

**Univerzitet u Beogradu
Tehnološko–metalurški fakultet**

Ljiljana Sretković

**Tekstilni materijali za medicinsku namenu
sa kombinovanim biološkim dejstvom**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2012.

Tehnološko-metalurški fakultet

Datum:

Mentor:

Dr Petar Škundrić, red.prof
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Koreferent:

Dr Mirjana Kostić, van.prof
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Koreferent:

Dr Ivana Pajić-Lijaković, viši naučni saradnik
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Koreferent:

Dr Goran Tasić, docent
Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Beograd, 2012.

TEKSTILNI MATERIJALI ZA MEDICINSKU NAMENU SA KOMBINOVANIM BIOLOŠKIM DEJSTVOM

Apstrakt

U ovom radu ispitani su i proučeni dobijeni antimikrobni tekstilni materijali sa širokim spektrom dejstva i selektivnim antimikrobnim dejstvom, kao i medicinski tekstilni materijali sa kombinovanim antimikrobnim i anestezijskim biološkim dejstvom. Antimikrobni tekstilni material okarakterisan je *in vitro* i *in vivo* uslovima, preko efikasnosti antimikrobnog delovanja na različite indikatorske sojeve patogenih mikroorganizama (*Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Candida albicans*) i biokompatibilnosti u pretkliničkom ispitivanju.

U okviru ove doktorske disertacije detaljno su ispitana i proučena svojstva netkanog tekstilnog materijala od mešavine polipropilenskih (PP) i viskoznih vlakana kao podloge za formiranje biomedicinskog materijala. Polimer nosač aktivne supstance je polisaharid D-glukozamin, hitozan, a aktivna supstanca širokog spektra dejstva aminoglikozidni antibiotik, gentamicinsulfat. Aktivna supstanca selektivnog dejstva je natrijumfusidat, a za dobijanje biomedicinskih tekstilnih materijala kombinovanog dejstva korišćen je lidokainhidrohlorid u kombinaciji sa gentamicinsulfatom. Razvijen je matematički model, na bazi drugog Fikovog zakona, za praćenje otpuštanja aktivne supstance, leka, sa bioaktivnog tekstilnog materijala, kao transdermalnog sistema. Francova difuziona ćelija simulirala je *in vivo* uslove i na osnovu dobijenih rezultata utvrđena je kinetika otpuštanja leka. Promena poroznosti strukture pre i nakon antimikrobnog tretmana netkanog tekstilnog materijala ispitivana je metodom živine porozimetrije. Rezultati istraživanja su pokazali odličnu biokompatibilnost antimikrobnih biomedicinskih tekstilnih materijala, bez citotoksičnosti, senzibilizacije i iritacije, što je omogućilo klinička ispitivanja mogućnosti primene u prevenciji bakterijske kontaminacije centralnog venskog katetera. Na osnovu rezultata istraživanja biomedicinskih tekstilnih materijala programiranih svojstava, izvršenih pretkliničkih, a nakon toga i kliničkih ispitivanja, postignuto je originalno rešenje mogućnosti njihove bezbedne aplikacije u medicinskoj praksi.

Ključne reči: medicinski tekstil, antimikrobna efikasnost, kombinovano dejstvo, hitozan, matematički model, biokompatibilnost

TEXTILE MATERIALS FOR MEDICAL APPLICATION WITH COMBINED BIOLOGICAL EFFECTS

Abstract

The subject of this thesis is the development and behaviour of the antimicrobial textile materials characterized by a broad spectrum of activity and a selective antimicrobial activity, as well as the medical textile materials with combined antimicrobial and anesthetic biological effects. The antimicrobial textile material has been characterised *in vitro* and *in vivo* conditions through the efficiency of the antimicrobial effect on different indicating sorts of pathogenic microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Candida albicans*), as well as through the biocompatibility within pre-clinical research.

This doctoral dissertation provides a detailed analysis of the nonwoven textile base which contains PP / viscose, a polymer carrier and an antimicrobial active substance. The polymer carrier of the active substance is the polysaccharide D-glucosamine (chitosan), and the active substance with a broad spectrum of effects is the amino glucose antibiotic, gentamicin sulfate. The active substance of selective effects is sodium fusidate and in order to obtain the biomedical textile materials of a combined activity, the combination of lidocaine hydrochloride and gentamicin sulfate has been used. Furthermore, this study includes a mathematical model which has been developed in order to control the release of the active substance of the medicine, from a bioactive textile material as a transdermal system. The mathematical model is formulated through the Fick's second law. The Franz diffusion cell has simulated the *in vivo* conditions and on the basis of the obtained results, the kinetics of the release of the medicine has been determined. Mercury intrusion porosimetry was used in order to estimate the influence of the antimicrobial impregnation on the pore structure of the nonwoven textile material. The results of the research have shown excellent biocompatibility of the antimicrobial biomedical textile materials, with no cytotoxicity, sensibilisation and irritation, which made it possible to clinically research their use in the prevention of the bacterial contamination of the central vein catheter. Having researched the biomedical textile materials of programmed activity and having done both, the preclinical research and clinical trials, an original solution concerning the possibility of their safe application in the medical practice has been obtained.

Keywords: medical textile, antimicrobial efficiency, combined action, chitosan, mathematical model, biocompatibility.

Zahvaljujem se svom mentoru profesoru dr. Petru Škundriću. Čast je, privilegija i ogromno zadovoljstvo biti u njegovom timu. Hvala na beskrajnom strpljenju, podršci i razumevanju u svim fazama izrade ove doktorske disertacije. Hvala na ukazanom poverenju. Bilo je momenata kada je verovao u mene više od mene same.

Hvala Adeli i Miri na nesebičnoj pomoći i korisnim sugestijama.

Hvala Ivani na divnoj saradnji .

Hvala Jagodi na strpljenju i pomoći .

Bez ljubavi i ogromne podrške moje porodice ne bih imala snagu i inspiraciju da završim ovaj rad. Ani i Stefanu za ljubav izdržala sam do kraja. Imala sam ogromnu ljubav, strpljenje i podršku svog muža.

SADRŽAJ	strana
UVOD	1
I CILJ RADA	4
II BIOLOŠKI AKTIVNI VLAKNASTI I TEKSTILNI MATERIJALI ZA MEDICINSKU NAMENU	
2.1 Pregled i karakteristike tekstilnih materijala za medicinsku namenu	5
2.2 Biološki aktivni vlaknasti materijali	22
2.3 Prednost i primena biološki aktivnih tekstilnih materijala u medicini	26
III TEKSTILNI MATERIJALI ZA MEDICINSKU NAMENU SA ANTIMIKROBNIM DEJSTVOM	
3.1 Osvrt na razvoj antimikrobnih tekstilnih materijala	35
3.2 Mikroorganizmi	36
3.3 Antimikrobna sredstva	39
3.3.1 Gentamicinsulfat	40
3.3.2 Natrijumfusidat	42
3.3.3 Trihlosan	43
3.3.3 Joni srebra	43
3.3.4 Joni bakra	47
3.3.5 Hitozan	48
3.3.6 Etarska ulja	52
3.4 Antimikrobna obrada vlaknastih tekstilnih materijala i njihova antimikrobna aktivnost	54
3.5 Antimikrobna biološki aktivna vlakna i savremena upotreba antimikrobnih tekstilnih materijala	57
3.6 Ocena antimikrobne aktivnosti i biokompatibilnost antimikrobnih tekstilnih materijala	63
IV TEKSTILNI MATERIJALI ZA MEDICINSKU NAMENU SA KOMBINOVANIM BIOLOŠKIM DEJSTVOM	
4.1 Tekstilni materijali kao transdermalni sistemi za kontrolisano otpuštanje lekova	67
4.2. Lekovite komponente kod transdermalnih sistema za kontrolisano otpuštanje i načini njihove penetracije	69
4.3. Vrste transdermalnih sistema i njihova svojstva	71
4.4. Tekstilni materijali za medicinsku namenu sa kombinovanim antimikrobnim i anestetijskim dejstvom	74
4.4.1. Vlakna sa anestetijskim dejstvom	75
4.5. Netkani tekstilni materijali i proizvodi za medicinsku namenu sa antimikrobnim i kombinovanim biološkim dejstvom	77
4.5.1. Netkani tekstilni materijali – šansa za buduću biomedicinsku namenu	78

4.5.2. Proizvodnja, projektovanje i dizajniranje netkanih tekstilnih medicinskih materijala i proizvoda za previjanje, površinsku negu i terapiju	82
---	----

V MATERIJAL I METODE

5.1 Materijal i biološki aktivni preparati	86
5.1.1. Karakteristike polaznih tekstilnih materijala za dobijanje medicinskih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim biološkim dejstvom	86
5.1.2. Biološki aktivna i druga sredstva za dobijanje medicinskih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim dejstvom	88
5.1.3. Indikatorski mikroorganizmi korišćeni za testiranje antimikrobnog dejstva	89
5.2. Metode za ispitivanje efikasnosti biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim dejstvom	90
5.2.1. Metoda difuzije na agarnoj ploči	90
5.2.2. Metoda određivanja inhibitorne aktivnosti na osnovu broja ćelija	91
5.2.3. <i>In vitro</i> otpuštanje gentamicinsulfata i lidokaina, Francova ćelija	92
5.2.4. Metoda za određivanje poroznosti netkanog tekstilnog materijala	93
5.3. Metode za određivanje biokompatibilnosti biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim dejstvom	94
5.3.1. Ispitivanje citotoksičnosti <i>in vitro</i>	95
5.3.2. Ispitivanje senzibilizacije <i>in vivo</i>	96
5.3.3. Ispitivanje primarne kutane iritacije <i>in vivo</i>	97
5.3.4. Kliničko ispitivanje	100
5.4. Postupak dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim dejstvom za medicinsku namenu	100
5.4.1. Opis primenjenog postupka dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala	100
5.4.2. Modifikovanje uzoraka tekstilnog materijala plazmom i tretiranje antimikrobnim agensima	103

VI REZULTATI I DISKUSIJA

6.0. Efikasnost i biokompatibilnost biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim i kombinovanim biološkim dejstvom	105
6.1 Antimikrobna aktivnost biomedicinskih tekstilnih materijala širokog spektra dejstva	105
6.2. Desorpcija gentamicinsulfata sa biomedicinskog tekstilnog materijala sa antimikrobnim dejstvom	112
6.3. Desorpcija lidokaina sa biomedicinskog tekstilnog materijala sa anestezijskim dejstvom	113
6.4. Desorpcija gentamicinsulfata i lidokaina sa biomedicinskog tekstilnog materijala sa kombinovanim (antimikrobnim i anestezijskim) dejstvom	114
6.5. Antimikrobna aktivnost formiranih biomedicinskih tekstilnih materijala selektivnog dejstva	115

6.6. Antimikrobna aktivnost biomedicinskih tekstilnih materijala obrađenih sa etarskim uljima sibirске jele (<i>abies sibirica</i>) i ruzmarina (<i>rosmarinus officinalis</i>)	121
6.7. Bioaktivnost antimikrobnih tekstilnih materijala nakon površinskog plazma tretmana i antimikrobne obrade	127
6.8. Distribucije pora kod neobrađenog i obrađenog netkanog tekstilnog materijala, u makroporoznoj i mezoporoznoj oblasti, za različite prečnike vlakna	137
6.9. Antimikrobna aktivnost biomedicinskih tekstilnih materijala nakon skladištenja	142
6.10. Biokompatibilnost antimikrobnih tekstilnih materijala širokog spektra dejstva	143
6.10.1. Citotoksičnost antimikrobnih tekstilnih materijala širokog spektra dejstva	143
6.10.2. Senzibilizacija antimikrobnim tekstilnim materijalom širokog spektra dejstva	146
6.10.3. Primarna kutana iritacija antimikrobnim tekstilnim materijalom širokog spektra dejstva	147
6.11. Biokompatibilnost antimikrobnih tekstilnih materijala selektivnog dejstva	148
6.11.1. Citotoksičnost antimikrobnih tekstilnih materijala selektivnog dejstva	148
6.11.2. Senzibilizacija antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva	150
6.11.3. Primarna kutana iritacija antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva	151

VII MATEMATIČKI MODEL I FIZIČKO-HEMIJSKI FENOMENI OTPUŠTANJA GENTAMICINSULFATA I LIDOKAINA SA BIOAKTIVNOG TEKSTILNOG MATERIJALA KAO TRANSDERMALNOG SISTEMA U *IN VITRO* USLOVIMA

7.1. Matematički model otpuštanja gentamicinsulfata i lidokaina sa bioaktivnog tekstilnog materijala kao transdermalnog sistema u <i>in vitro</i> uslovima	153
7.1.1 Prelaz aktivne supstance iz matrice polimer nosača u rastvor i njegova desorpcija u okruženje	157
7.1.2. Bilans prenosa mase aktivne supstance sa posmatranog flastera	160
7.1.3. Fenomenološke pretpostavke matematičkog modela	164

VIII ZAKLJUČAK

IX LITERATURA

Literatura	185
------------	-----

UVOD

Tekstilni materijali imaju široku upotrebu u medicini i hirurgiji, zaštiti zdravlja i higijenskom sektoru, a mogu biti dizajnirani da zadovolje specijalne zahteve u toku operacije, postoperativnog tretmana i lečenja rana i opekotina, u sterilnim uslovima. Posebno važno mesto zauzimaju kao materijali za previjanje, naročito u hirurgiji i lečenju gnojnih rana.

Biomedicinski tekstilni materijali su vlaknaste strukture dizajnirane za upotrebu u specifičnim biološkim sredinama, gde njihove performanse zavise od biokompatibilnosti sa ćelijama tkiva ili telesnih fluida. Ovi bioaktivni materijali moraju biti jednostavni pri upotrebi i uklanjanju sa rane.

Savremena medicina zahteva tekstilne materijale sa specijalnim svojstvima. Najznačajniji među njima su tekstilni materijali sa antimikrobnim dejstvom koji imaju sposobnost da sprečavaju rast i razvoj patogenih mikroorganizama. Zbog svoje visoke efektivnosti antimikrobni tekstilni materijali zauzimaju značajno mesto u profilaksi i terapiji, posebno gnojnih procesa i rana. Njihova sposobnost da kontrolisano i prolongirano otpuštaju lekoviti antimikrobni preparat, da su stabilni na dejstvo inaktivirajućih faktora, da se jednostavno i lako apliciraju, stavlja ih na prvo mesto među biomedicinskim materijalima.

Fenomen kontinualnog i postepenog otpuštanja leka klinički je veoma važan zato što je prolongirano otpuštanje efikasnije, i u prevenciji i u tretiranju rana, od brzog dejstva.

Tekstilni materijali se veoma dugo i raznoliko koriste u medicinske svrhe. Najnovija istraživanja predstavljaju kombinaciju osam oblasti medicinskog tekstila i biomaterijala: podloge biomaterijala, proizvodi za zaštitu zdravlja i higijenu, za kontrolu infekcija i zaštitu rana, bandaže, previjanje i lečenje rana, implatibilna pomagala, medicinska pomagala i „pametne“ tehnologije. Na Katedri za Tekstilno inženjerstvo Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu već dve decenije se vrše intenzivna istraživanja biomedicinskih tekstilnih materijala sa specijalnim svojstvima¹.

Za preventivno delovanje i minimalizovanje infekcije, ili zaštitu od prenošenja bolesti i zaštitu pacijenata i hirurškog osoblja od inficiranih fluida, vrlo je važno tretiranje tekstilnih materijala antimikrobnim sredstvima. U ovom radu ispitani su i proučeni antimikrobni tekstilni materijali sa širokim spektrom dejstva i selektivnim antimikrobnim dejstvom, kao i medicinski tekstilni materijali sa kombinovanim biološkim (antimikrobnim i anestezijskim) dejstvom.

U okviru ove doktorske disertacije detaljno su ispitana i proučena svojstva netkanog tekstilnog materijala od mešavine polipropilenskih (PP) i viskoznih vlakana kao podloge za formiranje biomedicinskog materijala. Dobijanje specijalnih formi biomedicinskog tekstilnog materijala sa projektovanim upotrebnim svojstvima, u pogledu efikasnosti, postojanosti i biokompatibilnosti, ostvareno je uz korišćenje ovog pogodnog, jednostavnog i jeftinog netkanog tekstilnog materijala za medicinsku namenu.

Dobijeni biomedicinski tekstilni materijali mikrobiološki su okarakterisani preko inhibicije rasta različitih vrsta patogenih indikatorskih mikroorganizama (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Candida albicans*).

¹„Razvoj biomedicinskih tekstilnih materijala i proizvoda programiranih svojstava“, Projekat Ministarstva nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije, TR-6713 B (2005-2008), Rukovodilac projekta: Prof. dr. Petar Škundrić, TMF Beograd; „Razvoj biološki-aktivnih polisaharidnih vlakana i materijala kao veštačkih depoa proteina male molekulske mase za različite medicinske namene (u terapijama hormonskih poremećaja, virusnih infekcija, neuroloških i malignih oboljenja, ortopediji i stomatologiji)“, Projekat Ministarstva za nauku, Republika Srbija, TR 19009 (2008-2011), Rukovodilac projekta: Prof.dr. Petar Škundrić, TMF Beograd; „Funkcionalizacija, karakterizacija i primena celuloze i derivata celuloze“ Projekat Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj, Republika Srbija, OI 172029 (2011-2014), Rukovodilac projekta dr Mirjana Kostić, van. Prof., TMF Beograd.

Poroznost strukture je jedno od važnijih svojstava netkanog tekstilnog materijala koje definiše njegovu primenu. U cilju ispitivanja uticaja impregnacije netkanog tekstilnog materijala hidrogelom hitozana sa imobilisanim lekovitom supstancom utvrđena je poroznost pre i nakon formiranja biomedicinskog tekstilnog materijala.

Plazma površinska aktivacija tekstilnog materijala je relativno nov tretman kojim se aktiviraju polarne molekulske grupe čime se utiče na strukturu površine vlaknastih materijala i povećanje hidrofilnosti i sorpcije. Vlaknasti materijali aktivirani plazmom pogodan su supstrat za vezivanje različitih antimikrobnih sredstava obzirom da se njihova sorpcija vrši iz vodenih rastvora. Srebro i bakar su ispitivani kao sigurna i efikasna antimikrobna sredstva koja imaju veliku upotrebu i efikasno deluje protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija.

Osim toga, proučeni su mehanizmi i kinetika postepenog otpuštanja leka *in vitro* u Francovoj difuzionoj ćeliji i na osnovu dobijenih rezultata razvijen je matematički model koji opisuje proces prenosa aktivne supstance sa biomedicinskog tekstilnog materijala na ciljno mesto, sa stanovišta brzine i količine njegovog dostavljanja, i vremena produženog dejstva.

Takođe je, proučena stabilnost i rok trajanja formiranih biomedicinskih tekstilnih materijala. Obzirom da su dobijeni biomedicinski tekstilni materijali pokazali visoku efikasnost u pogledu antimikrobnog dejstva izvršena su pretklinička ispitivanja njihove biokompatibilnosti: pretklinička istraživanja citotoksičnosti *in vitro* i pretklinička istraživanja senzibilizacije i iritacije *in vivo* na opitnim životinjama.

Odlična biokompatibilnost, bez citotoksičnosti, senzibilizacije i iritacije, omogućila je klinička ispitivanja mogućnosti primene antimikrobnih biomedicinskih tekstilnih materijala u prevenciji bakterijske kontaminacije centralnog venskog katetera.

Na osnovu opsežnog pregleda svetske literature, može se smatrati da ova istraživanja na dobijanju biomedicinskih tekstilnih materijala programiranih svojstava, izvršena pretklinička, a nakon toga i klinička ispitivanja, predstavljaju originalno rešenje mogućnosti njihove bezbedne aplikacije u medicinskoj praksi.

1.

CILJ RADA

Tekstilni materijali su veoma važni u svim aspektima savremene medicine i hirurgije i stepen primene ovih materijala odraz je ogromnih mogućnosti njihove aplikacije.

Cilj ove doktorske disertacije je da se razvije postupak dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim biološkim dejstvom, izvrši njihova karakterizacija, prouče fenomeni njihovog dobijanja i kontrolisanog otpuštanja lekovite supstance i izvrše preklinička i klinička ispitivanja formiranih biomedicinskih tekstilnih materijala.

U skladu sa postavljenim ciljem, osnovni zadaci disertacije su da kroz teorijski i eksperimentalni rad:

- prouči i razvije postupak dobijanja efikasnih antimikrobnih biomedicinskih tekstilnih materijala sa širokim spektrom dejstva;
- prouči postupak dobijanja efikasnih antimikrobnih biomedicinskih tekstilnih materijala sa selektivnim dejstvom;
- prouči postupak dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala sa anestezijskim dejstvom;

- prouči postupak dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala sa kombinovanim, antimikrobnim i anestezijskim dejstvom;
- izvrši mikrobiološko karakterisanje biomedicinskih tekstilnih materijala;
- prouči mehanizam i kinetiku postepenog otpuštanja leka *in vitro*;
- prouči stabilnost i rok trajanja biomedicinskih tekstilnih materijala;
- izvrši pretklinička istraživanja citotoksičnosti *in vitro*;
- izvrši pretklinička istraživanja senzibilizacije i iritacije *in vivo* na opitnim životinjama;
- izvrši klinička istraživanja mogućnosti primene antimikrobnih biomedicinskih tekstilnih materijala u prevenciji bakterijske kontaminacije centralnog venskog katetera;
- razvije matematički model koji opisuje proces prenosa aktivne supstance sa tekstilnog materijala na ciljno mesto, sa stanovišta brzine i količine njegovog dostavljanja, i vremena produženog dejstva.

