полимерной композиции, % масс.				Получение нановолокна
Поливинилпирролидон	ПЭО-400	3-метакрилоксисульфолан	Органический растворитель	
3	3	10	–	нет
5	3	10	–	нет
7	3	10	–	нить в виде тумана
8	3	10	–	да
8	5	10	–	да
8	7	10	–	нет
9	5	10	30	да
10	3	15	30	да
13	3	15	–	да
15	3	10	50	да
20	3	10	30	нет

Технология нанесения полимерной композиции на сетчатый эндопротез обрабатывалась по бескапиллярному методу компании «ELMARCO» (Чехия).

К его достоинствам можно отнести высокую производительность процесса электроформования, осуществляемого либо с по-

верхности электрода, находящегося в прядильном растворе, либо с вращающегося диска, куда подается раствор полимера, который при срыве с краев диска в электростатическом поле образует струи раствора, переходящие в полимерные волокна. Поверхность электрода непрерывно омывается пря-

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ 3-МЕТАКРИЛОКСИСУЛЬФОЛАН, ДЛЯ ПОКРЫТИЯ ЭНДОПРОТЕЗОВ И НЕРАССАСЫВАЮЩИХСЯ ПОЛИМЕРНЫХ НИТЕЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

дильной полимерной композицией, и электрическое поле самопроизвольно регулирует количество и взаимное расположение струи наиболее оптимальным образом. Однако в этом случае возможен небольшой разброс волокон по диаметру.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

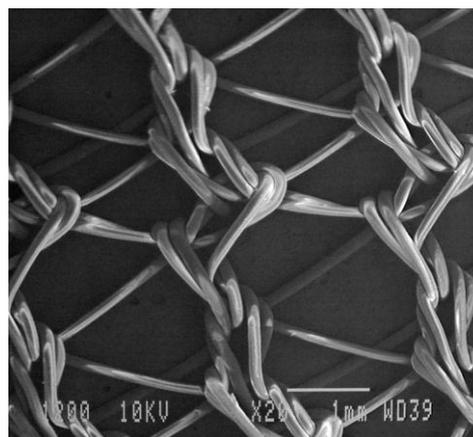
Среди рассмотренных полимерных композиций наилучшее покрытие для эндопротезов обеспечивает полимерные композиции: с использованием поливинилпирролидона и полиэтиленоксида-400, следующего состава, % масс: поливинилпирролидон – 8–10; полиэтиленоксид-400 – 3–5; 3-метакрилоксисульфолан – 10–15.

В процессе нанесения покрытия было установлено, что равномерность нанесения обеспечивается при следующих параметрах на установке: разность потенциалов между электродами от 20 до 25 кВт, расстоянием между электродами от 250 до 260 мм и в диапазоне скоростей движения каретки от 15 до 24 м/с. В результате экспериментов бескапиллярным методом нами были получены следующие образцы сетчатых материалов (полотен): полотно сетчатое полипропиленовое (диаметр мононити 0,12 мм, 0,09 мм, 0,07 мм, 0,06 мм), полотно сетчатое поливинилиденфторидное (диаметр мононити 0,012 мм) с диаметром антимикробного полимерного волокна на полотнах от 10 нм. Также были опробовано нанесение нановолокна до 100 нм на полотно, при необходимости более медленного высвобождения 3-метакрилоксисульфолана.

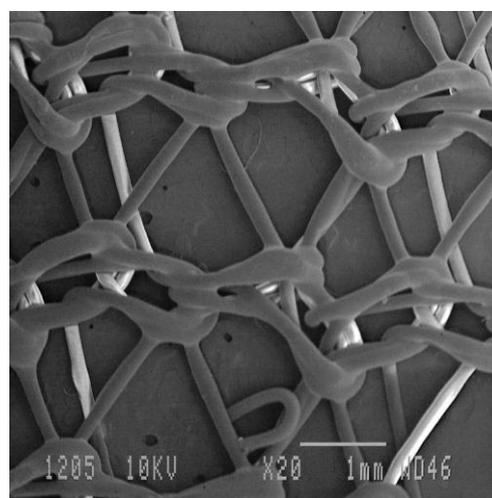
На рисунке 3 приведены фотографии микрорельефа сетчатого эндопротеза до обработки полимерной композицией (а) и после неё (б). Результаты исследования антимикробной активности показали, что покрытие сетчатого протеза полимерной композицией с содержанием 3-метакрилоксисульфолана 10 % придает ему выраженное антимикробное действие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что нанесение на эндопротезы полимерной композиции на основе поливинилпирролидона и полиэтиленоксида-400 и содержания 10–15 % 3-метакрилоксисульфолана обеспечивает требуемое антимикробное действие.



