

ВАКУУМНАЯ ИМПРЕГНАЦИЯ ОЧИЩЕННОГО КОСТНОГО МАТРИКСА ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

А.В. Гаврилов, Р.Н. Максудов, В.А. Аляев

АННОТАЦИЯ

Целью исследований является определение параметров массопереноса, обеспечивающих получение композитного материала, включающего очищенный костный матрикс и лекарственное средство для замещения дефектов кости, часто возникающих в результате травм и патологических процессов и требующих медикаментозного лечения. Пропитка очищенного костного матрикса лекарственным препаратом реализуется при давлениях ниже атмосферного (вакуумная пропитка) раствором ванкомицина в диметилсульфоксиде.

ЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ВАКУУМНАЯ ИМПРЕГНАЦИЯ КАПИЛЛЯРНО-ПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ, КОСТНЫЕ МАТРИКСЫ

VACUUM IMPREGNATION OF PURIFIED BONE MATRIX WITH MEDICINAL PRODUCTS

A.V. Gavrilov, R.N. Maksudov, V.A. Alyaev

ABSTRACT

The aim of the research is to determine the parameters of mass transfer, ensuring the production of a composite material, including a purified bone matrix and a medicinal agent for replacing bone defects. Frequent injuries and pathological processes requiring medication. Impregnation of the purified bone matrix with a medicinal preparation is realized at pressures below atmospheric (vacuum impregnation) with a solution of vancomycin in dimethylsulfoxide.

KEYWORDS

VACUUM IMPREGNATION OF CAPILLARY-POROUS MATERIALS, BONE MATRICES

ВВЕДЕНИЕ

В современной промышленности широко используются процессы вакуумной пропитки - насыщение капиллярно-пористых материалов различными составами при воздействии вакуума и давления. Капиллярно-пористые материалы – твердые тела, содержащие большое количество пустот, размер которых мал в сравнении с характерным размером тела. Сложность данной технологии заключается в недостаточной степени проникновения пропитывающей среды в мелкие поры и каналы, что приводит к снижению качества изделий и повышению их себестоимости. Поры в заготовках заполнены воздухом, препятствующим проникновению в них пропитывающих составов, поэтому, даже неоднократное повторение процесса пропитки не обеспечивает заполнения всего порового объема и необходимого качества изделия [1].

Целью исследований является определение параметров массопереноса, обеспечивающих получение композитного материала, включающего очищенный костный матрикс (КМ) и лекарственное средство, для замещения дефектов кости. Такие дефекты возникают вследствие травм и патологических процессов (инфекции, опухоли и др.),

требующих медикаментозного лечения. Поэтому необходимо насыщение трансплантируемого костного матрикса лекарственными препаратами (антибиотиком, стимулятором регенерации и др.), что позволит создать локальную концентрацию препарата в 100 и 1000 раз большую, чем при системном приеме этих веществ. На этапе проектирования технологии депонирования лекарственного препарата в очищенный костный матрикс реализуется импрегнация при давлениях ниже атмосферного (вакуумная пропитка) раствором препарата в соответствующем растворителе (энтрейнере).

Для пропитки был выбран ванкомицин (C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄) – антибиотик, разветвленный трициклический гликозилированный пептид с бактерицидной активностью в отношении большинства организмов. Ванкомицин обладает молярной массой 1449,3 г/моль и дипольным моментом 15,8 Дб. Очевидно, необходим энтрейнер для переноса препарата в поровые каналы КМ при вакуумной пропитке. В качестве последнего использовался диметилсульфоксид (CH₃)₂SO. Растворимость ванкомицина в ДМСО имеет величину 10,5 г/100 г при 200С.

ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНДА И МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТА

Апробация методики вакуумной пропитки КМ лекарственными средствами проводилась на экспериментальном стенде, собранном на кафедре «Вакуумной техники электрофизических установок» ФГБОУ ВО «КНИТУ [2,3].

Экспериментальный стенд (рис. 1) включает в себя: систему откачки на базе спирального вакуумного насоса ISP 250С; рабочую камеру; камеру с пропиточной жидкостью; ресивер; соединительную и запорную арматуру; краны для напуска жидкости; средства измерения давления.