2.

*TEKSTILNI MATERIJALI ZA
MEDICINSKU NAMENU*

2.1 PREGLED I KARAKTERISTIKE TEKSTILNIH MATERIJALA ZA MEDICINSKU NAMENU

Tekstilni materijali predstavljaju vlaknaste strukture pogodne za dizajniranje za upotrebu u specifičnim biološkim sredinama, gde njihove performanse zavise od biokompatibilnosti sa ćelijama tkiva ili telesnih fluida. Osim toga, različite mogućnosti oblikovanja i kombinovanja ovih materijala čine ih multifunkcionalnim [1-7]. Upotreba ovih materijala obuhvata prvu medicinsku pomoć, kliničku ili higijensku namenu i rehabilitaciju.

Kombinovanjem jedinstvenih zaštitnih svojstava tekstilnih materijala, njihovih potencijalnih svojstava kao supersorbenata i njihove sposobnosti obrazovanja depoa lekova sa različitim terapijskim dejstvom, mogu se dobiti biomedicinski tekstilni materijali određenih karakteristika ili proizvodi za zaštitu i higijenu medicinskog osoblja i pacijenata [3, 4].

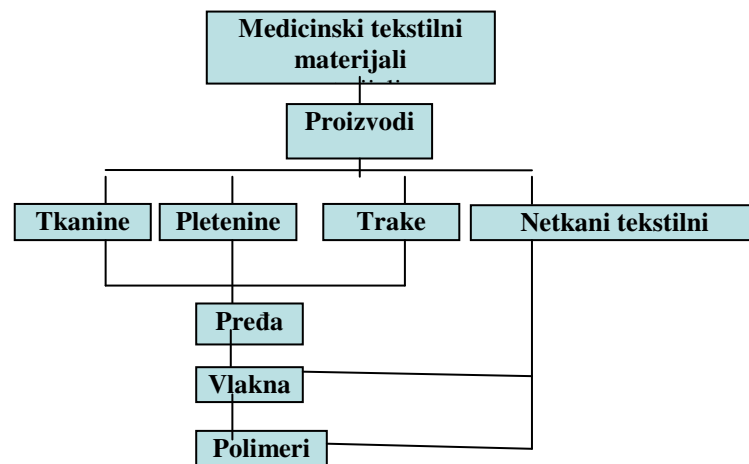
Povezivanjem različitih naučnih oblasti, uključujući praktičnu medicinu, farmaciju, farmakologiju, fizičku hemiju (kao i hemiju polimera i koloidnu hemiju) i tekstilnu tehnologiju postiže se multifunkcionalnost ovih materijala. Pri tom je neophodno sačuvati sve prednosti tekstilnih materijala kao što su hidrofilnost, propustljivost vazduha, opip, mogućnost sterilizacije, i primeniti ih u terapijske svrhe u toku unošenja leka.

Tekstilni materijali (tkanine, pletenine, netkani tekstilni materijali) naročito od hidrofilnih i poroznih (prirodna i sintetizovana celuloza) vlakana, su mikro i makro (biporozni) supersorbenti sa sposobnošću distribucije i imobilizacije lekova. Makropore čija je veličina od 0,1-0,2 μm formiraju se u međuprostoru između vlakana (pređa) dok su mikropore dimenzija od 3-20 Å i javljaju se u heterogenoj strukturi i kod prirodnih i kod sintetizovanih vlakana. Na primer, ukupna specifična površina (po gramu) pamuka veća je od 100 m^2 [5].

Medicinski tekstil ima značajnu i rastuću ulogu u sektoru tehničkog tekstila. Važnost medicinskog tekstila ogleda se i u činjenici da je u prethodnih nekoliko decenija značajno porasla potrošnja ovih materijala u svetu, zemljama kao što su Kina i Indija, a očekuje se slična tendencija u Africi i na Srednjem Istoku u sledećoj deceniji. Osim toga, na tržištu tehničkog tekstila medicinski tekstil čini preko 10 % ukupne potrošnje, pa se predviđa godišnji rast proizvoda u oblasti medicinskog tekstila između 10 % i 15 % u 2012. godini [6].

Tekstilni materijali su veoma važni u svim aspektima medicine i hirurgije i stepen primene ovih materijala odraz je ogromnih mogućnosti njihove upotrebe. Proizvodi namenjeni za medicinsku i hiruršku primenu na prvi pogled mogu biti ekstremno jednostavni ili kompleksni. Sve vrste tekstilnih materijala mogu biti prilagođene za medicinsku i hiruršku namenu, uz razvijanje novih mogućnosti primene [8-17].

Vrste tekstilnih materijala za medicinsku namenu šematski su predstavljene na slici 2.1.



Slika 2.1. Vrste tekstilnih materijala za medicinsku namenu [8]

Prikazane vrste tekstilnih materijala imaju važnu ulogu u medicinskoj praksi, zaštiti zdravlja, kao i u higijenskom sektoru. Očekuje se da stepen rasta bude konstantan, sa usavršavanjem i inovacijama, kako u oblasti tehnologije tekstila tako i u profilaksi i lečenju. Perspektiva budućeg razvoja medicinskog tekstila je sve bolja, naročito netkanih tekstilnih materijala i medicinskog tekstila koji se koristi u operacionim salama [2, 8-17].

Tekstilni materijali imaju različita svojstva u zavisnosti od strukture. Neke od važnih karakteristika tekstilnih materijala različite strukture koji se koriste u medicini prikazane su u tabeli 2.1. [12].

Tabela 2.1. Karakteristike tekstilnih materijala koji se koriste u medicini [12]

Vrsta tekstilnog materijala	Tkanine	Potkine pletenine	Osnovine pletenine	Trake	Netkani tekstilni materijali
Jačina	velika	srednja	srednja	velika	vrlo mala
Izduženje	malo	veliko	srednja	srednje i malo	malo
Poroznost	mala	srednje do veliko	srednja do velika	mala i srednja	velika
Veličina pora	male do srednje	velika	velika	male do velike	male do velike
Orijentacija strukturnih elemenata	0° do 90° (osnova, potka)	petlje	petlje	5° do 60°	anizotropna ili izotropna orijentacija vlakana

Tekstilni materijali i proizvodi mogu biti dizajnirani da zadovolje posebne potrebe. Pogodni su za sve medicinske i hirurške primene gde se zahteva kombinacija jačine, fleksibilnosti i ponekad propustljivosti vazduha i vlage. Tekstilni materijali koji se koriste u savremenoj medicinskoj praksi obuhvataju monofilamentne i multifilamentne prede, tkanine, pletenine, netkane tekstilne materijale kao i kompozitne strukture. Broj aplikacija je ogroman i raznovrstan i kreće se od jednostrukog hirurškog konca za šivenje do kompleksnih kompozitnih struktura za zamenu kostiju, materijala za održavanje higijene, zaštitnih proizvoda koji se upotrebljavaju u operacionim salama i postoperativnom tretiranju rana. Ovi materijali se mogu kategorizovati u četiri grupe i specijalizovane oblasti primene na sledeći način [1, 2, 4]:

- Neimplantabilni tekstilni materijali - tretiranje rana, bandaže, flastere, itd.
- Implantabilni tekstilni materijali – hirurški konac za šivenje, krvni sudovi, veštački ligamenti, veštački zglobovi, itd.
- Veštački organi (tekstilni materijali koji se koriste kao vantelesna pomagala) - veštački bubreg, veštačka jetra, veštačka pluća, itd.
- Materijali za zaštitu zdravlja i higijenu - posteljina, uniforme, hirurški ogrtači, uniforme, za brisanje, itd.

Neimplantabilni materijali se koriste za spoljašnju upotrebu na telu i mogu biti sa kontaktom ili bez kontakta sa kožom. U tabeli 2.2. su prikazani tekstilni materijali i vrsta vlakana koji se koriste u medicinskoj praksi za ovu namenu [1, 2].

Tabela 2.2. Vrste vlakana za neimplantabilne medicinske tekstilne materijale i njihova primena [1, 2]

Vrsta vlakana	Vrsta tekstilnih materijala	Primena proizvoda
Pamuk, viskoza, liocel	Netkani tekstilni materijali	Zaštita rana Apsorpcioni sloj
Svila, poliamid, viskoza, polietilen	Pletenine, tkanine, netkani tekstilni materijali	Kontaktni sloj sa ranom
Viskoza, plastični film	Netkani tekstilni materijali, tkanine	Osnovni materijal
Pamuk, viskoza, poliamid, elastan	Tkanine, pletenine, netkani tekstilni materijali	Bandaže Jednostavni neelastični/elastični
Pamuk, viskoza, elastan	Tkanine, pletenine, netkani tekstilni materijali	Laka pomagala
Pamuk, poliamid, elastan	Tkanine, pletenine	Kompresione obloge
Pamuk, viskoza, poliestar, polipropilen, poliuretanske pene	Tkanine, pletenine	Ortopedska sredstva
Viskoza, plastični film, pamuk, poliestar, staklena vlakna, polipropilen	Pletenine, tkanine, netkani tekstilni materijali	Flasteri
Pamuk, viskoza	Tkanine, netkani tekstilni materijali	Gaze
Pamuk	Tkanine	Zavoji
Viskoza, pamučni linters, drvena pulpa	Netkani tekstilni materijali	Punjenja (tuferi)
Polilaktid, poliglikol, ugljenična vlakna	Netkani tekstilni materijali (iglovani i termički povezani)	Pomagala

Funkcija ovih materijala je zaštita od infekcije, apsorpcija krvi i telesnih izlučevina, i u određenim slučajevima primena medikamenata (lečenje hroničnih rana, opekotina, u postoperativnom toku lečenja, itd.).

Za oblaganje povredene kože i tretiranje rana i opekotina, koristi se fleksibilni hidrofilni materijali koji pomažu regeneraciji kože. Funkcija ovih materijala je da spreče dehidraciju rana i prodor bakterija, a u isto vreme da budu i dovoljno propustljivi za prolaz izlučevina kroz pore ili proreze. Materijali za tretiranje kože se izrađuju obično od tkanina ili netkanog tekstila u više mikroporoznih slojeva koji mogu da apsorbuju

fluide tela. U ovu svrhu često koriste apsorbtivni, enzimski razgradivi polimeri kao što su kolagen, hitin i poli-L-leucin. Po svojoj strukturi, medicinski materijali za tretiranje rana su obično kompozitni materijali koji se sastoje od apsorpcionog sloja koji se nalazi između sloja koji je u kontaktu sa ranom i fleksibilnog osnovnog materijala. Apsorbujući mekani sloj apsorbuje krv ili telesnu tečnost, obezbeđuje efikasnu zaštitu rane i komforan kontakt sa kožom. Kontaktni sloj sa ranom predstavlja preventivno tretiranje rane, lako se aplicira i otklanja, a da pri tom ne remeti rast novog tkiva.

Tekstilni materijali kao što su gaze, zavoji i tuferi koriste se za zaštitu rana kod prve medicinske pomoći, opekotina, posekotina, preloma, itd. [1, 9-11]. Bandaže mogu biti tkani, pleteni i netkani tekstilni materijali, elastični ili neelastični u zavisnosti od medicinske namene. Bandaže od pletenina mogu biti crevastog oblika različitog prečnika i prepletaja. Kompresione bandaže se upotrebljavaju u prevenciji i lečenju dubokih venskih tromboza, ulcera nogu i proširenih vena [13].

Upotreba kolagena, alginata i hitina pokazala se uspešnom u mnogim medicinskim i hirurškim primenama, zato što značajno pospešuju proces lečenja i zarastanja rana. Kolagen, u obliku biološki aktivnog polimernog materijala, ima sposobnost reparacije oštećenog tkiva, tj. potpomaže organizmu da formira vezivno tkivo *in vivo*. Prema tome, veštački implantanti sa kolagenom modifikovane površine lako se spajaju na meko tkivo. Kada se upotrebljavaju alginatna vlakna u kontaktnom sloju sa ranom interakcija između alginata i telesnih tečnosti iz rane stvara natrijum kalcijum alginatni gel. Gel je hidrofilan, propušta kiseonik, nepropustan za bakterije i doprinosi formiranju novog tkiva [1, 9, 14].

Implantabilni materijali se koriste kao efikasna sredstva za reparaciju rana (u vidu hirurških šavova) ili hirurških pomagala (vaskularni graftovi, veštački ligamenti, itd.) [15, 16]. Za zamenu tetiva, ligamenta i hrskavice, kako u rekonstruktivnoj tako i u korektivnoj hirurgiji, koriste se tekstilni materijali koji imaju veliku jačinu i fleksibilnost. U tu svrhu se obično koriste materijali na bazi sintetičkih polimera. U suštini, struktura ligamenata koji povezuju kosti i tetiva koje povezuju muskulaturu s kostima je slična polimernim vlaknastim materijalima, jer su i oni, slično vlaknastom materijalu, sastavljeni od mnoštva fibrila i fibrilnih snopića. Veštačke tetive se izrađuju od tkanih i upletenih poroznih materijala naslojenih silikonima. Osnovni zahtevi koje materijali za veštačke tetive treba da ispune su: kompatibilnost s tkivom, jačina na zatezanje, otpornost na zamor, poroznost i fleksibilnost. Uobičajene veličine pora kod polietilena su od 100 do 500 μm^2 .

Pletene kompozitne tekstilne strukture izrađene od ugljeničnih i poliesterskih vlakana su posebno dobre za zamenu ligamenata kolena. Pleteni poliesterski ligamenti imaju dobru jačinu i otpornost na puzanje pri cikličkim opterećenjima.

Za lečenje hernije koristi se hirurški ugrađena polipropilenska mrežica. Polipropilen je otporan prema infekcijama i ne izaziva alergije. Ovakve propilenske mrežice su sterilne, meke, gipke, fleksibilne i prilagodljive telesnim pokretima.

Materijal pod trgovačkim nazivom GORETEX za rešavanje problema hernije izrađuje se od istegnutog politetrafluoretilena (PTFE).

U tabeli 2.3. su prikazane vrste vlakana za implantabilne medicinske tekstilne materijale i njihova primena [1, 2].

Tabela 2.3. Vrste vlakana za implantabilne medicinske tekstilne materijale i njihova primena [1, 2]

Vrsta vlakana	Vrsta tekstilnog materijala	Primena proizvoda
Kolagen, ketgut, poliglikona vlakna, polilaktidna vlakna	Monofilament, trake	Biodegradabilni hirurški šavovi
Poliesterska vlakna, poliamidna vlakna, PTFE vlakna, polipropilenska vlakna, polietilenska vlakna	Monofilament, trake	Nebiodegradabilni hirurški šavovi
PTFE vlakna, poliesterska vlakna, svila, kolagen, polietilenska vlakna, poliamidna vlakna	Tkanine, trake	Veštačke tetive
Poliesterska vlakna, ugljenična vlakna, kolagen	Trake	Veštački ligamenti
Polietilenska vlakna male gustine		Veštačka hrskavica
Hitin	Netkani tekstilni materijali	Veštačka koža
Polimetilmetakrilat (PMMA), silikon, kolagen		Kontaktna sočiva, veštačka rožnjača
Silikonska vlakna, acetatna vlakna, polietilenska		Veštački zglobovi i kosti
PTFE vlakna, poliesterska vlakna	Tkanine, pletenine	Vaskularni graftovi
Poliestarska vlakna	Tkanine, pletenine	Srčani zalisci

Tekstilni materijali koji se koriste kao vantelesna pomagala i za inženjerstvo tkiva su mehanički organi od vlaknastih struktura koje mogu biti dizajnirane da se formom prilagode ljudskom telu, integrišu u pacijenta, imaju terapijsku funkciju i permanentno zaustave bolest [1, 17, 18]. U tabeli 2.4. su prikazane vrste vlakana za vantelesna pomagala i veštačke organe i njihova primena [1, 2].

Tabela 2.4. Vrste vlakana za vantelesna pomagala ili veštačke organe i njihova primena [1, 2]

Vrsta vlakana	Vrsta proizvoda	Primena proizvoda
Šuplja viskozna vlakna, šuplja poliestarska vlakna	Veštački bubreg	Prečišćavanje krvi
Šuplja viskozna vlakna	Veštačka jetra	Separacija i raspodela krvne plazme pacijenta i snabdevanje svežom plazmom
Šuplja polipropilenska vlakna, šuplja silikonska vlakna, silikonske membrane	Mehanička pluća	Uklanjanje ugljendioksida iz krvi pacijenta i snabdevanje svežim kiseonikom

Zaštita zdravlja i higijenski proizvodi su jedan od važnih sektora na polju medicine i hirurgije. Veliki broj ovih proizvoda od tekstilnih materijala koristi se kako u operacionim salama, tako i za higijenu, zaštitu i bezbednost osoblja i pacijenata. U tabeli 2.5. su prikazane vrste vlakana za proizvode za zaštitu zdravlja i higijenu, kao i njihova primena [1, 2].

Tabela 2.5. Vrste vlakana za proizvode za zaštitu zdravlja i higijenu i njihova primena [1, 2]

Vrsta vlakana	Vrsta tekstilnog materijala	Primena proizvoda
Pamuk, poliestarska vlakna, polipropilenska vlakna,	Netkani tekstilni materijali, tkanine	Hirurška odeća, ogrtači, mantili
Viskozna vlakna	Netkani tekstilni materijali	Hirurške kape
Viskozna vlakna, poliestarska vlakna, staklena vlakna	Netkani tekstilni materijali	Hirurške maske
Poliestarska vlakna, polietilenska vlakna	Netkani tekstilni materijali, tkanine	Hirurški ogrtači, odeća
Pamuk, poliestarska vlakna, poliamidna vlakna, elastomerna vlakna	Pletenine	Čarape
Pamuk, polesterska vlakna	Tkanine, pletenine	Posteljina
Pamuk	Tkanine	Čaršavi, jastučnice
Pamuk, poliestarska vlakna	Tkanine	Uniforme
Poliestarska vlakna, polipropilenska vlakna	Netkani tekstilni materijali	Zaštitna odeća, pelene, čaršavi, ulošci
Drvena pulpa, superapsorbujući polietilen	Netkani tekstilni materijali	Apsorbujući sloj
Polietilenska vlakna	Netkani tekstilni materijali	Spoljašnji sloj
Viskoza, liocel	Netkani tekstilni materijali	Odeća, maramice

Proučavanje novih i postojećih vlakana i tehnika formiranja tkanina i pletenina, ima vodeću ulogu u biomedicinskom i hirurškom tekstilu. Buduća otkrića i razvoj odnose se na proizvodnju polimera i vlakana čija svojstva daju proizvodima jedinstvenu primenu u skladu sa zahtevima u pogledu apsorpcije, postojanosti, fleksibilnosti, opipa ili biodegradabilnosti [3-18].

2.2 POLIMERI I POLIMERNI VLAKNASTI MATERIJALI ZA BIOMEDICINSKU NAMENU

Polimeri predstavljaju najraznovrsniju klasu biomaterijala koji imaju široku primenu u medicini i biotehnologiji, industriji hrane i kozmetici. Savremeni polimerni materijali zauzimaju značajno mesto u medicinskoj opremi, pomagalima i sredstvima za lečenje. Njihova primena obuhvata: hirurška pomagala, implantate i pomoćne materijale (veštački organi, proteze i hirurški konci), sisteme za kontrolisano otpuštanje lekova, nosače imobilisanih enzima i ćelija, biosenzore, bioadhezive, dijagnostičke komponente u eksperimentima, očna pomagala i materijale za ortopedsku primenu. U poređenju sa drugim tipovima biomaterijala, kao što su metali i keramika, polimeri često imaju prednost zbog mogućnosti obrazovanja raznovrsnih kompozicija sa varijacijama strukture i svojstava [19-25].

Istraživanja u oblasti biomaterijala koji se koriste za lečenje, ukazuju na korišćenje velikog broja različitih polimera. Polimeri koji se koriste kao biomaterijali mogu biti prirodni i sintetizovani ili njihova kombinacija, biodegradabilni i nebiodegradabilni. Karakteristike glavnih grupa polimernih materijala, njihova svojstva i polja aplikacije za biomaterijale prikazani su u tabeli 2.6. [19].

Tabela 2.6. Glavna svojstva i primena polimera u biomaterijalima [19].