а



б

Рисунок 3 – Сетчатый эндопротез до обработки (а) и после нанесения полимерной композиции (б)

Были получены различные сетчатые протезы из синтетических полимерных волокон, выработанных трикотажным способом на основывязальных машинах, из поливинилиденфторидных мононитей диаметром 0,12 мм, выполненного в виде формоустойчивого трикотажного полотна комбинированного плетения, содержащего петли из двух систем нитей с параметрами вязания первой системы 1/0, 2/3, 4/5, 3/2, 1/0, 2/3, 1/0, 2/3 и второй системы 4/5, 3/2, 4/5, 3/2, 4/5, 3/2, 1/0, 2/3 с плотностью 13-16 петельных рядов на 1 см и при поверхностной плотности эндопротеза 80–200 г/м² и из полипропиленовых мононитей диаметром 0,06–0,15 мм, при поверхностной плотности 20–120 г/м², обработанные полимерной композицией. В настоящее время полученные образцы исследуются на длительность антимикробного действия, токсичность и установления срока годности.

Авторы выражают благодарность ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург) за проведенные исследования антимикробного действия сетчатых эндопротезов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deysine, M. Pathophysiology, prevention and management of prosthetic infections in hernia surgery / M. Deysine // Surg. Clin. N. Amer. 1998. – Vol. 78, № 6. – P.1105–1115.
 2. Федоров, И. В. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция / И. В. Федоров, А. Н. Чугунов // Герниология. – 2004. – № 2. – С. 45–52.
 3. Василев, В. Применение болгарской полиамидной ткани «Ампоксен» и полиамидных ниток «Поликон» в хирургии / В. Василев, В. Отчев, А. Атанасов // Медико-биологическая информация. – 1983. – № 4. – С. 18–26.
 4. Василев, В. Применение биологически активных материалов «Ампоксен», «Поликон» и «Алетор» в неотложной хирургии / В. Василев, П. Крестанов, Е. Мелодинова // Современная хирургия. – 1985. – № 10. – С. 31–36.
 5. Патент 2126694 С1 27.02 (RU). Способ получения трансплантата с противомикробными действиями для герниопластики / Плечев В. В., Корнилавев П. Л., Шавалеев Р. Р., Муртазин З. Я., 1999 г.
 6. Зайцев, А. А. Левифлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций / А. А. Зайцев // Инфекции в хирургии. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 1–5.
 7. Патент №2292224(RU). Способ изготовления сетчатого протеза с антимикробными свойствами для герниопластики / Басин Б. Я., Афиногенов Г. Е., Пострелов Н. А. и др., 2007 г.
 8. Блажитко, Е. М. Серебро в медицине / Е. М. Блажитко, В. А. Бурмистров, А. П. Колесников и др. – Новосибирск, Наука – Центр, 2004. – 254 с.
- Люкшенко Наталья Ивановна**, технолог производства субстанций лекарственных веществ, Акционерное общество «Федеральный научно-производственный центр

«Алтай» (АО «ФНПЦ «Алтай»), Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: goodok76@mail.ru, тел.: (3854) 301095.

Калашников Александр Иванович, старший научный сотрудник, кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: admin@ipcet.ru.

Дегтярева Марина Владимировна, начальник производства субстанций лекарственных веществ, Акционерное общество «Федеральный научно-производственный центр «Алтай» (АО «ФНПЦ «Алтай»), Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: post@fipc.secna.ru, тел.: (3854) 301095.

Кулагина Дарья Александровна, аспирант, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: admin@ipcet.ru, тел.: (3854) 301058.

Никитин Роман Геннадьевич, кандидат технических наук, заместитель директора по науке, начальник отдела, Акционерное общество «Федеральный научно-производственный центр «Алтай» (АО «ФНПЦ «Алтай»), Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: post@fipc.secna.ru, тел.: (3854) 305941.

Полящук Владимир Викторович, начальник лаборатории, Акционерное общество «Федеральный научно-производственный центр «Алтай» (АО «ФНПЦ «Алтай»), Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: post@fipc.secna.ru, тел.: (3854) 301088.