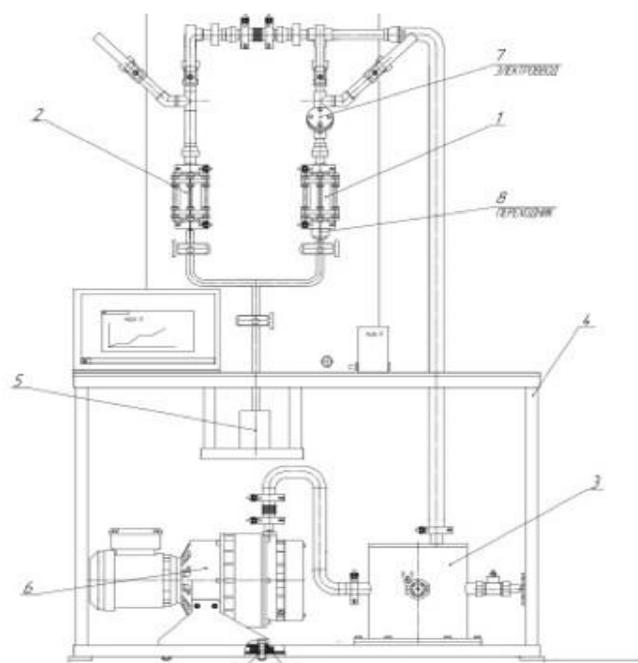


Рис.1 Экспериментальный стенд: 1 - рабочая камера; 2 - камера для пропиточной жидкости; 3 - ресивер; 4 - рама; 5- сосуд с пропиточной жидкостью; 6 - вакуумный насос; 7 - электроввод; 8 - переходник

Рис. 1. Экспериментальный стенд

1 – рабочая камера; 2 – камера для пропиточной жидкости; 3 – ресивер; 4 – рама; 5 – сосуд с пропиточной жидкостью; 6 – вакуумный насос; 7 – электроввод; 8 – вакуумный переходник

Рабочая камера 1, камера с пропиточной жидкостью 2 и ресивер 3 - цилиндрические ёмкости с быстросъемными фланцевыми соединениями стандарта КФ для подключения средств откачки и измерения. Подача и слив пропиточной жидкости в камеру 2 осуществляется при помощи системы заполнения, включающей сосуд 5, что минимизирует контакт жидкости с окружающей средой.

Пропитка образца очищенного КМ раствором «ДМСО – ванкомицин» осуществлялась по следующей методике. Образец загружался в рабочую камеру 1 (рис. 1) и вакууммировался при давлении 1 мм рт. ст. в течение 15 минут для удаления из порового объема КМ атмосферного воздуха. Раствор «ДМСО – ванкомицин» заливался в камеру 2, которая также вакууммировалась. Далее, открыванием/закрыванием кранов раствор поступал в камеру 1 с образцом КМ, под разрежением, создаваемым вакуумным насосом. Давление над образцом в пропиточном растворе понижалось плавно до показания вакуумметра 10-15 мм рт. ст., при котором образец выдерживался в течение 5 минут, после чего производился напуск воздуха до атмосферного давления. По окончании эксперимента раствор вновь перекачивался в камеру 2, пропитанный образец извлекался из камеры 1 и взвешивался. Описанный цикл повторялся до достижения неизменности веса образца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для пропитки использовался образец очищенного недеминерализованного КМ массой 0,43 г. Проведены три серии экспериментов по пропитке с разным количеством

циклов. Эксперимент длился до выхода кривой изменения массы на плато, взвешивание производилось на электронных аналитических весах ET-600-II-E с точностью 0,01 гр. После каждой серии образец помещался на аналитические весы VIBRA HT-224CE Shinko с точностью 0,0001 г., подключенные к компьютеру для мониторинга изменения массы образца в процессе «дегазации» - испарения ДМСО из поровых каналов при атмосферном давлении. На начальной стадии «дегазации» наблюдается некоторое увеличение массы образца при заполнении поровых каналов КМ атмосферным воздухом. Далее происходит снижение массы образца при испарении ДМСО из его поровых каналов. Длительность «дегазации» определялась достижением неизменности массы пропитанного образца. После этого образец вновь помещался в рабочую камеру 1 (рис. 1) для проведения следующей серии пропитки. На рисунке 2 показана динамика увеличения массы образца КМ в трех сериях, каждая из которых состоит из нескольких циклов пропитки. По окончании всех этапов экспериментов конечная масса пропитанного ванкомицином образца составила 0,4724 г при начальной массе 0,43г, т. е. масса препарата, импрегнированного в поровые каналы КМ, составила 9,8 % начальной массы образца.