POLIMER	SVOJSTVA I PRIMENA POLIMERA
PRIRODNI POLIMERI	
Proteini i polimeri na bazi proteina	
<p>Kolagen</p> <p>Albumin</p>	<p>Dobra apsorpcija, biokompatibilnost, netoksičnost, dostupnost, tipični elastični materijali za izradu implantata i inženjering tkiva.</p> <p>Reapsorbujući konci, tretiranje rana, otpuštanje leka.</p> <p>Primenjuje se kod ćelija i pri mikroinkapsulaciji leka.</p>
<i>Poli (amino kiseline)</i>	<p>Najčešće poli (α,L-amino kiseline), na primer poli(α,L-lizin), poli(α,L-glutaminska kiselina), poli(asparaginska kiselina), itd. Prednosti: netoksičnost, nealergijska svojstva, i biokompatibilnost. Koristi se kao oligomerni nosač leka.</p>
Polisaharidi i derivati polisaharida biljnog porekla	
Karboksimetil celuloza	<p>Ćelijska imobilizacija formiranjem kombinovanih jonizovanih gelova i polielektrolitskih kompleksa (sa hitozanom), kod sistema za kontrolisano otpuštanje leka i kod membrana za dijalizu.</p>
Celulozni sulfat	<p>Imunoizolaciona komponenta kod polielektrolitskih kompleksa. Sposobnost obrazovanja kompleksa izuzetno je osetljiva na stepen acetilovanja.</p>
Agaroze	<p>Uglavnom se primenjuje kod pomoćnih materijala u kliničkoj analizi i kao imobilizaciona matrica.</p>
Alginat	<p>Odlična svojstva pri formiranju gela, relativna biokompatibilnost. Primenjuje se kao imobilizaciona matrica za ćelije i enzime, za kontrolisano otpuštanje bioaktivnih supstanci, za ubrizgavanje mikrokapsula pri lečenju neurodegenerativnih i hormonedificitarnih bolesti.</p>
Karaginan	<p>Odlična termoreverzibilna svojstva. Primenjuje se pri mikroinkapsulaciji.</p>

Polisaharidi i derivati polisaharida humanog i životinjskog porekla	
Hijaluronska kiselina	Odličan lubrikator, potencijalni terapijski agent.
Heparin i heparin kao glikozaminoglikani	Antitrombotik i antikoagulant, izuzetno koristan u hirurgiji. Neki se koriste za gelove i formiranje kapsula.
Mikrobni polisaharidi	
Dekstran i njegovi derivati	Odlična reološka svojstva. Razvija plazmu. Široka primena kao nosača leka.
Hitozan i njegovi derivati	Bikompatibilnost, netoksičnost, odlična sposobnost formiranja gela i filma, prirodni polikatjon. Široka primena kod sistema sa kontrolisanim otpuštanjem (gelovi, membrane, mikrosfere).
SINTETIZOVANI POLIMERI	
Alifatični poliestri	
Poli (mlečna kiselina), poli (glikolna kiselina) i njihovi kopolimeri	Koristi se kod hirurškog konca, sistema sa kontrolisanim otpuštanjem i za inženjering tkiva. Biodegradabilni. Često se kopolimerizovanjem reguliše vreme degradacije.
Poli(hidroksi butirat), poli(ϵ -kaprolaktan) i kopolimeri, poli(alkilen succinates), itd.	Biodegradabilni, koriste se kao matrice kod sistema sa kontrolisanim otpuštanjem, kod mikroinkapsulacije ćelija. Svojstva se mogu menjati hemijskom modifikacijom, kopolimerizacijom i mešanjem.
Poliamidi	Konci, tuferi, hemofiltrirajuće membrane.
Polianhidridi	Biodegradabilni, koriste se za inženjering tkiva i kod sistema sa kontrolisanim otpuštanjem bioaktivnih molekula.
Poli(orto estri)	Površinski reljefni polimeri. Podstiču otpuštanje bioaktivnih molekula i koriste se u oftalmologiji.
Poli(cijanoakrilati)	Biodegradabilni, u zavisnosti od dužine alkilnog lanca. Upotrebljava se kao hirurški adheziv i lepak, ima potencijalnu mogućnost primene za otpuštanje leka.

Poli(fosfazeni)	Mogu se oblikovati na različite načine u formi filma i gela. Primena za otpuštanje leka.
Termoplastični poliuretani	Dobra elastična svojstva. Mogu se oblikovati od različitih početnih materijala. Koriste se za permanentne medicinske implantate (proteze, vaskularne graftove tj. krvne sudove), katetere i sisteme za kontrolisano otpuštanje leka. Početni kandidati za veštačko srce.
Polietileni (niske gustine)	Konci, kateteri, membrane i u hirurgiji.
Polivinilalkohol	Gelovi i mešovite membrane, sistemi za kontrolisano otpuštanje leka i ćelijsku imobilizaciju.
Polietilenoksid	Izuzetno biokompatibilan. Različiti polimerni derivati i kopolimeri mogu se koristiti za različite biomedicinske namene.
Polihidroksietilmetakrilat	Hidrogel se koristi za kontaktna sočiva, kod sistema za kontrolisano otpuštanje leka, zaštitu kože i za imunoizolacione membrane.
Polimetilmetakrilat	Ovaj polimer i njegovi kopolimeri upotrebljava se kod dentalnih implantata i pri zameni kosti.
Politetrafluoretilen	Krvni sudovi (vaskularni graft), konci i u zaštiti.
Polidimetilsilikoni	Silikon. Implantati u plastičnoj hirurgiji, ortopediji, kese za krv i pejsmejkere.
Ekološki sintetizovani polimeri	
Polietilenoksid-b-propilen oksid	Tenzidi sa amfifilnim svojstvima; upotrebljava se kod sistema za kontrolisano otpuštanje proteina i kod tretmana kože.
Polivinilmetiletar	Netoksičan, osetljiv na temperaturu i ima odlična svojstva „pamćenja“ forme (shape-memory).
Poli(N-akrilakrilamidi)	Gelovi osetljivi na temperaturu čija se niska kritična temperatura može regulisati inkorporacijom komonomera.

Interesovanje za biodegradabilnim polimernim biomaterijalima u biomedicinskom inženjerstvu izrazito je poraslo u protekloj deceniji iz jednostavnog razloga što ih nije neophodno naknadno uklanjati iz organizma. Oni se razlažu pod dejstvom enzima prisutnih u organizmu (biodegradabilni polimer) ili drugih hemijskih

jedinjenja u telesnim tečnostima (bioapsorptivni polimeri). Njihove osnovne prednosti u odnosu na nebiodegradabilne polimere su pre svega što nemaju reakciju organizma na strano telo i to što neki od njih imaju sposobnost da regenerišu tkivo kroz interakciju sa imunološkim ćelijama kao što su makrofage [22, 25].

Relativno novi trend u lečenju predstavljaju kompleksi polimer-lek koji imaju sposobnost postepenog, kontrolisanog i prolongiranog otpuštanja leka u organizam [5, 17, 21, 24-32]. Osnovni koncept sistema sa kontrolisanim otpuštanjem jeste da se u matricu koja je biodegradabilni polimer inkorporira aktivna supstanca (lek). U terapijskim aplikacijama veoma je bitno održavati konstantnu koncentraciju leka u određenom vremenskom intervalu. Ovako dizajnirani kompleksni sistemi polimer-lek od izuzetnog su značaja za lečenje dugotrajnih i hroničnih bolesti. Pri selekciji polimera za matricu ili nosač (kerijer), kod sistema za kontrolisano otpuštanje leka, neophodno je uzeti u obzir niz karakteristika, kao što su molekulska masa, sposobnost adhezije i rastvorljivost u zavisnosti od sistema koji se priprema. Poslednjih godina formulacije sa kontrolisanim otpuštanjem lekova i polimeri koji se koriste u te svrhe postaju sve savršeniji, sa mogućnošću da jednostavno ostvare prolongirano efikasno dejstvo. U zavisnosti od prirode polimera i načina kombinovanja leka i polimera u biološki aktivan sistem, kontrolisano otpuštanje može se ostvariti na različite načine [24-32]:

- Sistemi sa neprekidnim otpuštanjem aktivnog agensa- obezbeđuju dugotrajni efektivni nivo aktivnog agensa (sustained release)
- Sistemi sa zaključanim otpuštanjem aktivnog agensa - otpuštanje počinje kada npr. pH dostigne odgovarajući nivo (triggered release)
- Sistemi sa ciljanim otpuštanjem aktivnog agensa – otpuštanje počinje kada se sistem nađe na tačno definisanom mestu (target drug delivery).

Klasifikacija polimera koji se koriste kod sistema za kontrolisano otpuštanje lekova, prikazani su u tabeli 2.7. [24].

Tabela 2.7. Klasifikacija polimera koji se koriste kod sistema za kontrolisano otpuštanje leka [24]

VRSTA POLIMERA	PRIMER
Prirodni polimeri	
Proteini	Albumin, kolagen, želatin
Polisaharidi	Agaroze, alginat, karaginan, celuloza, hitin, hitozan, ciklodekstrin, dekstran, hijaluronska kiselina, skrob
Lipidi	Holesterol i trigliceridi
Sintetizovani polimeri	
Biodegradabilni	
Poliestri	Poli (mlečna kiselina), poli (glikolna kiselina), kopolimeri laktidi (diestri mlečne kiseline)/glikolidi, poli (ϵ -kaprolaktan), poli (β -hidroksi butirat), poli (β -maleinska kiselina), poli (dioksanoni)
Polianhidridi	Poli (ricinusna kiselina) masna kiselina ricinusovog ulja, poli (adipinska kiselina), poli(tereftalna kiselina) i razni kopolimeri
Poliamidi	Poli (imino karbonat), poli (amino kiselina)
Polifosforaze na bazi polimera	Poli (fosfazen), poli(fosfat), poli(fostonat)
Ostali	Poli(ortoestar), poli(uretan), poli(cijanoakrilat), poli(etilengilkol), poli(dihidropiran), poli(acetal)
Nebiodegradabilni polimeri	
Celulozni derivati	Karboksimetil celuloza, celulozni acetat, propionat, etilceluloza, hidroksipropil metil celuloza
Silikoni	Poli(dimetilsiloksan), koloidni silika gel
Akrilni polimeri	Poli(metakrilat), poli(metilmetakrilat), poli(hidroksi(etilmetilacrilat))
Ostali	poli(etilen-ko-(vinil acetat)), poloksamer, poli(vinilpirolidin), poloksamin, poli(propilen)

Prirodni polimeri su po pravilu biodegradabilni. Najširu primenu u medicini našli su alginat, kolagen, hijaluronska kiselina, hitin, hitozan i njihovi derivati. Od

navedenih polimera hitin i hitozan se smatraju polimerima 21. veka zbog mnogih unikatnih svojstava i raznovrsnih mogućnosti aplikacije. [4, 5, 26-30, 32]

Sintetizovani biodegradabilni polimeri su, takođe, atraktivni za inženjering tkiva zato što se mogu proizvoditi u različitim oblicima sa željenom morfologijom pora i hemijskih funkcionalnih grupa tako da prouzrokuju rast i regeneraciju tkiva. Sintetizovani polimeri koji pripadaju poliestrima vrlo su zastupljeni u kliničkim uslovima kao resorbujuća pomagala, kod sistema za kontrolisano otpuštanje leka i kod ortopedskih pomagala za fiksiranje pri prelomima. Njihova prednost je to što se lako razlažu hidrolizom estera, a produkti degradacije resorbuju se metabolički. Biodegradabilni polimeri kao što su poliglikolna kiselina, polimlečna kiselina i njihovi kopolimeri, poli-p-dioksanon i kopolimeri trimetilenkarbonata i glikolida imaju brojne kliničke primene [31].

Pojava sintetizovanih vlakana kao progresivno novih polimernih materijala, doprinela je da se i vlaknasti sistemi uključe u široko polje biomedicinskih materijala i alternativnih sistema za kontrolisano oslobađanje lekova.

Vlakna, po svojim strukturnim svojstvima, geometrijskom obliku, razvijenoj površini, sa mogućnošću relativno lakog hemijskog modifikovanja, imaju realne potencijale za obrazovanje kvalitetnih biološki aktivnih depoa lekovitih jedinica.

Savremeni polimerni vlaknasti materijali za biomedicinsku namenu znatno su usavršeni usled njihove velike ekspanzije na polju lečenja rana i kontrolisanog otpuštanja leka, bandaža, implantata i medicinskih pomagala kao i novih inteligentnih tekstilnih proizvoda. Kao stimulativni faktori brzih promena na tržištu proizvoda za zaštitu i lečenje rana razvijeni su moderni vlaknasti polimeri i tekstilni materijali istovremeno sa novim tehnologijama [22-27].

Ključna svojstva vlaknastih polimernih materijala kao proizvoda za zaštitu zdravlja su:

- bakteriostatičnost i baktericidnost,
- antiviralna svojstva,
- fungistatičnost,
- netoksičnost,
- dobra apsorpcija,
- nealergijska svojstva,
- propustljivost vazduha i vlage,

- hemostatičnost,
- biokompatibilnost,
- laka manipulacija, kao i
- odgovarajuća mehanička svojstva.

Važnost tekstilnih materijala za biomedicinsku namenu određena je njihovim odličnim svojstvima u pogledu:

- jačine,
- elastičnosti i fleksibilnosti,
- propustljivosti vazduha i vlage,
- trodimenzionalne strukture,
- varijabilnosti dužine,
- finoće,
- oblika i geometrije,
- mehaničkih svojstava vlakana.

Moderni biomedicinski materijali imaju mogućnost kombinovanja svih vrsta tekstilnih materijala. Vlakna, filament, pređa, tkanine, pletenine, netkani tekstilni materijali su polimerni vlaknasti materijali koji mogu imati biomedicinsku namenu, bilo da su prirodni ili veštački. U tabeli 2.8. prikazana je klasifikacija polimernih vlaknastih i nevlaknastih materijala za biomedicinsku namenu [4].

Polimerni vlaknasti materijali koji se upotrebljavaju u medicini i hirurgiji mogu se klasifikovati u zavisnosti od porekla na:

1. prirodna i sintetizovana,
2. biodegradabilna i nebiodegradabilna vlakna.

Biodegradabilna vlakna su ona koja se resorbuju u telu u toku 2-3 meseca nakon implantacije i uključuju pamuk, viskozni rejon, poliamid, poliuretan, kolagen i alginat. Vlakna koja se sporo resorbuju u telu i potrebno im je više od 6 meseci za degradaciju spadaju u nebiodegradabilna i uključuju poliestar, politetrafluoretilen, polipropilen, ugljenična vlakna [4].

Sva vlakna koja se koriste za biomedicinsku namenu ne smeju biti toksična, alergijska, kancerogena i prilikom sterilizacije bez promene fizičkih i hemijskih karakteristika.

Tabela 2.8. Klasifikacija polimernih vlaknastih materijala za biomedicinsku namenu [4]

Vrsta	Poreklo	Vlakna i polimeri
Prirodni	Životinjsko	Svila
	Biljno	Pamuk, lan, konoplja
Veštački dobijeni polimerni materijali	Sintetizovani polimeri	Poliestar Poliamid Polipropilen Poliuretan Politetrafluoretilen
	Sintetizovani polimeri prirodnog porekla	Regenerisana celuloza Proteini (kolagen, catgut) Alginati Poliglikolne kiseline Polimlečne kiseline Hitin Hitozan Hijaluron
	Drugo (nevlaknasti materijali)	Ugljenik Metali (srebro, itd.)

Velika specifična površina, sposobnost apsorpcije, varijabilnost proizvodnih formi i unapređena svojstva vlakana predstavljaju njihovu prednost za željenu biomedicinsku namenu.

Postoje različite vrste proizvoda čija su osnova različita vlakna i netkani tekstilni materijali. Neki od njih mogu biti direktno napravljeni od vlakana, pa čak i polimera, dok su drugi proizvedeni od pređe (štapel ili filament). Prirodna vlakna koja se najčešće koriste su pamuk i svila, ali i regenerisana celulozna vlakna (viskozni rejon), koriste se kao neimplantabilni materijali i za zaštitu zdravlja kao higijenski proizvodi.

Najčešće korišćena sintetizovana vlakna obuhvataju poliestar, poliamid, politetrafluoretilen, polipropilen, ugljenična, staklena i druga vlakna.

Različiti prirodni polimeri kao što su kolagen, alginat, hitin, hitozan i slični koriste se kao materijali za moderno tretiranje rana. Kolagen koji se dobija od goveđe kože je protein koji se koristi u obliku vlakana ili hidrogela (želatina). Kolagenska vlakna, upotrebljena za hirurške šavove, jaka su kao svila i biodegradabilna. Transparentni hidrogel formira se kada se kolagen (5-10%) rastvori u vodi, ima veliku propustljivost kiseonika i može se koristiti kod finih kontaktnih sočiva [4, 17, 32].

Kalcijum-alginatna vlakna se proizvode od morskih trava (algi) tipa Laminariae. Vlakna koja imaju lekovita svojstva mogu biti efikasna pri tretiranju različitih rana, a vlakana koja sadrže kalcijum alginat su netoksična, biodegradabilna i hemostatična [4].

Hitin je polisaharid koji se dobija iz rakova i školjki i ima odlična antitrombogena svojstva, može se apsorbovati u telu i lekovit je. Netkani materijali od hitina koriste se kao veštačka koža, stimulišu formiranje nove kože, lekoviti su i smanjuju bol. Tretiranjem hitina sa alkalijama dobija se hitozan koji se može prevesti u filament koji je po jačini sličan viskoznom filamentu. Hitozan se prema sadašnjim otkrićima koristi i za slabopropustljive membrane [4, 17, 30].

Ostala vlakna koja će se koristiti uključuju polikaprolaktan i polipropiolaktan, koja će se koristiti u mešavini sa celuloznim vlaknima za proizvodnju vrlo fleksibilnih i jeftinih biodegradabilnih netkanih materijala. Mikrobiološki kompoziti, koji sadrže antimikrobnu aktivnu supstancu i inhibiraju rast mikroorganizama, mogu biti primenjeni kao sloj na prirodnim vlaknima ili ugrađeni direktno u veštačka vlakna [4].

2.2. BIOLOŠKI-AKTIVNI VLAKNASTI MATERIJALI

Radovi istraživača koji su se odvijali krajem 20. veka doveli su do razvoja posebne klase biološki-aktivnih vlakana za medicinsku namenu [4, 5, 26-30, 33-51]. Prednost vlakana, kao reaktivnih polimernih oblika, je to što imaju vrlo razvijenu specifičnu površinu i što se na jednostavan način mogu oblikovati u razne tekstilne forme pogodne za biomedicinsku primenu.

Biološki aktivna vlakna, kao biomaterijali pogodni za primenu u medicini, pojavili su se šezdesetih godina prošlog veka i njihovo usavršavanje još uvek traje. U zavisnosti od biološke aktivnosti, strukture i svojstava polimernog vlaknastog nosača i lekovitog preparata, biološki aktivna vlakna mogu se dobiti [26-27]:

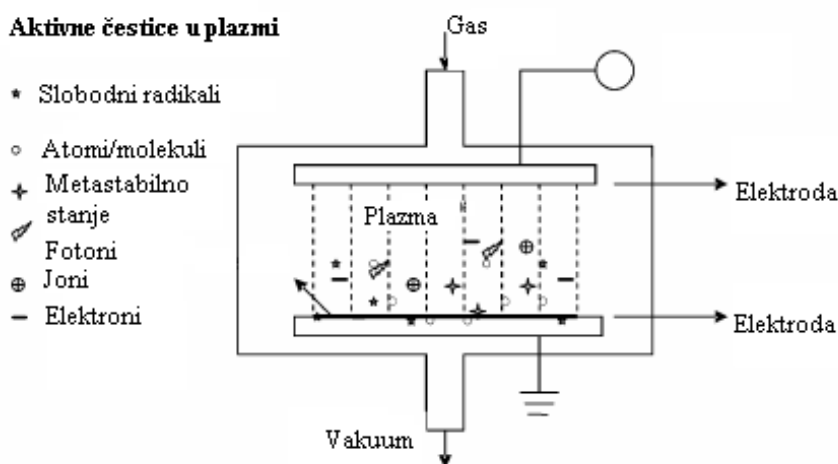
- hemijskim modifikovanjem vlaknastih polimera, koje obezbeđuje vezivanje biološki aktivnog preparata za vlakno hemijskim vezama
- strukturnim (fizičkim) modifikovanjem koje podrazumeva fiksiranje preparata u nadmolekulsku strukturu vlakna po tipu uključaka
- nanošenjem preparata na vlakno u vidu teško rastvornih supstanci, uz pomoć polimernih sredstava ili niskomolekulskih „posrednika“- medijatora pri čemu postoji mogućnost vezivanja ma kojom vezom .

Osnovni ili najčešće korišćeni postupak za dobijanje biološki aktivnih vlakna ili vlakana sa programiranom biološkom aktivnošću, je postupak hemijskog modifikovanja koji se svodi ili na reakcije kalemljenja, ili na direktnu reakciju aktivne grupe vlakna sa preparatom. Manje se koriste postupci strukturnog modifikovanja koji se ostvaruju uvođenjem lekovitih preparata u rastvor ili rastop polimera ili u kupatilo za koagulaciju, u toku formiranja vlakana. Delovanje strukturno modifikovanih vlaknastih polimera zavisi od hidrofилности i degradabilnosti polimera iz kojih se formira, kao i od sadržaja lekovitih preparata. Polimeri koji se ne resorbuju a koriste se u medicinske svrhe su: polietilen, polipropilen, polivinilhlorid, poliestar, politetrafluoretilen, poliuretan, poliakrilonitril, silikon i poliakrilati. Mnogi od ovih polimera, npr. polipropilen, nemaju sposobnost obrazovanja biološki aktivne površine. Površinska modifikacija polipropilena iz tog razloga uključuje plazma modifikovanje i polimerizaciju. Poliakrilonitril je u upotrebi kao matrica za biološki aktivna mesta polimera zahvaljujući nitrilnim grupama koje se koriste za dalja modifikovanja [26-27, 30, 32, 40].