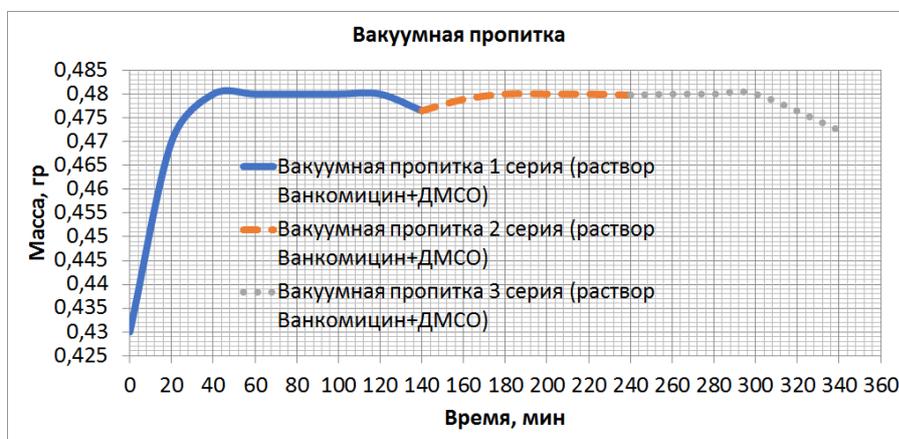
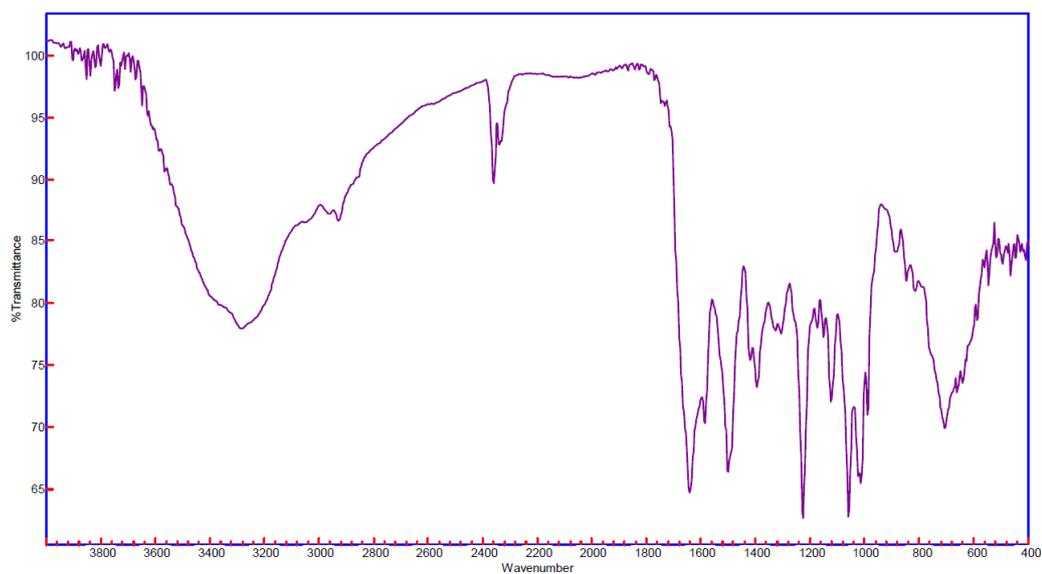
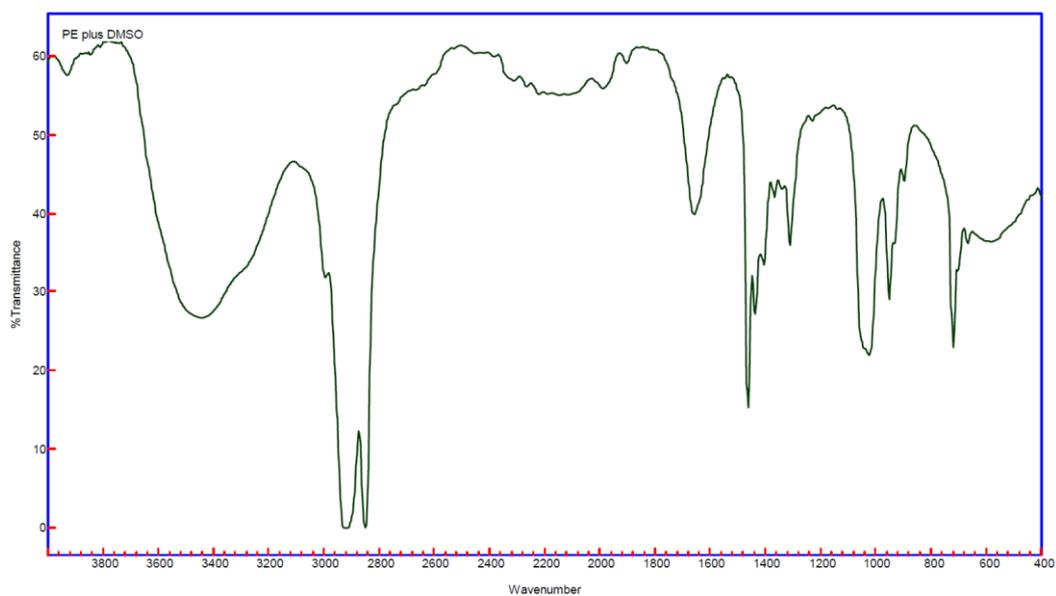