U poslednje vreme veoma je aktuelno aktiviranje vlaknaste površine plazmom pri čemu se mogu dobiti aktivni centri na vlaknu sposobni da za sebe vežu različite biološki aktivne agense [33-38]. Biomaterijali koji su u kontaktu sa ljudskim organizmom zahtevaju optimalnu kombinaciju mehaničkih svojstava i površinskih karakteristika kako bi se mogli primeniti u biološkom okruženju. Fizičko-hemijska svojstva površine ovih materijala kao što su površinska slobodna energija, hidrofилnost i površinska morfologija, koji utiču na interakciju ćelija-polimer, determinišu izbor polimera. Generalno, nemaju svi polimeri ista površinska svojstva neophodna za biomedicinsku aplikaciju, pa plazma tretman ima značajnu ulogu kada je u pitanju površinska modifikacija. Plazma proizvedena u vakuumu deluje na površinu polimera, raskida kovalentne veze i čini ga pogodnim za specifičnu primenu i dalju modifikaciju.

Šematski prikaz modifikovanja tekstilnog materijala plazmom dat je na slici 2.2. Kada su u pitanju biomedicinski polimerni vlaknasti materijali površina mora biti kompatibilna sa biološkim sistemom. Različiti efekti plazme na površinu polimera mogu se kategorizovati kao: površinska modifikacija, kalemljenje i obrazovanje tankog filma.

U radu [34] polipropilenska vlakna aktivirana su plazmom u cilju efikasnijeg vezivanja jona srebra. Površinska modifikacija plazmom postiže se korišćenjem gasova kao što su: vazduh, kiseonik, azot, argon i helijum [34]. Cilj površinskog modifikovanja plazmom kod biomedicinskih aplikacija je poboljšana adhezija, povećana sposobnost vezivanja vode i smanjeno površinsko trenje. Plazma tretman utiče na povećanu hidrofilnost polimera. Faktori koji doprinose unapređenju adhezije su otklanjanje površinskog zaprljanja i slabljenje veze u polimernim slojevima, aktiviranje i supstitucija hemijskih grupa na površini i uspostavljanje kovalentnih veza [33-38].



Slika 2.2. Šematski prikaz modifikovanja tekstilnog materijala plazmom

Metan, etilen, propilen, fluorkarbon monomeri i organosilikonska jedinjenja mogu se polimerizovati plazmom. Antimikrobna obrada na plazmom tretiranim uzorcima biopolimera sprečava vezivanje mikroba za polimernu površinu, a tanak film može povećati biokompatibilnost protein-površinskom interakcijom i ćelijskom adhezijom. Modifikovani polimerni materijali imaju širok opseg primene kod implantata, biomembrana, plazma sterilizacije, biosenzora i u oftalmologiji.

Ukoliko se pri modifikovanju vlakana metodama polimeranalogog pretvaranja ili kalemljenja kopolimerizovanjem lekoviti preparati vežu hemijskim vezama, dobijena

biološki-aktivna vlakna će posedovati znatno dužu terapijsku aktivnost od vlakana koja su samo natopljena ovim preparatima.

Dužina terapijskog dejstva biološki aktivnih vlakana dobijenih kako hemijskim modifikovanjem, tako i strukturnim modifikovanjem, kao i polimernih vlaknastih materijala sa biološki aktivnom površinom može široko da se reguliše.

Širok asortiman prirodnih i sintetizovanih vlaknastih polimera, biorazgradivih i onih koja to nisu, visokoporoznih i šupljih, sa mnoštvom aktivnih grupa spremnih da vezuju različite agense, omogućava obrazovanje biomedicinskih tekstilnih materijala sa velikim brojem lekovitih supstanci. To su pre svega različiti hemijski agensi tipa halogenida, nitrata, živinih jedinjenja, zatim radioaktivni izotopi, antibiotici, anestetici, hormoni (insulun, adrenalin), fermenti i dr. [26].

Dugotrajnost lekovitog delovanja može se regulisati variranjem koncentracije preparata u vlaknu ili na vlaknu, tipom veze preparat-vlakno i količinom prisutne vlage. Produžavanje delovanja lekova je važno, posebno u hemoterapiji kao i u alternativnim terapijama kod kojih je neophodna dugotrajna i postojana koncentracija medikamenta u biološkoj sredini [26,30].

Namena datog biomaterijala određuje tip veze i ostale uslove formiranja da bi se obezbedila optimalna dužina i efikasnost terapijskog dejstva. U živim tkivima i organima, zahvaljujući dejstvu fermenta i drugih bioloških sistema dolazi do kidanja praktično svih veza koje vezuju preparat za vlakno, te ono ispoljava biološku aktivnost. Među savremenim medicinskim biološki aktivnim vlaknima najpoznatija su antimikrobna, anestezijska, radioaktivna, hemostatička, protivzapaljenska, ferment-aktivna vlakna, vlakna kao depoi nekih hormona, itd. [26, 30, 40]

Biomedicinski polimerni vlaknasti materijali osim zadovoljavajućih mehaničkih i fizičkih svojstava moraju imati i dobru kompatibilnost sa ćelijama tkiva i/ili krvi. Procena biokompatibilnosti uključuje sagledavanje efekta fiziološke okoline na biomedicinski vlaknasti materijal i efekat materijala na okolinu. Neki biomaterijali mogu biti zadovoljavajući za određenu primenu, ali ne i za drugu. Performanse biomaterijala u njegovom biološkom okruženju su mera interakcije između površine materijala i živog sistema. Površina svakog polimernog materijala unutar biološkog sistema indukuje brzu i kompleksnu seriju bioloških odgovora [15, 18, 20, 26-30, 32].

Površina vlakana i polimera za biomedicinsku namenu postaje biokompatibilna vezivanjem odgovarajućih funkcionalnih grupa na površinu polimera. Funkcionalne grupe na površini vlakana povećavaju efikasnost za buduće hemijske

reakcije sa biološki aktivnim molekulima, naročito proteinima kao što su enzimi i faktori rasta ili čak antitelima. Ovi molekuli mogu se kovalentno vezati preko OH-, NH₂-, COOH- funkcionalne grupe što znači da neke obrade favorizuju rast adherentnih ćelija [26]. Plazmom indukovana polimerizacija kalemljenjem hidrofilnih monomera na površinu polimera ili polimernih vlaknastih materijala pokazala se kao jedan od načina za uvođenje funkcionalnih grupa pogodnih za kovalentno vezivanje bioaktivnih molekula [23-38].

2.3 PREDNOST I PRIMENA BIOLOŠKI-AKTIVNIH TEKSTILNIH MATERIJALA U MEDICINI

Biološki-aktivni depoi na bazi vlaknastih polimera sa kontrolisanim otpuštanjem lekovitih preparata su relativno novi sistemi za lečenje i preventivu u medicinskoj proceduri. U kliničkom smislu, oni mogu doprineti usavršavanju mnogih metoda lečenja i sprečiti nastanak neželjenih pojava za vreme terapije, što i predstavlja cilj kome savremena medicina teži. Tokom druge polovine 20. veka zabeležena su značajna dostignuća u oblasti alternativnih sistema za otpuštanje lekova, pronađeni novi biomaterijali sa vrlo obećavajućim karakteristikama, tako da se u budućem periodu mogu očekivati usavršavanja na veoma rafinisanom nivou. Vreme u kome živimo i način života koji nam se nudi, čini ove nekonvencionalne farmakološke strukture veoma atraktivnim i aktuelnim, tako da su za njih podjednako zainteresovani i lekari i pacijenti.

Sistemi za kontrolisano otpuštanje lekovitih preparata nude brojne prednosti u odnosu na konvencionalne medicinske terapije. Glavna prednost alternativnih metoda zasniva se na načinu kako se lek unosi u organizam, na sigurnom i kontinuiranom otpuštanju leka u željeno tkivo kako bi se biohemijske i celularne promene zaustavile, odnosno usporili patološki procesi i obezbedilo obnavljanje tkiva. Pri tome je veoma važno održati postignutu koncentraciju leka u ciljnom tkivu, a toksične efekte na lokalna tkiva i ceo organizam svesti na minimum. Aktuelni (konvencionalni) sistemi kontrole otpuštanja lekovitih supstanci sastoje se u presvlačenju (prevlačenju) pilula ili drugih lekova u čvrstom stanju specifičnim filmovima koji imaju svojstvo da se u toku određenog vremena rastvaraju i oslobađaju lek. Ovim se sprečava početni udar kada aktivna supstanca ima maksimalnu koncentraciju i obezbeđuje se prijatniji ukus lekova

koji se uzimaju oralno, ali je i dalje prisutan problem vezan za produžavanje dejstva leka. Težnja da se obezbedi kontinuirano i kontrolisano otpuštanje lekova prisutna je i iz razloga što većina lekova koji se uzimaju oralno imaju relativno kratak vremenski period za ispoljavanje korisnog dejstva upravo zbog toga što do efikasne apsorpcije dolazi samo u gornjem gastrointestinalnom traktu, gde je period zadržavanja 4 do 5 sati. Prisustvo hlorovodonične kiseline u želucu, takođe je značajno jer u kiseloj sredini neki lekovi se razgrađuju, gubeći svoje dejstvo (npr. penicilin), alkalna sredina u tankom crevu kao i prisustvo enzima i bakterija takođe nepovoljno utiču na pojedine lekove. Gentamicin takođe može biti jako nefrotoksičan, naročito u serijskim tretmanima gde se uzima redovno i u velikoj dozi. Da bi se izbeglo oštećenje bubrega doza se prepisuje prema masi pacijenta, daje se intravenski i topikalno. Hormoni proteinskog karaktera (insulin, kortikotropin) razlažu se u crevima pod uticajem proteolitičkih enzima i stoga su potpuno neaktivni ako se unose oralno [26, 29-30].

Intravensko i intraarterijsko ubrizgavanje ima takođe problem pojave pika maksimalne koncentracije u početnom trenutku uz naknadno snižavanje, lek se relativno brzo izbacuje iz organizma što mu skraćuje period dejstva i iziskuje novo ubrizgavanje, što je za pacijenta veoma neugodno i nekomforno. Primena lekova imobilisanih u određene kompozitne strukture smanjuje ove probleme, a u nekim slučajevima ih i potpuno sanira.

Dostignuća iz oblasti tehnologije materijala daju širok spektar različitih strukturnih i geometrijskih oblika, koji se mogu uspešno upotrebiti za obrazovanje boiloški-ativnih depoa pogodnih za produženo zadržavanje i kontrolisano otpuštanje lekovitih supstanci, tipa mikropora, inkapsuliranih ćelija, polimernih kompozitnih filmova, hidrogelova, sistema na bazi biorazgradivih polimera i slično.

Od 80-tih godina prošlog veka značajna pažnja se poklanja polimernim sistemima. Termin „medicinski polimer“ uključuje svaki sistem zasnovan na bilo kom od tipova polimernih materijala koji može da ostvari neku biomedicinsku aktivnost. Postoje izvesna preklapanja između ovih oblasti pre svega zbog kompleksnosti same prirode polimera i načina njihove primene.

Sistemi sa kontrolisanim otpuštanjem na bazi polimernih materijala, podrazumevaju regulaciju i kontrolu oslobađanja terapijskog agensa iz sistema polimer-lekoviti preparat.

Polimeri kao nosači aktivne supstance, su veoma pogodni pre svega zbog velikog asortimana različitih polimera i mogućnosti njihovog modifikovanja u željeni oblik.

Različiti biološki aktivni agensi kao što su antibiotici, anestetici, kontraceptivna sredstva, enzimi, antikancerogeni lekovi mogu biti imobilisani u polimernu matricu sistema za kontrolisano otpuštanje [4, 5, 26-30].

Kontrolisano otpuštanje lekova iz kompleksa lekoviti preparat-polimerni vlaknasti material ostvaruje se preko četiri osnovna mehanizma: difuzijom, hemijskom kontrolom, aktivacijom solventa i preko magnetnog polja. Najčešći slučaj je difuzija, tokom koje lek migrira iz inicijalne pozicije u polimeru u tkivo pacijenta.

Razvijena su dva oblika za kontrolisano otpuštanje lekovitog preparata po principu difuzije i to: oblik depoa gde je lek potpuno okružen polimerom, a difuzija kontrolisana tipom i gustom porozne (membranozne) strukture polimera i oblik polimernih matrica gde je lek ravnomerno dispergovan kroz polimer, a brzina otpuštanja zavisi od koncentracije leka i od tipa upotrebljenog polimera.

Kod kontrolisanog otpuštanja po mehanizmu hemijske kontrole, lek je uniformno dispergovan kroz polimer, a njegovo otpuštanje je uslovljeno i kontrolisano biodegradacijom polimera unutar tkiva (smanjenje efektivne zapremine kompleksa polimer-lekoviti preparat). Kako organizam apsorbuje i sam polimer, ovaj sistem je povoljan za hirurške intervencije jer ne zahteva naknadno uklanjanje iz tkiva.

Sistemi otpuštanja aktivnih supstanci kontrolisani dejstvom magnetnog polja, koncipirani su tako što su lek i magnetne kuglice pravilno distribuirani kroz čvrstu matricu polimera. Pod dejstvom okolnog fluida, lek se oslobađa na isti način kao kod sistema kontrolisanih difuzijom. Brzina otpuštanja leka mnogo je veća ako je prisutno oscilovanje magnetnog polja, pri čemu se lek oslobađa istiskivanjem iz pora matrice [26].

Sistemi sa sposobnošću aktivacije solventa podrazumevaju lek dispergovan unutar polimerne matrice, čije je oslobađanje inicirano: osmozom solventa kroz pore membrane, istiskivanjem leka iz polimera ili bubrenjem polimera sa imobilisanim lekom i naknadnim rastvaranjem pri čemu vremenom dolazi do smanjenja zapremine sistema.

Nanošenje bioagenata na polimerni vlaknasti materijal, ostvaruje se adsorpcijom, uspostavljanjem hemijske veze (kovalentne), inkapsuliranjem i prožimanjem biološki-aktivne jedinice kroz polimer.

Biomedicinski polimerni vlaknasti materijali treba da zadovolje oštre kriterijume propisanih standarda, tj. da su netoksični, nekancerogeni, da ni na koji način ne ugrožavaju okolnu sredinu i ne izazivaju imunu reakciju organizma, da postupak sterilizacije ne dovodi do promene svojstava ili geometrije polimera [4, 5, 26-30, 32].

Dva najznačajnija kriterijuma za polimerne biomedicinske materijale su biofunktionalnost i biokompatibilnost. Biofunktionalnost podrazumeva pravilno i precizno dizajniranje biomaterijala u zavisnosti od namene, a biokompatibilnost inertno ponašanje prema okolnom tkivu tokom aplikacije. Jedan od osnovnih zadataka, pre nego što se neki materijal uvrsti u grupu biomedicinskih, jeste ispitati njegovo toksikološko dejstvo. Toksikološke manifestacije se reflektuju kao negativna reakcija okolnog tkiva, alergijske reakcije ili u najgorem slučaju izazivaju kancer, odnosno mutaciju ćelija.

Veliki broj poznatih polimernih materijala, uključujući i kompozite, kao i brz razvoj novih biopolimera, pružaju široke mogućnosti dizajniranja u biomedicinskom inženjerstvu. Svi oni imaju manje-više slična fiziko-hemijska svojstva, ali veoma različita toksikološka dejstva, tako da je neophodno uraditi biološke testove *in vitro* (test citotoksičnosti) i *in vivo* (test iritacije, senzibilizacije) i dobiti sigurne informacije o toksičnom dejstvu datog biomaterijala.

Vrlo važno svojstvo biomedicinskog tekstila je biodegradabilnost pod uticajem telesnih tečnosti ili mikroorganizama. U poslednje vreme velika pažnja se posvećuje biodegradabilnim vlaknima na bazi poli-laktida ili izradi kompozita u kombinaciji sa nekim prirodnim polimerom, npr. kolagenom [21-25, 31-32].

Boimedicinski materijali na bazi biorazgradivih polimera već se široko koriste u hirurgiji kao materijali za privremenu ili trajnu namenu (estetska hirurgija, zglobovi kostiju, srčani zalisci i sl.), kao veoma pogodni materijali za izradu veštačkih organa koji simuliraju složene fiziološke funkcije (veštački bubreg, pluća, pankreas, itd.) i nosači aktivnih (lekovitih) supstanci.

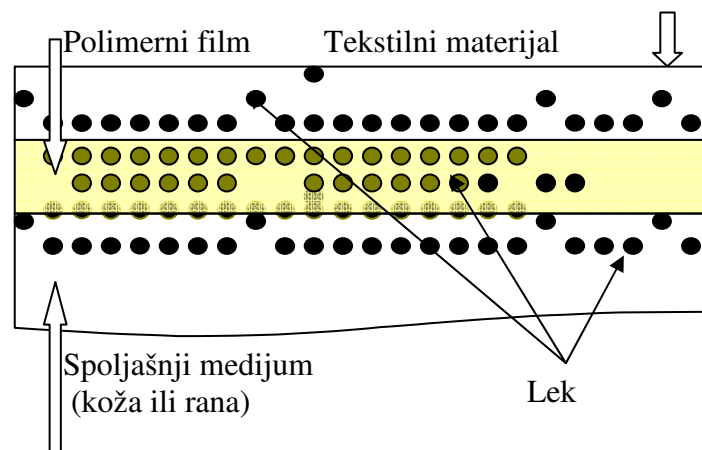
Na osnovu svoje konstrukcije, polimerni vlaknasti biomaterijali mogu da budu matrice, laminati, prevučene matrice ili rezervoari. U pogledu mehanizma dejstva, oni mogu biti okarakterisani kao difuzni ili osmotski sistemi. Po tipu matrice lek je suspendovan u vlaknu dok se laminatni sklop odnosi na nosač oblikovan prema leku koji sadrži. Primer rezervoara su recimo šuplja vlakna kod kojih se lek nalazi u jezgru (šupljini), pri čemu mogu biti oba kraja otvorena ili zatvorena (zaptivena), a postoji mogućnost da jedan kraj bude otvoren a drugi zaptiven [26, 30].

Interesantno je pomenuti da se upotrebom vlaknastih depoa sa kontrolisanim oslobađanjem lekova mogu minimizirati problemi vezani za zadržavanje leka u gornjem gastrointestinalnom traktu prilikom oralnog uzimanja, kao i to da se mogu koristiti za imobilisanje lekova koji se ne mogu unositi oralno. Saniranje ovog problema se sastoji u pravilnom odabiru dužine i prečnika vlakna, tj. minimalna dužina vlakna ne bi smela biti manja od 2 mm, čime se minimalizuje prolazak vlakana kroz pirolni prolaz. Pogodna dužina vlaknastog depoa leka za upotrebu kod ljudi je od 4 mm do 40 cm. Vlakna veće dužine obično sadrže u sebi segmente biorazgradivih polimera, tako da tokom eksploatacije dolazi do cepkanja depoa, što obezbeđuje njihovo lakše eliminisanje. Vlakna sa imobilizovanim lekom dužine veće od 10 mm, radi lakšeg konzumiranja data su u obliku spirale, kotura, traka presavijenih kao harmonika ili drugih oblika koji efikasno redukuju njihovu ukupnu dužinu, da bi se dobio pogodan oblik za oralno uzimanje [26].

Širok asortiman prirodnih i sintetizovanih vlaknastih polimera, biorazgradivih i onih koja to nisu, visokoporoznih i šupljih, sa mnoštvom aktivnih grupa spremnih da vezuju različite agense, omogućava obrazovanje biomedicinskih depoa velikog broja lekovitih supstanci. To su pre svega različiti hemijski agensi tipa halogenida, nitrata, živinih jedinjenja, zatim radioaktivni izotopi, antibiotici, anestetici, hormoni (insulin, adrenalin), fermenti i dr. Ruski naučnici razvili su čitav niz biomedicinskih proizvoda pod nazivom Koletex, na bazi različitih tekstilnih materijala, različitih aktivnih supstanci i njihovih kombinacija, kao multifunkcionalne i efikasne depo sisteme. Njihova primena obuhvata najrazličitije terapije u stomatologiji, ginekologiji, dermatologiji, hirurgiji, ali i kozmetičke maske koje omogućavaju brzu transdermalnu penetraciju izabranog kozmetičkog preparata. Praćenjem kinetike otpuštanja leka furacilin inkorporiranog u hidrogel Na-karboksimetilceluloze utvrđeno je prolongirano dejstvo u skladu sa najčešćom terapijskom dozom. Bandaže namenjene za onkološke slučajeve mogu sadržati odgovarajuće specifične komponente kao što su citostatici, radio i fotosenzitivni agensi koji ubrzavaju destrukciju ćelija tumora pri terapiji zračenjem. Takođe, one namenjene za zaustavljanje krvarenja, mogu sadržati antimikrobna i analgezijska svojstva [5].

Kreiranje lekovitog depo sistema zasnovanog na tekstilnoj strukturi, zahteva pronalaženje načina za uvođenje leka u poroznu strukturu i njegovu imobilizaciju. Jedan ili više lekova mogu se imobilisati, pri čemu se mora uzeti u obzir njihova eventualna interakcija. Takav depo počinje da funkcioniše kada se biomedicinski tekstilni materijal

nađe u kontaktu sa biološkim tkivom, pod uslovom da su uspostavljeni neophodni uslovi za transport leka (Slika 2.3.) Uvođenje leka u poroznu tekstilnu strukturu moguće je različitim tehnologijama, naročito štampanjem i doradom. Prednosti ovog načina inkorporacije leka na vlaknasti tekstilni materijal su: jednostavno tehnološko rešenje, jeftini početni materijali, relativno niska cena finalnog proizvoda, univerzalnost u pogledu imobilisanog leka, širok spektar aplikacija, kontrolisano otpuštanje leka uz odgovarajuću terapijsku dozu, netraumatski karakter pri upotrebi i otklanjanju.



Slika 2.3. Šematski dijagram strukture biomedicinskog tekstilnog materijala [5].

Štampanje i dorada su tehnologije na bazi mehaničke aplikacije polimernih kompozicija (koje sadrže odgovarajući bioagent) na dati tekstilni materijal, nanošenjem ove kompozicije na materijal štampanjem. Kao rezultat dobija se odgovarajuća kompozicija imobilisana (fiksirana) i inkorporirana u poroznu tekstilnu strukturu.

Pre primene ove tehnologije, neophodno je izabrati:

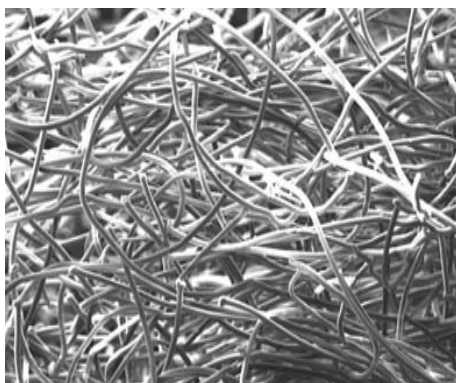
- polimerni vlaknasti materijal,
- odabrati polimernu kompoziciju i lek (u zavisnosti od medicinskih indikacija) i
- prilagoditi metodu nanošenja ovim komponentama,
- odrediti uslove sterilizacije,
- optimizovati režim otpuštanja leka sa depoa naročito preko kožnih barijera (transdermalni režim), i
- razviti odgovarajući metod praćenja i kontrole [4, 5].

U zavisnosti od područja i načina primene, biomedicinski tekstilni materijali se mogu proizvoditi u obliku vlakna, pređa (monofilamentne i multifilamentne), tkanina, pletenina, netkanog tekstila i kompozita. Konstitutivni elementi medicinskih tekstilnih materijala, prikazani su na slici 2.1.

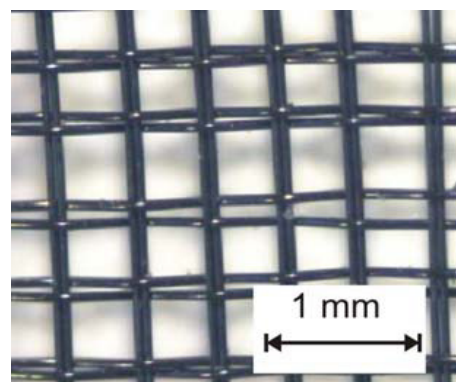
U zavisnosti od namene medicinskog tekstilnog materijala, može se vršiti odabir svakog od konstitutivnih elemenata, počev od odabira polimera i vlakana do oblika tekstilne strukture i vrste tekstilnog materijala.

Struktura i oblik tekstilnog materijala od kog je proizveden medicinski tekstil, veoma mnogo utiču na njegova svojstva i namenu. Pletenine imaju izraženu elastičnost i fleksibilnosti što im daje prednost pri primeni u oblasti inženjeringa veštačkih organa, izradi mrežica koje su potpora obolelim organima, kao i mrežica za lokalizovanje hernija. Tkanine imaju stabilnu strukturu velike jačine, ali i zadovoljavajuću fleksibilnost i prozračnost. To ih kvalifikuje za materijale pogodne za izradu kardiovaskularnih cevčica, srčanih zalistaka, reparaciju ligamenata. Netkani tekstilni materijali, zbog specifičnosti proizvodnje i mogućnosti variranja izgleda i strukture, imaju veliku primenu u medicini. Mogu se koristiti kao nosači tkiva, matičnih ćelija, pomoćni materijali u stomatologiji i kozmetici, materijali velike specifične površine za tretiranje oštećene kože i dr. Mreže poseduju mekoću, otpornost na zamor i abraziju, jačinu, mogućnost širenja i skupljanja što im za implantabilne medicinske materijale daje prednost u odnosu na druge materijale. Česta primena polimernih mreža se odnosi na neku vrstu potpore u organizmu na mestima gde su npr. oslabili ligamenti i tetive.

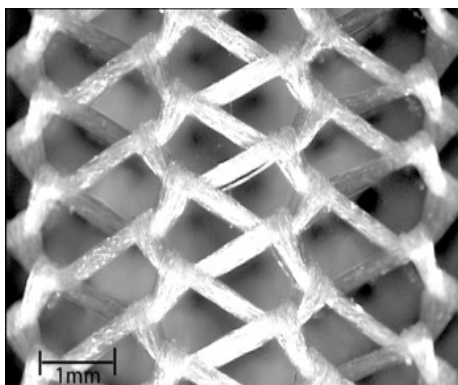
Različite vrste tekstilnih struktura prikazani su na slici 2.4 (a-d).



a) Netkani tekstil



b) Tkani tekstil



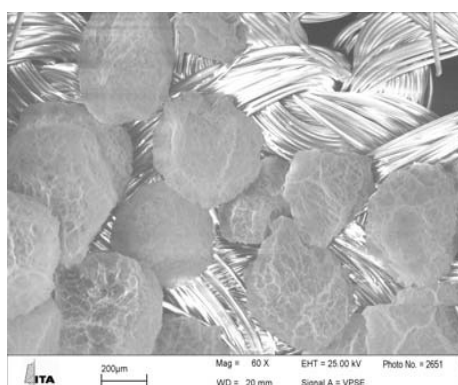
c) Pletenina



d) Pletena traka

Slika 2.4. Različite strukture tekstilnih materijala za medicinsku namenu [41, 43]

Biomedicinskih materijali, različite medicinske namene, dobijeni određenim tretmanima odabranog tekstilnog materijala prikazani su na slici 2.5 (a-f).



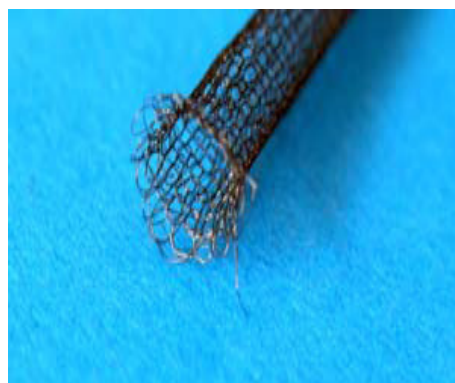
a) Mikrokapsule na pletenini



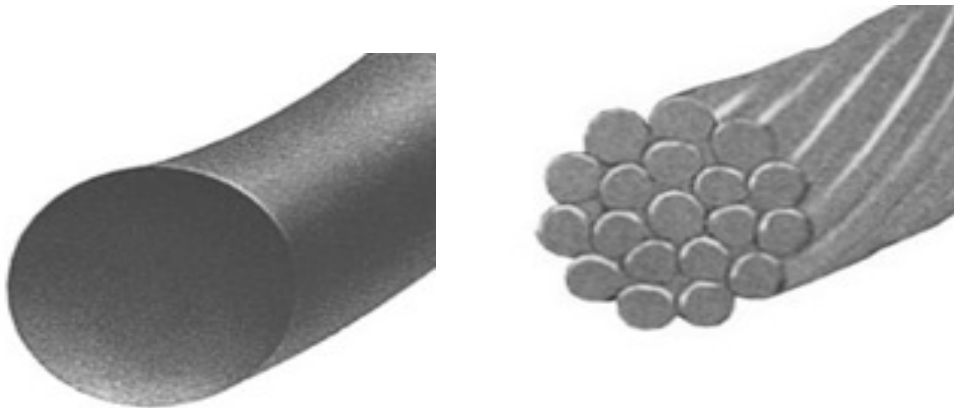
b) Veštačka rožnjača



c) Srčani zalisci (valve)



d) Stent



e) Monofilamentni hirurški konac

f) Multifilamentni hirurški konac

Slika 2.5. Različite primene tekstilnih materijala za medicinsku namenu [41, 43]

Biomedicinski tekstilni materijali pogodni su za održavanje bakterijskog balansa koji uključuje :

- čišćenje rane
- površinski tretman antibakterijskim sredstvima
- sistemski tretman terapijom antibioticima, anestheticima, i sl.
- otklanjanje eksudata iz okruženja rane
- za sekundarnu obradu kad je u pitanju zaštita od spoljašnje kontaminacije.

3.

*TEKSTILNI MATERIJALI ZA
MEDICINSKU NAMENU SA
ANTIMIKROBNIM DEJSTVOM*

3.1. OSVRT NA RAZVOJ ANTIMIKROBNIH TEKSTILNIH MATERIJALA

Počeci razvoja tekstilnih materijala sa antimikrobnom aktivnošću vezani su za kraj prve polovine XX veka, kad još uvek nije postojala masovna proizvodnja hemijskih sintetizovanih vlakana. Lister je 1867. godine prvi ukazao na mogućnost upotrebe vlaknastih materijala pri lečenju raznih obolenja [44]. Intenzivnije razmišljanje i istraživanje na tu temu počinje 1900. godine kada je utvrđeno da se neke vrste bakterija i gljivica ne razvijaju na celuloznim vlaknima [21]. Dvodecenijsko istraživanje rezultovalo je otkrićem celuloznog acetata otpornog na truljenje pod dejstvom gljivica 1920. Dugotrajna antimikrobna aktivnost pamučnih tkanina postignuta je obradom hlorovanim fenolom i solima bakra, 1941. Rezultati ovih israživanja su ikorišćeni za zaštitu pamučnih tkanine koje su se koristile za cerade, šatore i pokrivače za kamione u II Svetskom ratu, od truljenja pod uticajem mikroorganizama [3].

Od tada do danas su se u oblasti antimikrobnih tekstilnih materijala pojavile mnogobrojne inovacije. Tokom druge polovine XX veka na svetsko tržište izlaze sintetizovana vlakna koja u mnogim sferama zamenjuju prirodne tekstilne materijale. Dolazi do veće upotrebe hemijskih vlakana kao što je poliamid, akril i poliestar, koji imaju dobru otpornost na dejstvo mikroorganizama.

Sedamdesetih godina prošlog veka sa razvojem industrije sintetizovanih vlakana, otpornih na mikrobnu dekompoziciju, naročito je bio atraktivan polipropilen, ali i poliamid, poliakril i poliestar koji se široko koriste kao zamena za pamuk. Diskretno, počinje da razvija jedno novo polje u oblasti tekstila - biološki aktivna vlakna i tekstilni materijali [3, 21, 26]. Istraživanja vezana za medicinsku primenu tekstilnih materijala izdvojila su se u posebnu grupu – medicinski tekstil, a u okviru njega zapaženo mesto zauzimaju antimikrobni tekstilni materijali.

Poslednje decenije XX veka obeležene su izrazito naglašenom potrebom za zaštitom proizvoda i okolnog okruženja od dejstva mikroorganizama u cilju sprečavanja infekcije i očuvanja čovekovog zdravlja. Materijali za dezinfekciju pružaju skoro trenutno, ali kratkoročno rešenje pri uklanjanja mikroba. Za razliku od njih, antimikrobni materijali sadrže aktivne supstance i formulisani su da pruže dugoročno rešenje u eliminisanju mikroba. [44-57]

Do nedavno, antimikrobni tekstilni materijali nalazili su primenu uglavnom u izradi geotekstila i materijala koji se koriste na otvorenim prostorima. Danas, prema potrebama savremenog načina života, teži se ka visokom stepenu higijene, velikoj sigurnosti u pogledu zaštite zdravlja, boljem komforu pri nošenju različitih tekstilnih materijala, sa potrebom da se izbegnu neprijatni mirisi nastali rastom bakterija. Sve više se izrađuje sportska odeća sa antimikrobnim svojstvima, kao i druge vrste odevnih predmeta (čarape, veš i slično), ali i specijalizovani medicinski antimikrobni tekstilni materijali za terapijske i zaštitne svrhe, u medicinskoj proceduri i profilaksi.

Veliki doprinos u istraživanju i razvoju antimikrobnih materijala dali su istraživači Japana, SAD, Velike Britanije, Švajcarske, Poljske, Rusije. Najveći doprinos svakako pripada Japancima i oni su trenutno vodeći proizvođači antimikrobnih tekstilnih materijala u svetu [3, 5, 7, 21-23, 36, 44-47, 50, 52, 54]. Takođe, na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, niz godina se odvijaju istraživanja u Laboratoriji za vlakna na razvoju biološki aktivnih vlakana, posebno vlakana sa antimikrobnim dejstvom [28-30, 34, 40, 42, 48-49, 55-57].

3.2 MIKROORGANIZMI

Mikroorganizmi obuhvataju veliku grupu sitnih i većinom ljudskom oku nevidljivih organizama. Velika većina mikroorganizama spada u protiste, tj. one mikroorganizme koji se sastoje od samo jedne ćelije. Danas postoji podela po kojoj se u mikroorganizme ubrajaju i neki tkivni organizmi kod kojih su ćelije već grupisane u tkiva. Teško je odrediti preciznu klasifikaciju mikroorganizama s obzirom na brojne nesuglasice naučnika i sistematičara, i kod nas i u svetu. Međutim, sa sigurnošću se može tvrditi da u mikrororganizme spadaju bakterije, alge, praživotinje i neke gljive. Neki naučnici u mikroorganizme ubrajaju i viruse, iako je njihova sistematska pripadnost upitna, jer se zbog svoje građe nalaze između živog i neživog.

Bakterije su jednoćelijski organizmi koji vrlo brzo rastu pod uticajem toplote i vlažnosti. Bakterije se dele na gram-pozitivne (npr. *Staphilococcus aureus*), gram-negativne (npr. *Escherichia coli*) i spore različitog tipa. Neke specifične vrste bakterija su patogene i uzročnici raznih infekcija koje mogu imati fatalan ishod.

Bolničke infekcije patogenim mikroorganizmima predstavljaju aktuelan i jedan od najtežih problema u savremenoj medicini zbog svoje učestalosti, produženja hospitalizacije i povećanja troškova lečenja. Prema ispitivanjima vršenim u SAD i

Evropi najfrekvencije zastupljeni mikroorganizmi bili su *Enterobacteriaceae* (34,4 %), *Staphylococcus aureus* (30,1 % od kojih 60 % metilicilin-rezistentna), *Pseudomonas aeruginosa* (28,7 %), koagulaze negativne stafilokoke (19,1 %) i gljivice (17,1 %). Najčešći fatalni ishod pri bolničkim infekcijama i infekcijama van bolnice daje *Staphylococcus aureus* zbog čega je jedan od najčešće ispitivanih i proučavanih patogenih mikroorganizama kada je u pitanju otpornost na biocide i antibiotike [21, 44].

Pseudomonas aeruginosa je gram-negativna patogena bakterija koja se često javlja kod rana i opekotina, ali i u zatvorenim prostorima za masovnu namenu (bolnice, domovi za stara lica, zatvori, itd.). *Staphylococcus epidermidis* je parazitska bakterija, ali u kombinaciji sa *Staphylococcus aureus* dovodi do bolničkih infekcija koje se prenose preko medicinskih instrumenata kao što je na primer, kateter ili hirurški konac. Neki oblici gram-negativne bakterije *E. coli* mogu dovesti do patologija kao što su krvarenja (kada se javlja redak oblik koji se zove entero hemoragična *E. coli*), septički šok, rane koje ne zarastaju i infekcije kože, respiratornog i urogenitalnog sistema. *Klebsiella pneumoniae* može da prouzrokuje pneumoniju i druge infekcije. *Candida albicans* izolovana je u slučajevima ojeda od pelena i različitih infekcija digestivnog i urogenitalnog trakta [21, 44].

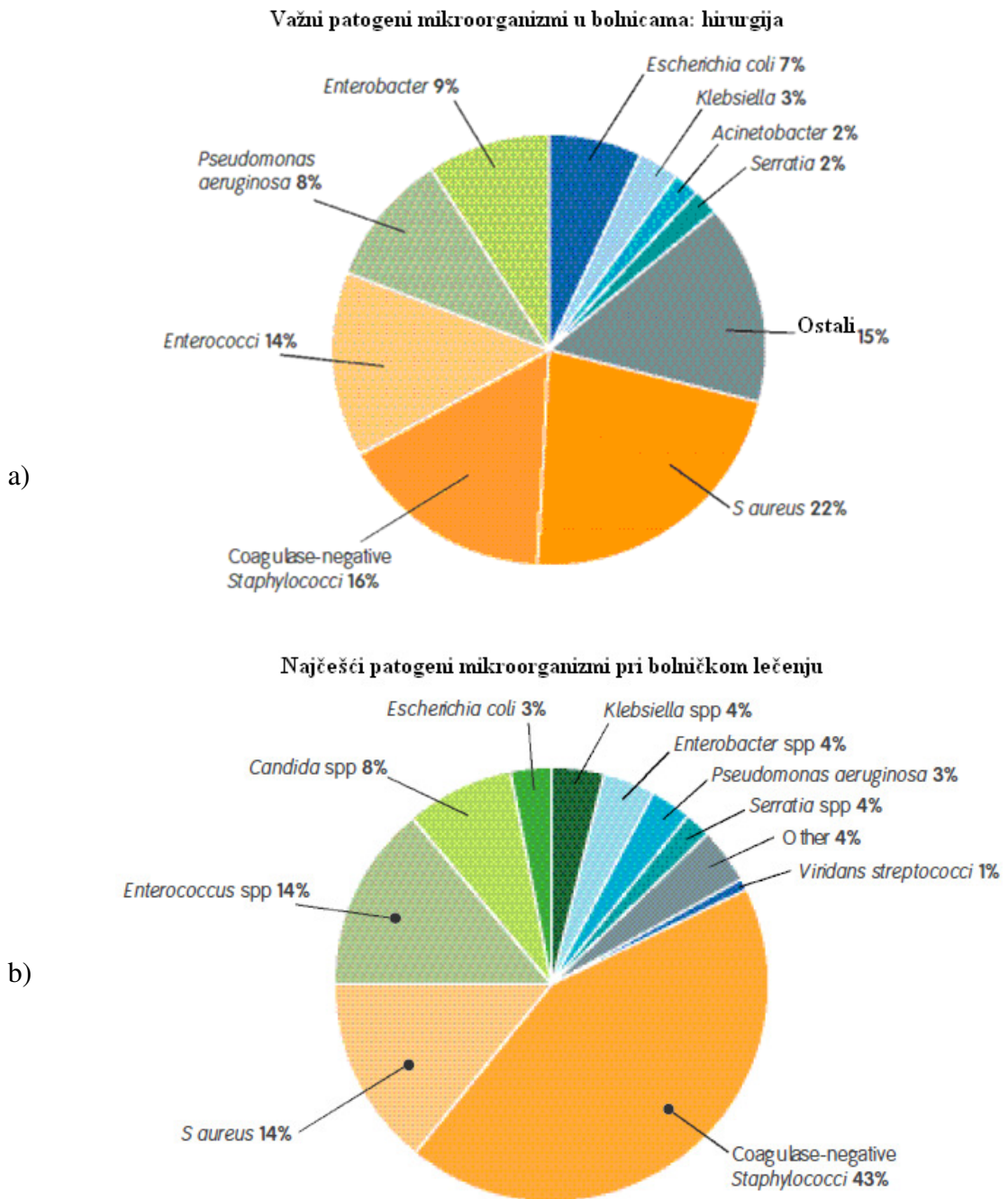
Tabela 3.1. Neke štetne vrste mikroorganizama [44]

Bakterije	Gljivice
Gram pozitivne bakterije	Štetne gljivice sa odeće
<i>Staphylococcus aureus ili pyogens</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Corynebacterium diphtheroids</i>	<i>Trichoderme viride</i>
	<i>Curvularia lunota</i>
	<i>Penicilliumspecies</i>
Gram negativne bakterije	Štetne gljivice sa useva
<i>Escherichia coli</i>	<i>Fusarium species</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
<i>Pseudomonas pyocynans</i>	
<i>Salmonella typhi</i>	<i>Sclerotium rolfsii</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	

Gljivice, plesni ili buđ su kompleksni organizmi sa sporim tempom rasta. Flekaju tkanine i pogoršavaju im svojstva, a aktivne su na pH 6,5. Alge su tipični

mikroorganizmi, zahtevaju neprekidan izvor vode i sunčeve svetlosti za rast i razvoj tamnih mrlja na tkaninama. Alge su aktivne na pH 7,0-8,0 [3]. Neke štetne vrste mikroorganizama date su u Tabeli 3.1 [44].

Na slici 3.1. prikazan je dijagram koji pokazuje zastupljenost važnih patogenih mikroorganizama u hirurgiji (a) i najčešćih patogenih mikroorganizama pri bolničkom lečenju koji su izazivači bolničkih infekcija (b).



Slika 3.1. Zastupljenost različitih mikroorganizama (a) u hirurgiji i (b) pri bolničkom lečenju [58]

Grinje predstavljaju organizme koji se nalaze na kućnom tekstilu kao što su pokrivači, posteljina, jastuci, dušeci i tepisi. Grinje se hrane ćelijama ljudske kože i oslobađaju produkte koji uzrokuju alergijske reakcije i disajna oboljenja.