Рис. 2. Изменение массы КМ в трёх сериях пропитки.

Для качественной оценки результатов пропитки КМ ванкомицином был использован метод ИК Фурье спектроскопии [4]. ИК-спектры с поверхности КМ регистрировали на ИК-Фурье микроскопе Cary 620 FTIR, подключенном к спектрометру Cary 660 FTIR (Agilent Technologies) в области $4000-400\text{ см}^{-1}$ при комнатной температуре с помощью метода неполного внутреннего отражения (МНПВО) с использованием кристалла германия. На рис 3 представлены ИК-спектры ванкомицина (а) и ДМСО (б). ИК-спектр ванкомицина содержит широкую полосу в области $3600-3000\text{ см}^{-1}$, характерную для ОН групп, полосы поглощения 1640 см^{-1} , характерные для амидных групп, полосу 1500 см^{-1} , характерную для бензольных колец, 1400 см^{-1} , (характерная для связи $\text{CH}_2\text{-N}$), 1240 см^{-1} (характерная для фенольных ОН групп), 1050 см^{-1} (характерная для первичных ОН групп), и 700 см^{-1} (характерная для связи углерод-азот) [5]. Для ДМСО характерны широкая полоса поглощения в области $3700-3200\text{ см}^{-1}$ (характерные для водородных связей), а также полосы поглощения 1320 см^{-1} (характерные для связи S-CH_2) и 1000 см^{-1} (характерные для связи S=O) [5]. На рисунке 4 представлены ИК спектры очищенного (кривая 1) и пропитанного ванкомицином КМ (кривая 3).



а



б

Рис. 3. ИК-спектры ванкомицина (а) и ДМСО (б) в полиэтиленовой кювете.

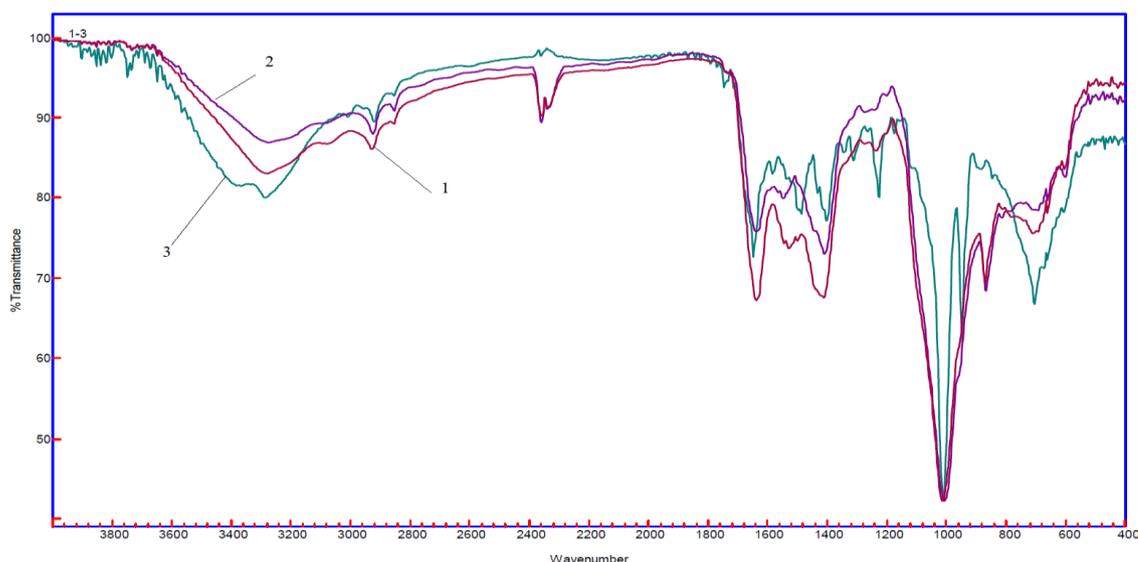


Рис. 4 ИК-спектры образцов: 1 – очищенный недеминерализованный КМ;
3 – КМ, пропитанный ванкомицином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали эффективность метода вакуумной пропитки образца очищенного КМ фармакологической субстанцией. О наличии ванкомицина в составе пропитанного КМ на качественном уровне свидетельствует присутствие в ИК спектре пропитанного КМ полос поглощения в области 3300 , 1240 и 700 см^{-1} , характерных для ванкомицина (рис. 4). Получаемые образцы предполагается подвергать молекулярно-биологическому контролю на содержание препарата и остаточное содержание энтрейнаера, а также тестированию методами биохимии молекулярной биологии подготовленного регенерационного материала *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов А.В. Исследование процесса вакуумно-импульсной пропитки пиломатериалов / Вестник Казанского государственного технологического университета. – 2011. - №8. – С. 65-67.
2. Игнатьев Н.В., Аляев В.А., Гаврилов А.В. Установка для импрегнации капиллярно-пористых материалов органическими соединениями при давлениях ниже атмосферного / В книге: Интенсификация тепло-массообменных процессов в химической технологии. Тезисы докладов Седьмой Российской научно-технической студенческой конференции, приуроченной к юбилейной дате 100-летию со дня рождения А.Г. Усманова. - 2020. - С. 82-84.
3. Фазуллин А.Р., Игнатьев Н.В., Гаврилов А.В., Максудов Р.Н., Аляев В.А. Исследование процесса вакуумной импрегнации капиллярно-пористых материалов / В сборнике: Вакуумная техника и технология. Десятая Российская студенческая научно-техническая конференция: материалы конференции. Казань, - 2021. С. - 163-164.
4. Купцов, А.Х. Фурье-КР и Фурье-ИК спектры полимеров / А.Х. Купцов, Г.Н. Жижин - М.: Техносфера, 2013. - 696 с.
5. Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / Пер. с англ. под ред. А.А. Мальцевой. – М.: Мир, 1965. - 216 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаврилов Алексей Викторович – кандидат технических наук (ORCID: 0009-0000-9231-7256), доцент. ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань. e-mail: vacuum-ag@yandex.ru.

Максудов Рашид Наилевич – доктор технических наук (ORCID: 0009-0006-5184-8986), профессор. ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань. e-mail: r.n.maksudov@gmail.com.

Аляев Валерий Алексеевич – доктор технических наук, профессор (ORCID: 0009-0003-6923-8076). ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань. e-mail: alyayev@kstu.ru.