3.3 ANTIMIKROBNA SREDSTVA

Mnoga antimikrobna sredstva koja se upotrebljavaju u tekstilnoj industriji poznata su u prehrambenom i sektoru kozmetike. Ove supstance u poredjenju sa tekstilnim materijalom imaju manju masu. Ono što moraju obezbediti antimikrobni preparati nije samo permanentna efikasnost već i kompatibilnost sa kožom i sredinom. Danas je u upotrebi široka paleta jedinjenja sa različitim antimikrobnim dejstvom. Izbor antimikrobnog sredstva zavisi od krajnje upotrebe biomedicinskog tekstilnog materijala i patogeni kojima su oni izloženi.

Pri izboru antimikrobnog sredstva i polimera nosača, kada su u pitanju kompozitne formulacije biomedicinskog tekstilnog materijala, moraju se uzeti u obzir i njihova mikrobiološka i fizičko-hemijska svojstva. Izbor antimikrobnog sredstva zavisi od medicinske aplikacije u cilju efikasnog dejstva protiv velikog broja različitih patogenih mikroorganizama uzročnika infekcija ili selektivnog dejstva na određenu vrstu mikroorganizama. Širok spektar dejstva, velika osetljivost i efikasnost, mala toksičnost i biokompatibilnost su preferirana svojstva koja se moraju zadržati i nakon vezivanja antiinfektivnog agenta za polimernu matricu [5, 26, 59-60].

Osim antimikrobnog dejstva koje podrazumeva sistemsku terapiju, odgovarajućom antimikrobnom supstancom, izuzetno važnu ulogu imaju i antimikrobne supstance sa preventivnim dejstvom, koje sprečavaju razmnožavanje bakterija i smanjuju mogućnost da dođe do infekcije, antiseptici. Antiseptici kao sredstva za uklanjanje mikroba najčešće se primenjuju lokalno, za uklanjanje mikroorganizama iz manjih posekotina i ogrebotina, moraju imati sledeća svojstva [58]:

- širok spektar dejstva
- da ne izazivaju rezistentnost
- netoksičnost
- brzo dejstvo
- da ne izazivaju iritaciju i senzibilizaciju

- efikasnost čak i u prisustvu eksudata, gnoja, itd.
- da se bezbolno apliciraju.

Različite antimikrobne supstance pokazuju polivalentnost dejstva i mogu se grupisati na sledeći način [3]:

1. Antimikrobne supstance koje deluju i na ćeliju mikroorganizma, i na metabolizam ili ćelijsko jezgro (genom). Ipak, usled vrlo specifične prirode njihovog uticaja važno je praviti jasnu razliku izmedju antibiotika i drugih aktivnih antimikrobnih supstanci koje imaju širok opseg upotrebe.
2. Oksidaciona sredstva kao što su aldehidi, halogeni i njihova jedinjenja napadaju ćelijsku membranu, prodiru u citoplazmu i utiču na enzime mikroorganizama.
3. Koagulant, primarni alkoholi nepovratno denaturišu proteinsku strukturu. Radikalni oblici kao što su halogeni, izotiazoni i peroksidna jedinjenja izuzetno su reaktivni usled prisustva slobodnih elektrona. Ova jedinjenja praktično reaguju sa svim organskim strukturama naročito oksidujući tiole u amino kiselinu. Čak i niske koncentracije ovih supstanci rizične su za nukleinsku kiselinu i izazivaju mutaciju i dimerizaciju .
4. Jedna od najdugotrajnijih vrsta antimikrobnih proizvoda je difeniletar (bi-fenil), derivat poznat kao eter 2, 4, 4'-trihloro-2'hidroksidifenil eter (Trihlosan) ili 5-hloro-2-(2, 4-dihlorofenoksil) fenol.
5. Kvaterarna amonijačna jedinjenja, amini i glukoprotamini pokazuju polikatjonska, porozna i apsorpciona svojstva. Vlakna i vlaknasti materijali doradjeni ovim supstancama vezuju mikroorganizme za njihove ćelijske membrane i prekidaju lipopolisaharidnu strukturu što dovodi do uništavanja ćelija [3].
6. Metal-kompleksna jedinjenja kadmijuma, srebra, bakra i žive uzrokuju inhibiciju aktivnih enzimskih centara (inhibiciju metabolizma) ćelije.
7. Prirodna polimerna antimikrobna jedinjenja, kao i ekstrakti nekih biljaka veoma su atraktivna antimikrobna sredstva današnjice (ulje jele, ruzmarina, kantariona, origana, itd.).

3.3.1 Gentamicinsulfat

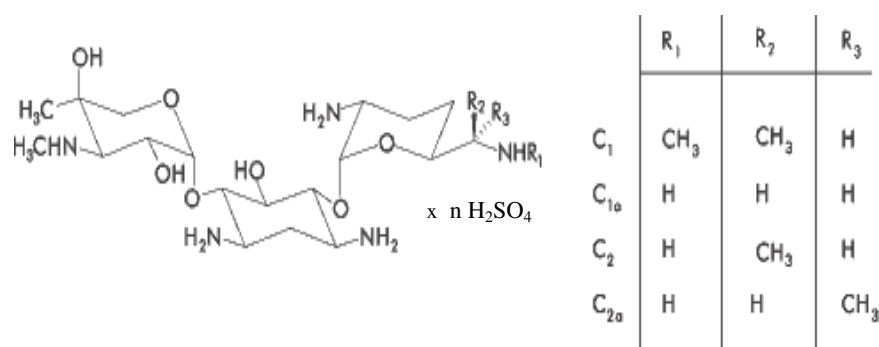
Upotreba antibiotika se ne preporučuje rutinski, bilo da su u pitanju topikalni ili sistemski. Antibiotici mogu izazvati hipersenzibilizaciju, dodatnu infekciju i rezistentnost, što predstavlja ozbiljan problem. Među mnogim antimikrobnim tekstilnim materijalima za razne namene, posebno mesto zauzimaju antimikrobni tekstilni materijali za tretiranje i lečenje rana, čije pojačano dejstvo može da se postigne korišćenjem specifičnih antibiotika ili njihovom kombinacijom [58-66]

Gentamicinsulfat predstavlja antibiotik širokog spektra dejstva, iz grupe aminoglikozida, sa baktericidnim dejstvom koji se koristi za lečenje ozbiljnih infekcija, kao sistemski antibiotik, i u obliku preparata za lokalnu primenu, kao topikalni antibiotik u terapiji površinskih infekcija [61]. Deluje tako što ireverzibilno inhibira sintezu proteina mikroorganizama, a efikasan je za mnoge gram-negativne mikroorganizme uključujući *Pseudomonas aeruginosa* kao i gram-pozitivne mikroorganizme soja stafilokoke. Poslednjih decenija postoji ogromno interesovanje za sistemima sa kontrolisanim otpuštanjem aminoglikozidnih antibiotika kakav je gentamicinsulfat u kombinaciji sa različitim polimernim matricama [28-29, 42, 48-49, 62-72,]. Intenzivna terapija gentamicinom neophodna je u lečenju bakterijskog keratitisa, sepse kod novorođene dece, kornealnih infekcija, osteomilitisa i drugih postoperativnih procedura [66]. Ovakvi sistemi lek-polimer mogu biti alternativa i kod dugih hroničnih bolesti, u mnogim slučajevima bezuspešno lečenih sistemskim tretmanima kada su u pitanju bolesti kostiju (osteomilitis, tumori i osteoporoza) [72]. Generalno se smatra da je lokalizovano otpuštanje antibiotika sa površine pomoćnog sredstva povoljnije za pacijente, naročito one koji imaju nisku toleranciju na oralno unošenje antibiotika, što je uticalo na izbor ovog antibiotika za naša istraživanja [7, 61-62].

Mnogi autori bavili su se proučavanjem topikalne aplikacije gentamicinsulfata pri kardiohirurškim intervencijama [73-74]. Postojeće studije pokazuju da topikalno korišćenje gentamicinsulfata redukuje stepen infekcija i preporučuje se u standardnoj profilaksi. Gentamicinsulfat primenjuje se topikalno u prevenciji od infekcije, pri primarnoj i sekundarnoj infekciji kod manjih posekotina, rana, opekotina i ogrebotina na koži, u tretiranju inficirane kože oko ciste ili drugih abscesa u slučajevima kada postoji drenaža i dozvoljen je kontakt leka sa inficiranom kožom, inficiranih uboda i drugih kožnih ulcera, inficiranih površinskih opekotina, inficiranih ujeda od insekata,

inficiranih posekotina i ogrebotina i kod rana pri manjim hirurškim intervencijama [73]. Primenuju se različite doze u zavisnosti od toga da li se aplicira topikalno ili sistemski, 0.1 % u obliku kreme; 10 mg/mL, 40 mg/mL kao injekcija; 3 mg/g kao oftalmološka krema; 3 mg/mL kao oftalmološki rastvor [61, 73].

Gentamicin se dobija iz kulture *Micromonospora purpurea*, predstavlja mešavinu sulfatnih soli, pri čemu sve komponente imaju istu antimikrobnu aktivnost. Gentamicinsulfat je beli prah, rastvorljiv u vodi, ali nerastvoran u alkoholu, sledeće strukturne formule (slika 3.2.) [61]:



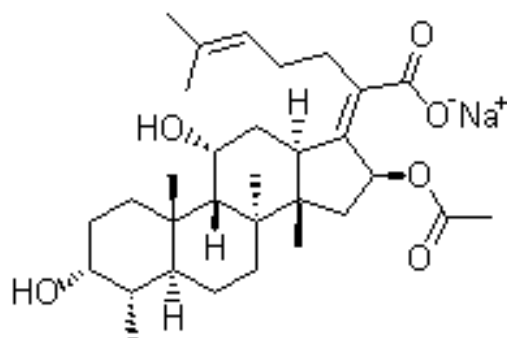
Gentamicin C ₁	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇ , mol. masa 477.61
Gentamicin C ₂	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇ , mol. masa 463.58
Gentamicin C _{1a}	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇ , mol. masa 449.55
Gentamicin C _{2a}	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇ , mol. masa 463.58

Slika 3.2. Strukturna formula gentamicinsulfata

3.3.2. Natrijumfusidat

Natrijumfusidat je so fusidinske kiseline, steroidni antibiotik izolovan iz kulture *Fusidium coccineum*. Strukturna formula natrijumfusidata je prikazana na slici 3.3. Najčešće se proizvodi u vidu belog praha, nerastvoran u vodi i lako rastvoran u alkoholu [75-77].

Naročito je efikasan za tretiranje površinskih infekcija na koži, izazvanih bakterijom *Staphilococcus aureus*. Pokazuje visok stepen antimikrobne aktivnosti protiv Gram-pozitivnih bakterija. Sa aspekta selektivnog dejstva i aktivnosti koju pokazuje i prema Meticilin-rezistentnoj *S. Aureus*, deo istraživanja ovog rada odnosi se na antimikrobno dejstvo ovog antibiotika, njegovu efikasnost i biokompatibilnost.



Molekulska formula $C_{31}H_{47}NaO_6$
Molekulska masa 538.70

Slika 3.3. Strukturna formula natrijumfusidata

Mehanizam antimikrobnog dejstva zasniva se na inhibiciji sinteze proteina kod bakterija. Topikalna primena natrijumfusidata vrši se kod kožnih lezija i opekotina inficiranih bakterijama soja staphylococc. Prema novijim istraživanjima u Australiji, ne preporučuje se preduga upotreba ovog antibiotika zbog pojave rezistencije [77].

3.3.3 Trihlosan

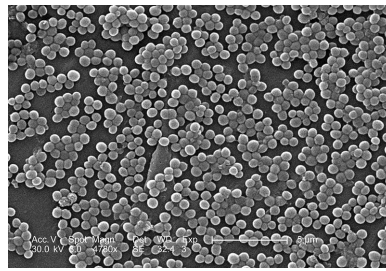
Trihlosan je proizvod koji se više od 25 godina primenjuje u bolnicama i za zaštitu personala kao antimikrobni sapun, pasta za zube i dezodorans. Ovo sredstvo inhibira rast mikroorganizama na taj način što elektrohemijskim dejstvom, prodire i uništava njihov ćelijski zid. Kada prodre u ćelijski zid trihlosan remeti metabolizam i onesposobljava funkcije drugih ćelija, tako što sprečava funkcionisanje i razmnožavanje mikroorganizama. Kada je vezan za polimer migrira ka površini gde je vezan. Pored toga, nerastvoran je u vodi, ne smeta mu kvašenje i neprekidno inhibira rast bakterija na kontaktnoj površini praveći barijeru [3, 78].

3.3.4 Joni srebra

Upotreba srebra za lečenje ulcera datira još iz 18. veka. Srebro, u obliku 0.5% rastvora $AgNO_3$ u kombinaciji sa antibioticima, počinje da se koristi za lečenje opekotina šezdesetih godina prošlog veka [7, 79].

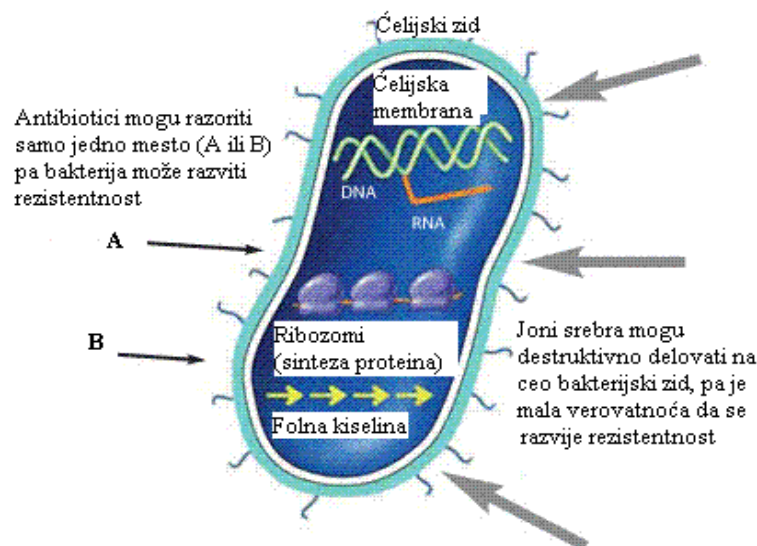
Srebro je antimikrobno sredstvo širokog spektra dejstva. Efikasan je prema velikom broju bakterija: *Escherichia coli*, *Legionella*, *Pseudomonas*,

Salmonella, *Listeria*, *Campylobacter*, *Aspergillus niger*, čak i met icilin-rezistentne *Staphylococcus aureus* MRSA prikazane na slici 3.4 [80]:

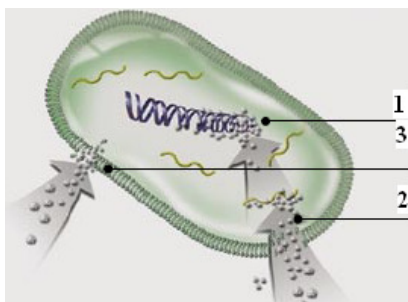


Slika 3.4. MRSA [81]

Srebro ima daleko manju sklonost da indukuje rezistentnost bakterija od klasičnih antibiotika. Za razliku od antibiotika koji razaraju ciljano jedno mesto na ćelijskom zidu (bakterija može postati rezistentna) joni srebra napadaju ceo ćelijski zid, slika 3.5 [82]. Kada joni srebra stupe u kontakt sa bakterijskim zidom, oštete ga i posredno utiču na sintezu DNA, srebro takođe denaturiše proteine i enzime i inhibira sintezu proteina, efikasno ubija bakterije, slika 3.6. a, [83-84]. Drugi mogući mehanizam je formiranje aktivnog kiseonika pri čemu joni metala postaju katalizatori za formiranje slobodnih radikala, a slobodni radikali razaraju molekularnu strukturu bakterija, slika 3.6. b. Srebro se može koristiti u jonizovanom i elementarnom obliku, kao srebrozeolit i kao nanočestice [86-87].

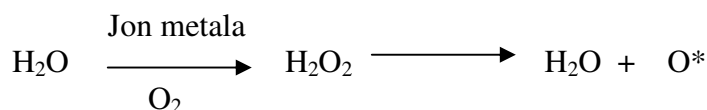


Slika 3.5. Mehanizam antimikrobnog dejstva jona srebra [82, 83]



1. joni srebra utiču na DNK, sprečavajući deobu ćelije
2. joni srebra utiču na enzime i proteine važne za proces disanja mikroorganizama i transport supstanci kroz ćelijsku membranu
3. joni srebra se vezuju za ćelijsku membranu i menjaju joj funkciju

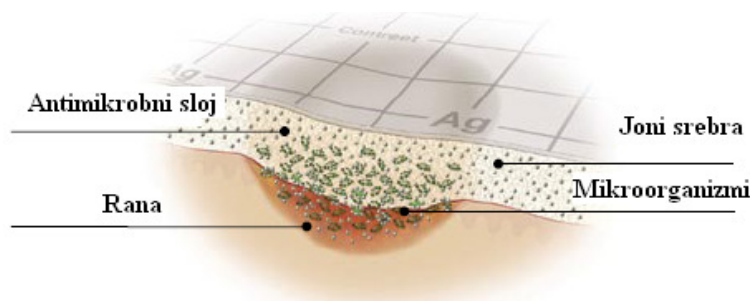
a) razaraju ćelijski zid



b) stvaraju sa kiseonikom slobodne radikale

Slika 3.6. Načini delovanja jona srebra na mikroorganizme [84, 85]

Antimikrobni agenti koji sadrže jone srebra, kao što su srebronitrat i srebrosulfodiazin, često se u kliničkoj praksi koriste za lečenje opekotina [86-93]. Potencijalna prednost tekstilnih materijala koji sadrže srebro je sposobnost da kontinualno otpuštaju jone srebra u ranu što su duže u međusobnom kontaktu, slika 3.7. [85]. Osim toga ovi materijali zanimljivi su i u pogledu temperaturne stabilnosti i niske isparljivosti [87]. Fenomen kontinuiranog i postepenog otpuštanja srebra klinički je izuzetno važan pa su aktivne supstance sa funkcijom konstantnog i prolongiranog otpuštanja srebra klinički efikasnije kako u prevenciji, tako i u lečenju infekcija [7, 86-93].

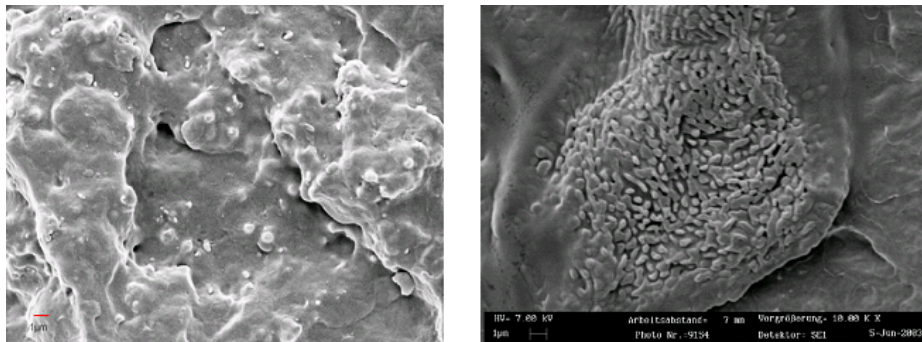


Slika 3.7. Šema antimikrobnog dejstva tekstilnog materijala [83]

Srebronitrat može imati iritirajući efekat, ali kada se koristi povremeno smanjuje hipergranulaciju na malim površinama rane ($r < 1.5$ cm). Osim toga izaziva

crno obojenje kada pređe u srebrosulfid. Dugotrajno unošenje srebra u vidu malih čestica daje koži sivo ili sivo-plavo obojenje (argirija) koje predstavlja veliki kozmetički problem. To su ograničenja koja treba uzeti u obzir pri korišćenju soli ili koloidnih rastvora srebra kako u pogledu koncentracije, tako i u pogledu vremena dejstva [87-88]. Kliničke komplikacije kod pacijenata javljaju se tek pri dužoj aplikaciji. Na primer, hipersenzibilna reakcija na srebrosulfadiazinhlorheksadin nanešen na centralni venski kateter nakon nekoliko godina primene desila se u Japanu [87]. Treba naglasiti i činjenicu da je upotreba srebronitrata i srebrosulfadiazin izuzetno efikasna u lečenju opekotina, ali se pokazala neefikasnom u prevenciji i tretiranju sepse [89]. Osim toga poliamidne tkanine obrađene srebronitratom i srebrosulfadiazinom pokazale su kontinuirano i kontrolisano otpuštanje jona srebra, što ih čini klinički atraktivnim, pri čemu je prolongirana efikasnost srebra iz srebrodiazina efikasnija od brzog otpuštanja kod srebronitrata kao aktivne supstance [89].

Literaturni podaci *in vitro* istraživanja pokazuju širok spektar dejstva svih formulacija sa impregniranim jonima srebra [86-93], a *in vivo* istraživanja [89] na životinjama nisu ispoljila alergijske reakcije. Na slici 3.8. prikazanje izgled fino dispergovanog srebra i srebra u obliku aglomerata na PA/srebro kompozitnom materijalu.



Slika 3.8. SEM prikaz fine disperzije a) i aglomerata b) čestica srebra u PA matrici [92]

Najnoviji literaturni podaci [94, 95] pokazuju da prisustvo jona srebra povećava stepen epitelizacije preko 28 % i izaziva efikasnu regeneraciju kože sa istovremenim antimikrobnim dejstvom. Aktivacija jona srebra postiže se u vlažnoj sredini što odgovara uslovima lečenja oštećene kože (kod opekotina) uz prisustvo telesnih fluida. Limitirajući faktor upotrebe srebra kao antimikrobnog agensa može biti odsustvo vlažne sredine kod odevnih predmeta koji nisu u kontaktu sa kožom, ali ne i kada je u pitanju intimno rublje i čarape [94]. Ono što, takođe, treba uzeti u obzir je i ograničena

toksičnost srebra na ćelije sisara [95]. Međutim, vlakna hitozana obrađena srebrom pokazala su izuzetnu efikasnost kroz smanjenje broja bakterija za 98,63 % kod *Candida Albicans*, 98,60 % *Staphilococcus aureus* i 100 % *Pseudomonas pyocyanea*, dok je redukcija broja kod *Candida Albicans* hitozanskim vlaknima 78,62 % [95]. Takođe, u novije vreme, sve je zastupljenija i upotreba homogeno dispergovanih čestica srebra u kombinaciji sa kolagenskim vlaknima za dobijanje veštačke kože [96].

Jedinjenja srebra i bakra su odavno vrlo poznata kao antimikrobna sredstva, a koriste se čak i za pripremu antimikrobne vode za piće [97].

3.3.5. Joni bakra

Antimikrobna svojstva jona bakra, širokog spektra dejstva, protiv bakterija, virusa, gljivica i grinja, predstavljaju trajnu tehnološku platformu za impregnaciju vlakana, tkanina, pletenina i netkanih tekstilnih materijala. U poslednje vreme zastupljena je proizvodnja antiviralnih rukavica i maski, kao i filtera koji deaktiviraju HIV-1 i druge viruse, uništavaju antibiotik rezistentne bakterije kao što su MRSA i VRA (Vancomycin-resistant *Enterococcus*), antifungicidne čarape, duške koji sprečavaju razmnožavanje grinja i gaze koje regenerišu oštećeno tkivo i umanjuju bol. Nasuprot niske humane senzitivnosti na bakar, mikroorganizmi su ekstremno osetljivi na njegovu toksičnost što je naročito značajno kod virusnih infekcija. Bakarsulfat je veoma zastupljen kod stanovništva Afrike i Azije za lečenje kožnih bolesti i ublažavanje bola, a Japanci su još za vreme II Svetskog rata koristili vodu sa jonima bakra u prevenciji dizenterije [97].

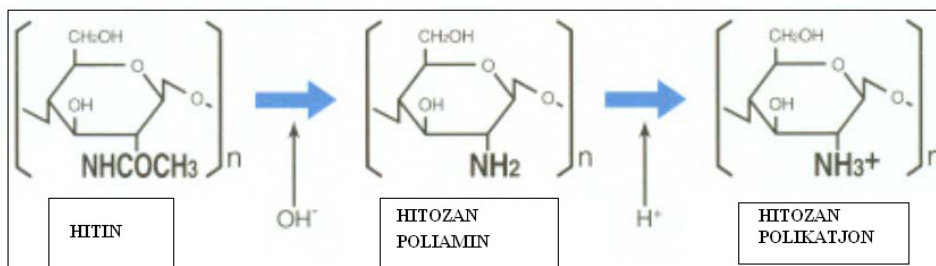
Prema najnovijim istraživanjima u Americi, celulozna, poliestarska, polipropilenska i poliamidna vlakna obrađena bakaroksidom različite koncentracije pokazala su izuzetnu antibakterijsku, antiviralnu, i antifungicidnu efikasnost (redukcija inficiranosti i do 99,9 %) širokog spektra dejstva za kratko vreme (1-24 h u zavisnosti od vrste mikroorganizma). Ispitivanja vršena na životinjama nisu ispoljila senzibilizaciju pod uticajem tekstilnih materijala koji sadrže bakar. Osim toga, *in vivo* eksperiment na pacijentu starom 71 godina, dijabetičaru, lečenom od hroničnog ulcera stopala 9 meseci konvencionalnom medicinskom procedurom, i nije zatvorena rana, zalečena i zarasla rana za 10 nedelja tretmana gazom koja sadrži bakar. Svi navedeni rezultati ovog ispitivanja potvrđuju mogućnost najrazličitije primene antimikrobnih

tekstilnih materijala koji sadrže jone bakra kod bolničkih infekcija, kako pacijenata tako i osoblja [97].

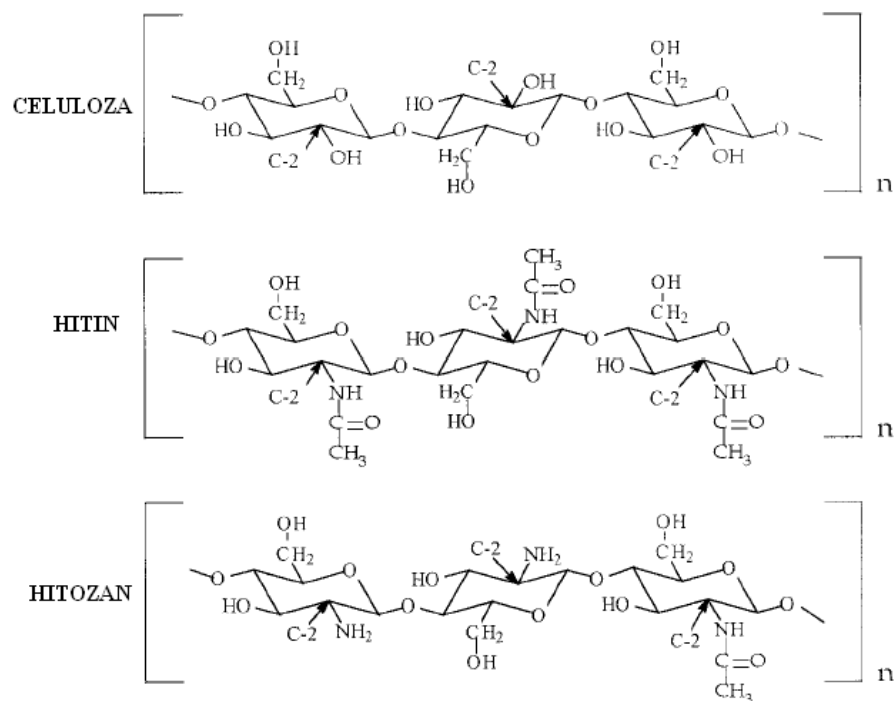
3.3.6. Hitozan

Hitozan je efektno, prirodno, antimikrobno sredstvo derivat hitina koji je glavna komponenta u krljuštima školjki. Šema dobijanja hitozana iz hitina, i rastvaranje hitozana prikazan je na slici 3.9. Hitin je po hemijskom sastavu identičan sa celulozom, osim što je sekundarna hidroksilna grupa na alfa ugljenikovom atomu celuloze zamenjena acetoamidnom grupom (Slika 3.9. i 3.10) [98]. Hitozan se može koristiti naslojavanjem na konvencionalna vlakna u formi hidrogela i u vidu veštačkih vlakana od hitozana. Hidrogelovi se u proteklih 40 godina veoma koriste u biomedicini i farmaciji [25, 30, 32]. Modifikovanje hidrofobne površine u hidrofилnu često se vrši uključivanjem hidrogel tehnologije, tj. procesa koji primenjuju biokompatibilne, vodoapsorbujuće polimerne hidrogelove na tekstilne i druge materijale za medicinsku namenu [3-5, 7, 19-23, 25, 28-30, 59].

Hidrogelovi su vrsta polimera koji mogu da apsorbiju vodu nekoliko puta više od njihove mase bez rastvaranja [32, 59]. Oni se mogu koristiti kao kerijeri bioaktivnih agenasa ili kao bioadhezivni sistemi sa željenim biološkim svojstvima. Nakon apsorpcije vode poboljšavaju opip površine i u kontaktu sa živim tkivom povećavaju biokompatibilnost i hidrofилnost. Polimerna matrica mora biti kompatibilna sa antimikrobnim agensom koji se primenjuje i ne sme stupiti u hemijsku reakciju koja smanjuje ili blokira njegovo antimikrobno dejstvo [19, 32, 59].

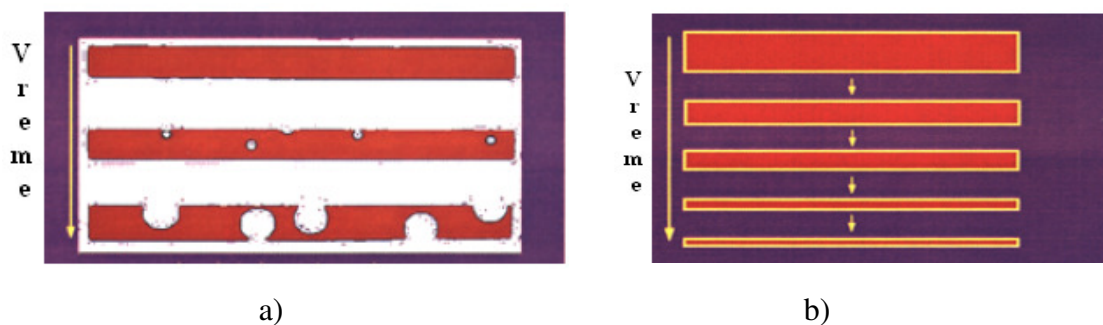


Slika 3.9. Dobijanje hitozana iz hitina i rastvaranje hitozana [98]



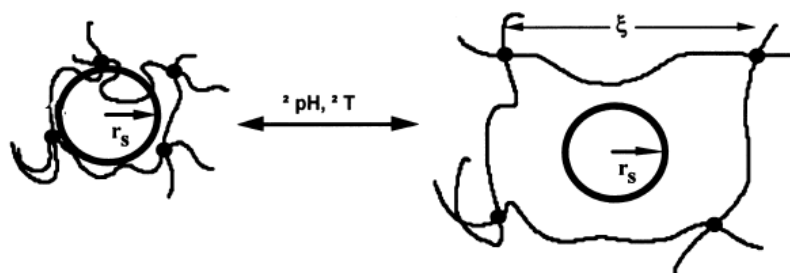
Slika 3.10. Komparacija molekulske strukture celuloze, hitina i hitozana (β -1,4-poli-D-glukozamin)

Bubrenje hidrogelova je različito u zavisnosti od spoljašnje sredine ili fiziološkog odgovora. Drastično različit stepen bubrenja javlja se sa promenom spoljašnje pH, temperature, jačine jonske veze, prirode agenta koji izaziva bubrenje, i elektromagnetnog zračenja. Hidrogelovi koji pokazuju pH zavisno ponašanje pri bubrenju sadrže vezane kisele ili bazne grupe. Kada su u pitanju sintetizovani degradabilni polimeri za otpuštanje lekova većina pokazuje razgradnju po masi (Slika 3.11. a) pri čemu polimerna matrica postaje izuzetno porozna sa vremenom. Usled toga, ako je lek ravnomerno raspoređen unutar matrice polimera postoji potencijalna mogućnost njegovog naglog otpuštanja iz razorene matrice. Sa inženjerske tačke gledišta, povoljnija je površinska degradacija polimera sa vremenom (Slika 3.11.b) [59].



Slika 3.11. a) degradacija polimera po masi; b) površinska degradacija polimera; [59]

Difuzija leka može biti otežana ili olakšana u zavisnosti od radijusa (r_s) molekula leka i uzimajući u obzir veličinu otvora mreže (ξ) polimer nosač gela što je šematski prikazano na slici 3.12. Hidrogel se može širiti ili skupljati u zavisnosti od pH i temperature.



Slika 3.12. Difuzija leka u zavisnosti od radijusa (r_s) molekula leka veličine otvora mreže (ξ) polimer nosač gela [59]

Proučavanje bioaktivnog sloja pri njegovom odabiru, i njegov oblik (film, mast, gel) zahteva izbor polimera koji ima pogodnu molekulsku i nadmolekulsku strukturu tako da svojim optimalnim svojstvima stimuliše procese regeneracije epiderma i lečenja rana.

Svi navedeni literaturni podaci [28-30, 98-112] naglašavaju da se hitozan, kao prirodni polimer nosač antimikrobne aktivne supstance, karakteriše odličnim biostimulativnim svojstvima čime olakšava obnavljanje i vaskularizaciju oštećenog tkiva. Osim toga, jedinstvena kombinacija svojstava kao što su biodegradabilnost, biokompatibilnost, netoksičnost, nealergijska dejstva, katjonska priroda, i antimikrobna aktivnost determinišu izbor ovog polimera za primenu u medicini i veterini [28-29, 98-110]. Hitozan je biološki aktivan zahvaljujući osetljivosti na degradaciju enzima u prisustvu lizozima, enzima koji egzistira u fluidima organizma. Jedan od važnih aspekata primene hitozana i njegovih derivata u medicini i veterini jeste za lečenje različitih vrsta rana i dermatoza pri čemu je efekat lečenja i regeneracije tkiva bolji u

kombinaciji sa antiinflamatornim, antibakterijskim i analgetskim dejstvom, npr. neomicina, tetraciklina, gentamicina, lidokaina, vitamina C, itd.

Fizičko-hemijska svojstva hitozana, uključujući degradabilnost, zavise od njegove molekulske mase. Na tržištu su dostupni hitozani molekulske mase koja može biti manja od 100.000 D do velikih molekulskih masa od 800.000 D i više. Veću sklonost ka biodegradaciji imaju hitozani niže molekulske mase [30].

Obzirom na strukturu, mogućnost hemijskog modifikovanja i sposobnost bubrenja, u poslednje dve decenije hitozan se često koristi kao bezbedan polimer nosač leka [28-30, 99-101, 105]. Hitozan, koji je polikatjon u kiseljoj sredini, zahvaljujući hidrofilnim svojstvima vezuje molekule vode i na taj način formira gel koji je izuzetno pogodan za formiranje sistema sa kontrolisanim otpuštanja aktivne supstance [30]. Nerastvoran je u vodi i rastvara se u kiseljoj sredini pri pH vrednosti manjoj od 6. Rastvorljiv je u organskim kiselinama kao što su sirćetna i mlečna kiselina, a u hlorovodoničnoj kiselini od neorganskih. Rastvor hitozana formira polijonske komplekse sa anjonskim hidrokolidima i obrazuje gel. U oblasti nižih pH vrednosti amino grupe hitozana su protonovane i nalaze se u $-\text{NH}_3^+$ obliku. Usled elektrostatičkog odbijanja istoimenog naelektrisanja dolazi do porasta ravnotežnog stepena bubrenja jer se povećava prostor između polimernih lanaca gde difunduju molekuli tečnosti. Sa porastom pH, broj jonizovanih $-\text{NH}_3^+$ grupa se smanjuje, a samim tim se smanjuje i hidrofilnost mreže, pa stepen bubrenja opada [106].

Hitozan se u medicini i veterini koristi za: bandaže, kontrolu holesterola u krvi, kontrolisano otpuštanje lekova, lečenje opekotina, za kontaktna sočiva itd. Primena ovog polimera u medicini ima izuzetne prednosti zbog obnovljivih prirodnih resursa, bogate rasprostranjenosti na zemlji, biokompatibilnosti, biodegradabilnosti, lake primenljivosti, netoksičnosti, mogućnosti helatnog vezivanja teških metala, primenljivosti unutar trodimenzionalne strukture tkanih, pletenih i netkanih materijala, biofunktionalnosti uključujući i antitrombogena, hemostatička, imunološka, antitumorna dejstva, hipolipidnu aktivnost, ubrzano lečenje rana, potpomaganje rasta *Lactobacillus. bifidus*, antimikrobno dejstvo, izaziva dejstvo fitoaleksina (toksična antimikrobna biljna jedinjenja efikasna protiv patogena), kompatibilnost sa krvlju, itd [100-101, 109-111]. Istraživanja u radovima [28-29, 109-112] ukazuju i na odsustvo citotoksičnosti kao značajnog svojstva hitozana koji se koristi za inženjering tkiva i u biomaterijalima uopšte. Odlična svojstva nove generacije nano hitozanskih vlakana čiji je dijametar oko 30 nm čine ih pogodnim za najrazličitije kliničke namene [112].

3.3.7 Etarska ulja

Prirodni biljni proizvodi se mogu koristiti za antimikrobnu doradu i postoji ogroman izvor medicinskog bilja sa efikasnim antimikrobnim dejstvom.

Etarska ulja nekih biljaka i njihove komponente imaju širok spektar antimikrobnog dejstva prema gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama i gljivicama, pa se mogu koristiti u slučajevima sve češće i izraženije pojave rezistencije bakterija na antibiotike. Ove supstance se najčešće koriste u vidu pomoćnih lekovitih sredstava, jer je pri terapiji antibioticima neophodno obratiti posebnu pažnju na pojave kao što su: rezistentnost bakterija, alergijske reakcije pacijenta, nuspojave i senzitivnost organizma. Mogu se koristiti oralno i topikalno. Sve više se ispituje mogućnost primene etarskih ulja u savremenom lečenju kao zamena standardnim lekovima [28-29, 55-56, 113].

Etarska ulja su više ili manje isparljive tečnosti koje se dobijaju iz aromatičnih biljaka različitim postupcima. Odlikuju se intenzivnim i karakterističnim mirisom zbog čega se upotrebljavaju kao gotove mirisne komponente ili kao sirovine za proizvodnju drugih mirisnih supstanci. U pogledu hemijskog sastava, etarska ulja su vrlo složene smeše različitih jedinjenja. Glavni sastojci su terpeni i seskviterpeni: α -pinen, β -pinen, limonen.

Od drugih jedinjenja značajne su organske kiseline: sirćetna, benzoeva, fenilsirćetna; zatim alkoholi: benzilalkohol, borneol, geraniol, terpineol; ketoni: kamfor, tujon; estri: bornil-acetat, metil-salicilat; fenoli; aldehidi; laktoni. Neka etarska ulja sadrže i jedinjenja sa azotom i sumporom, lipidne materije i šećere. Jedna vrsta gradivnog jedinjenja može biti zastupljena u većim količinama tako da svojstva i farmako-dinamičko dejstvo etarskog ulja zavise od tog sastojka. Aktivnost pojedinačnih komponenti ulja teško je ispitati pa se definiše ukupna farmakološka aktivnost ulja.

Tačan mehanizam dejstva etarskih ulja nije poznat. Da bi neko etarsko ulje posedovalo antimikrobnu aktivnost potrebno je da u njegovom sastavu dominiraju jedinjenja koja imaju snažno antimikrobno dejstvo. Mnogi naučnici su se bavili ispitivanjem antimikrobnog dejstva etarskih ulja raznih biljaka među kojima su autohtono etarsko ulje sibirске jele (*Abies sibirica*), autohtono etarsko ulje ruzmarina (*Rosmarinus officinalis*) i autohtono etarsko ulje kantariona [28-29, 55-56, 113].

Etarsko ulje sibirске jele ima široku primenu. Koristi se kao osveživač prostorija, za lečenje raznih upalnih procesa na koži i infekcija disajnih puteva, u

kozmetici kao mirisna komponenta, u industriji alkoholnih pića i dr. Etarska ulja jele, ruzmarina i kantariona u medicini se koriste za lečenje upalnih procesa na koži kontrolišući rast bakterija.

U eksperimentalnom delu ovog rada je, takođe, ispitivano antimikrobno dejstvo navedenih etarskih ulja inkorporiranih u hitozan hidrogel polimernu matricu (koja ima dodatno antimikrobno dejstvo) u kombinaciji sa odgovarajućom tekstilnom podlogom (netkani tekstilni materijal od mešavine polipropilenskih i viskoznih vlakana, poliamidna pletenina, poliestarska tkanina).

Antimikrobni tekstilni materijali postaju neophodni u mnogim oblastima kao što su bolnice i slične institucije za prevenciju širenja zaraze. Direktno dejstvo biocida u polimernom materijalu može ispoljiti i negativne strane. Limitirajući faktori antimikrobnih sredstava predstavljeni su u tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Antimikrobni agensi i njihova ograničenja [44]

Jedinjenje	Funkcija	Limitirajući faktori
Halogeni (Cl ₂ , Br ₂ , J ₂)	oksidacija	Toksičnost i iritacija kože
H ₂ O ₂	oksidacija	Toksičnost i iritacija kože
Formaldehidi	alkilovanje	Kancerogenost i iritacija kože
Alkoholi	dehidratacija	Visoka koncentracija, mala efikasnost na spore
Kvateralne amonijumove soli	permeabilnost	Mala efikasnost i iritacija kože
Fenoli	permeabilnost	Mala efikasnost i apsorpcija na koži
Teški metali (Ag)	surfidril veza	Nisu efikasni na spore i zagađenje vode
Antibiotici	reproduktivnost i inhibicija enzima	Stvaranje rezistentnosti

Dugotrajnost antimikrobne funkcije, koja je neophodna obzirom na uslove čestog pranja i održavanja, postiže se postupkom inkorporacije dovoljne količine biocidnog sredstva na tekstilni materijal i njegovim sporim otpuštanjem sa površine. Antimikrobna svojstva na kraju nestaju zato što je trajanje ograničeno.

3.4. ANTIMIKROBNA OBRADA VLAKNASTIH TEKSTILNIH MATERIJALA I NJIHOVA ANTIMIKROBNA AKTIVNOST

Antimikrobna obrada vlaknastih materijala mora da zadovolji sledeće zahteve [26, 3]:

- otpornost na pranje, hemijsko čišćenje i peglanje;
- selektivnu aktivnost na neželjene mikroorganizme;
- da ne proizvodi štetne uticaje na radnike, korisnike i životnu sredinu;
- da se može primeniti na propisanoj opremi;
- da je kompatibilna sa hemijskim procesima;
- laka za aplikaciju;
- ne pogoršava kvalitet tekstilnih materijala;
- otporna na telesne fluide;
- otporna na dezinfekciju/sterilizaciju.

Različite metode antimikrobne dorade koje poboljšavaju postojanost antimikrobnog dejstva uključuju:

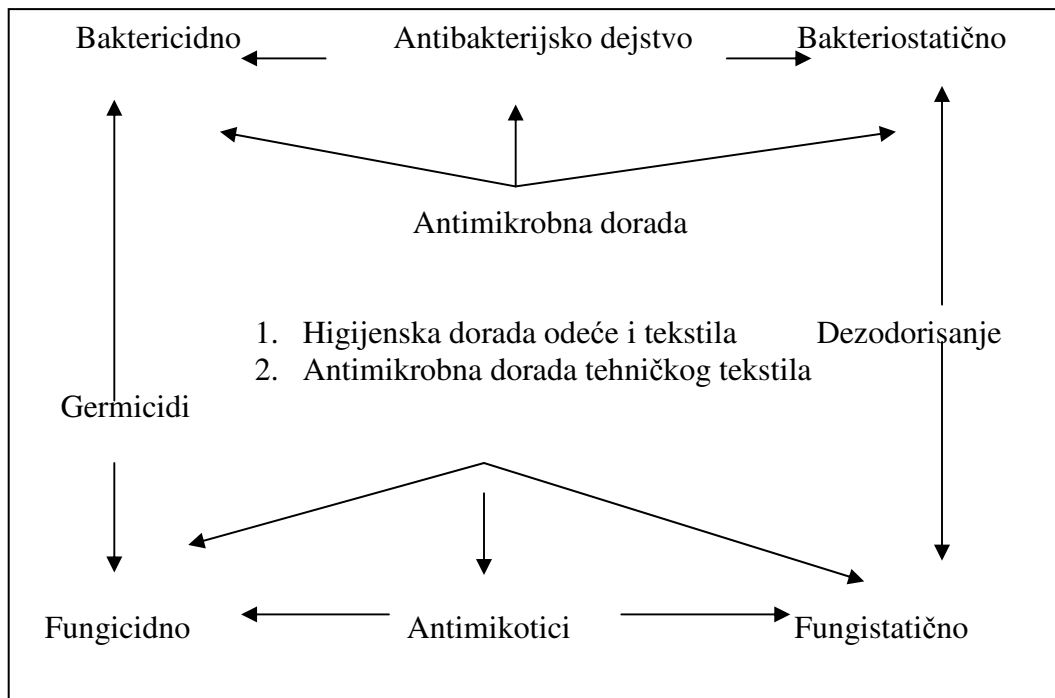
- nerastvorne aktivne supstance u/na vlaknu;
- tretiranje vlakana smolom ili poprečno vezane agense;
- mikroinkapsulaciju antimikrobnih sredstava sa vlaknastom matricom;
- naslojavanje površine vlakana;
- hemijsko modifikovanje vlakana preko kovalentne veze i
- kalemljenjem polimera, homopolimera i/ili kopolimerizacijom na vlaknima.

Antimikrobna sredstva mogu se naneti na tekstilne supstrate ekstruzijom, pad-dry sistemom, naslojavanjem, u vidu spreja i pene. Takođe, supstance se direktno mogu naneti na vlakna u toku pređenja. Ako komercijalna sredstva to zahtevaju mogu biti primenjena na liniji za bojenje i u toku procesa dorade.

Odgovarajuća postojanost antimikrobne obrade može se postići na sledeći način [26, 28-29, 3]:

- insolubilizacijom aktivne supstance u/ili na vlaknu
- tretiranjem vlakana smolom, kondenzatima ili umreženim agensima
- mikroinkapsulacijom antimikrobnog agensa na vlaknastu matricu
- nanošenjem aktivne supstance na površinu vlakna
- hemijskom modifikacijom vlakna preko kovalentne veze
- i upotrebom kalemljenih polimera, homopolimera i/ili kopolimerizacijom na vlaknu.

Različite vrste antimikrobne aktivnosti šematski su date na dijagramu, slika 3.13.



Slika 3.13. Različite vrste antimikrobne aktivnosti [3]

Prema obimu i širini delovanja na mikroorganizme antimikrobna sredstva mogu imati širok spektar dejstva i selektivno dejstvo.

Antimikrobna sredstva mogu delovati na jednu ili više funkcija mikroba i u zavisnosti od koncentracije imati mikrobistatično ili mikrobicidno dejstvo. Celularni ciljevi antimikrobnog dejstva (primarno kod bakterija i gljivica) obuhvataju ćelijski zid, spoljnu membranu, unutrašnju ili citoplazmatičnu membranu, ometanje sinteze proteina, vezivanje nukleinskih kiselina, oksidaciju -SH grupe, reakciju sa amino grupama,

podsticanje protoka intracelularnih elemenata sa malom molekulskom masom (soli kalijuma) i prekid prenosa elektrona i protona [3, 21, 54-58].

Mnogi biocidi i sredstva za sterilizaciju (etilenoksid i glutaraldehid) imaju više od jednog ciljanog mesta i efekti mogu zavistiti od koncentracije. Poznato je da različiti mikroorganizmi različito reaguju na antimikrobna sredstva što se izražava kroz minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIC).

Otpornost (rezistentnost) bakterija na biocide i antibiotike može se objasniti preko dva modela [21, 54-58]. Prvi model sledi iz prirodnih karakteristika određenih mikroorganizama (sposobnost obrazovanja spora koje se teže uklanjaju) ili građa samog ćelijskog zida. Drugi model odnosi se na sposobnost bakterija da formiraju biofilmove kao fizičku barijeru.

Antimikrobni supstrati funkcionišu na različite načine. Pri konvencionalnoj doradi močenjem, difuzijom se uništava mikrobna vrsta. Ovaj tip dorade pokazuje slabu postojanost i može izazvati zdravstvene probleme. Bio-statična dorada pokazuje dobru postojanost i ne izaziva zdravstvene probleme.

Stepen difuzije direktno utiče na efekat antimikrobne dorade. Na primer, jonoizmenjivački procesi otpuštaju aktivnu supstancu manje u poredjenju sa direktnom difuzijom pa usled toga imaju i slabiji efekat. Na sličan način, u slučaju antimikrobnog modifikovanja gde se aktivne supstance ne oslobadjaju sa površine vlakana dolazi do smanjenog efekta. One su aktivne samo kada dođu u kontakt sa mikroorganizmima. Ove, takozvane, nove tehnologije razvijaju se na bazi medicinskih, toksikoloških i ekoloških principa. Nakon kontaminacije tkiva mikroorganizmima dolazi do njihove kolonizacije, a sa daljim razmnožavanjem i do kritične kolonizacije usled koje se rana povećava, količina eksudata raste, javljaju se svetlocrvene pukotine i oslobađa neprijatan miris. Ta vrsta oštećenja tkiva zahteva topikalnu antimikrobnu terapiju i niže koncentracije antimikrobnog sredstva. Ukoliko dođe do duboke promene u tkivu ono se inficira, javljaju se eritema i edema preko 2 cm, oštećenje tkiva do kostiju, bol, nelagode pri dodiru i nove pukotine. Ovakva oštećenja tkiva zahtevaju sistemsku terapiju ili kombinovanu sistemsku i topikalnu terapiju. Izbor antimikrobne terapije zavisi od stepena dejstva mikroorganizama na tkivo (slika 3.14.) [58].

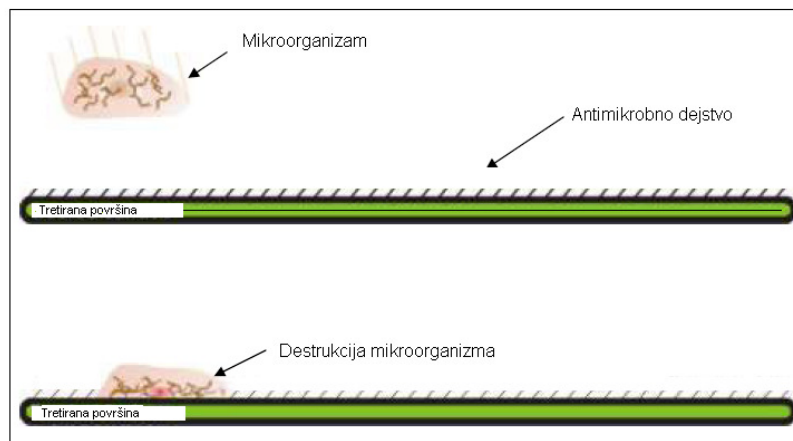


Slika 3.14. Različit stepen dejstva mikroorganizama na tkivo i izbor antimikrobne terapije [58]

Antimikrobni tekstilni materijali mogu se klasifikovati u dve kategorije na osnovu njihovog pasivnog ili aktivnog dejstva na mikroorganizme [3,11,58]. Antimikrobni tekstilni materijali sa pasivnim dejstvom ne sadrže aktivne supstance ali njihova površinska struktura (Lotus efekat) proizvodi negativan uticaj na životne uslove mikroorganizama, bez pojave neželjenih efekata. Materijali koji sadrže antimikrobne supstance deluju na ili u ćeliji mikroorganizma aktivno izazivajući njihovu destrukciju.

3.5 ANTIMIKROBNA VLAKNA I VLAKNASTI MATERIJALI

Antimikrobni vlaknasti materijali deluju tako što kontrolišu razmnožavanje mikroorganizama izazivajući njihovu destrukciju i tako smanjuju pojavu infekcija i nepoželjnih mirisa. Šematski prikaz antimikrobnog dejstva tekstilnog materijala dat je na slici 3.15.



Slika 3.15. Šema antimikrobnog dejstva tekstilnog materijala

Tekstilni materijali sa antimikrobnim dejstvom su našli veliku primenu kao barijera za širenje bolničkih infekcija, i u njihovoj prevenciji kada je u pitanju bolničko osoblje i stanovništvo van bolnice. Antimikrobno dejstvo predstavlja negativan uticaj na vitalnost mikroorganizama. Stepen aktivnosti biocida i antibiotika određen je terminom "cidno" koji znači destrukciju mikroba i "statično" koji predstavlja inhibiciju rasta mikroba bez destrukcije. Da bi imali zaštitnu medicinsku namenu zahteva se da ovi materijali imaju biocidnu funkciju, naročito brzu i efikasnu inaktivaciju mikroorganizama širokog spektra dejstva. Antimikrobni tretman tekstilnih materijala potrebno je izvršiti sa ciljem:

- sprečavanja infekcije patogenim mikroorganizmima;
- sprečavanja širenja mikroba;
- usporavanja metabolizma mikroba kako bi se smanjilo oslobađanje neprijatnih mirisa;
- zaštite tekstilnih proizvoda od fleka, obezbojavanja i pogoršanja kvaliteta.

Veliki broj postupaka za dobijanje biološki aktivnih vlakna sa baktericidnim dejstvom zasnovan je na vezivanju antimikrobnog preparata hemijskom vezom za vlakna. Ova vlakna su našla široku primenu u hirurgiji kao hirurški konci, zavoji i gaze. Kao osnovni polimer za dobijanje antimikrobnih biomaterijala najčešće se koristi PVA, PAN, PES, celuloza a za pojedine slučajeve su interesantna i baktericidna vunena vlakna sa profilaktičkim dejstvima. Implantati sa antimikrobnim efektom koriste se za izradu veštačkih proteza srčanog zaliska, krvnih sudova i sl. [26, 40].

PVA vlakna se mogu hemijski vrlo lako modifikovati, pa su stoga pogodna polazna osnova za izradu mnogih tipova biološki-aktivnih vlakana. U neposrednom kontaktu sa organizmom za sada ispunjavaju neophodne medicinske uslove. PVA vlakno se može prevesti u baktericidno biološki-aktivno vlakno modifikovanjem jedinjenjima 5-nitrofuranskog reda kao što su: 5-nitro-2-furfurol, 5-nitro-2-furfuroldiacetat, -(5-nitro-2-furil)akrolein. Na bazi ovih baktericidnih preparata u Rusiji se proizvodi i primenjuje PVA vlakno antimikrobnih i fungicidnih karakteristika, pod nazivom "Letilan" i koristi se za izradu hirurških konaca, proteza krvnih sudova i drugih unutrašnjih organa, za sredstva za previjanje i dr. Antimikrobni preparati se mogu za PVA vlakno vezati i jonskim vezama. U ovom slučaju, u strukturu vlakna se prethodno uvedu jonogene grupe (COOH i SO₃H) za koje se onda vrši vezivanje antibiotika (streptomycin, kolimicin, tripaflavin, hinozol, rivanol i dr.) jonskom izmenom [26-27, 40].

Ovi preparati su izuzetno važni u hiruškoj praksi. Vlakna koja sadrže streptomycin suzbijaju razvoj gotovo svih predstavnika grampozitivnih i gramnegativnih bakterija. Na PVA vlakno acetilovano benzaldehid-disulfonskom kiselinom mogu se vezati joni Ag⁺, Hg⁺⁺, Cu⁺⁺, a na vlakno modifikovano aminobenzaldehidom joni arsenaste kiseline, čime se takodje dobija biomaterijal antimikrobnog dejstva [26, 40].

Vlakna sa vezanim Cu⁺⁺, uspešno se koriste za uništavanje virusa gripa [26, 40, 97]. Reagovanjem PVA vlakna sa rastvorom joda obrazuje se kompleks koji vlaknu daje zadovoljavajuću antimikrobnost.

PES vlakna sa antimikrobnim svojstvima mogu se dobiti uvodjenjem -COOH grupa u strukturu vlakna delovanjem akrilnom kiselinom i naknadnim vezivanjem antibiotika (penicilin, neomicin, gentamicin). Na ovaj način, antibiotik je vezan za vlakno hemijskom vezom. Dobijeno baktericidno vlakno ima svojstvo postepenog oslobadjanja lekovitog preparata unutar organizma i pokazuje zadovoljavajući efekat suzbijanja patogene mikroflora. Na poljskom Tehničkom Univerzitetu u Lođu ispitivana su PES baktericidna vlakna dobijena tretiranjem jonoizmanjivačkih PES vlakna sa -COOH

gupama antibioticima. Rezultati ispitivanja su prikazani u tabeli 3.3. Vezani su antibiotici širokog spektra: penicilin (Pe), gentamicin (Ge), neomicin (Ne). Ispitivanja baktericidnog dejstva su vršena *in vitro*, na temperaturi 37°C u roku od 18-24 h, a u bolničkim uslovima u toku 11 dana. Antimikrobno dejstvo je posmatrano u periodu od 1, 2, 5, 7 i 11 dana inkubacije [39-40].

Tabela 3.3. Antibakterijska aktivnost biološki-aktivnog vlakna na bazi PES tokom 11 dana inkubacije [39]

Vrsta bakterija	Opis testa	Zona rastuće inhibicije (mm)				
		1	2	5	7	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	PES	ne	ne	ne	ne	ne
	PES BA					
	test b (Pe)	19	10,5	10	10,5	ne
	test d (Ne)	13,5	13,0	16	8	8
	test e (Ge)	35,5	33	32	30,5	32
<i>Echerichia coli</i>	PES	ne	ne	ne	ne	ne
	PES BA					
	test b (Pe)	16,5	7	ne	ne	ne
	test d (Ne)	13,5	11	10	11	10
	test e (Ge)	29,0	29,5	32,5	30	30,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PES	ne	ne	ne	ne	ne
	PES BA					
	test b (Pe)	15	13	ne	ne	ne
	test d (Ne)	11,5	12,5	10	ne	ne
	test e (Ge)	40,5	34,5	55	35,5	35,5

PES - Vlakna poliestra bez biološki-aktivnog preparata

PES BA - Vlakna poliestra sa biološki-aktivnim preparatom

Rezultati testa pokazuju da najduži antimikrobni efekat ima biološki-aktivno vlakno sa vezanim gentamicinom. Ovo vlakno lagano emituje lek tokom svih 11 dana i duže, za razliku od ostala dva antibiotika čije dejstvo prestaje u roku od 5-7 dana [40].

Antimikrobno poliestarsko vlakno dobijeno uključivanjem zeolita u njegovu strukturu može se koristiti za previjanje rana. Za hirurške i ortopedske potrebe proizveden je alifatični poliestar poli-3-hidroksibutirat-3-hidroksivalerat. Ova vlakna se mogu dobiti iz rastvora i rastopa, pokazujući odličnu biokompatibilnost i bioresorptivnost.

Baktericidna PAN vlakna mogu se dobiti vezivanjem antibiotika, na prethodno modifikovano vlakno, jonskim vezama. Modifikovano PAN vlakno natrijummetasilikatom

koristi se kao supstrat za sorbovanje gentamicinsulfata, čime se dobija baktericidno vlakno širokog spektra. Hemisorpcija gentamicinsulfata katjonizmenjivačkim PAN-SI vlaknima ispitivana je u Laboratoriji za vlakna TMF-a u Beogradu. Eksperimentalna ispitivanja su pokazala da je moguće dobiti biološki-aktivno vlakno sa antimikrobnim efektom. Desorpcija lekovitog preparata posmatrana je u fiziološkom rasvoru. Pokazalo se da se lekoviti preparat postepeno otpušta u toku odredjenog vremena i količina desorbovanog medikamenta iznosi 50-60% od ukupne količine vezanog preparata u procesu hemisorpcije [27, 40].

Celulozna vlakna, od prirodnih pamučno, a od veštačkih viskozno, odavno se koriste na području medicine zahvaljujući svojim dobrim karakteristikama (netoksičnost, neiritirajuće dejstvo, ne izazivaju alergijske reakcije). Predloženi su mnogi postupci za dobijanje antimikrobnih celuloznih vlakana, od kojih se neki već koriste u praksi. Dobijene su antimikrobne viskozne i pamučne tkanine njihovom obradom vodenim rastvorima soli žive, pošto su prethodno modifikovane reaktivnim bojama ili njihovim poluproizvodima. Pri reagovanju sa živinim solima dolazi do ugradjivanja žive u aromatska jezgra boja ili njihovih poluproizvoda. Zahvaljujući čvrstoj vezi između celuloze i boje, vlakno odn. tkanina dobija antimikrobna svojstva postojana i na duže mokre obrade [26, 40].

Veliki broj postupaka za dobijanje baktericidnih celuloznih vlakana zasnovan je na vezivanju antimikrobnog preparata za molekul celuloze jonskom vezom. Postupkom jonske izmene mogu se uvesti joni srebra i heksahlorofena u oksidovano ili u aminoetilovano celulozno vlakno.

Zahvaljujući izvanrednim mogućnostima kalemljenja kopolimera celuloze sa različitim hemijskim agensima, moguće je dobiti pogodan supstrat za vezanje lekovitih preparata tako da postoji čitav niz postupaka za dobijanje antimikrobnih celuloznih vlakana sa dugotrajnim i efikasnim baktericidnim dejstvom. Molekuli joda vezani za celulozno vlakno, prethodno kalemljeno sa 2-metil-5-vinilpiridinom ili vinilpirolidonom, daju ovom vlaknu zadovoljavajući baktericidni efekat [26].

Često se primenjuju postupci dobijanja antimikrobnih celuloznih vlakana fizičkim inkorporiranjem antimikrobnog preparata u rastvor polimera pre procesa formiranja vlakana. Najčešće korišćeni preparati te vrste su heksahlorofen, trihlorokarbonilid i pentahlorfenol. Trajnost baktericidnog efekta zavisi od koncentracije ugradjenog preparata i od učešća ovog vlakna u predji, tkanini, pletenini ili netkanom tekstilnom materijalu [40].

U literaturi se sreću i baktericidna vlakna na bazi poliamida i polipropilena. Poznati su postupci vezivanja lekovitog preparata za vlakno jonskim vezama. Vlakno se prvo modifikuje sa N-(4',6-dihlor-S-triazinil)-1-naftilamin-3,6,8-trisulfo kiselinom, pa se onda na PA vlakno jonskom izmenom uvode joni sa antimikrobnim dejstvom (Ag^+ , Cu^{++} i dr.). Za obrazovanje jonogenih grupa na PA i PP vlaknu, može se koristiti i kopolimerizacija kalemljenjem akrilne kiseline [26].

Predložen je postupak po kojem PA odnosno PP dobija antimikrobna svojstva u fazi procesa formiranja vlakana. Antiseptici se uvode naprašivanjem granulata fugarinom ili furazolidonom, ciminalom, oksihinolinom, efazolom, pri čemu se koncentracija preparata u vlaknu kreće od 0.5-2%. Ovako dobijena baktericidna vlakna ispoljavaju aktivnost prema širokom spektru bakterija. Japanska firma Kanebo razvila je novo najlonsko vlakno sa antibakterijskom aktivnošću. Antibakterijsko sredstvo - zeolit ubacuje se u polimer pre njegove ekstruzije [26].

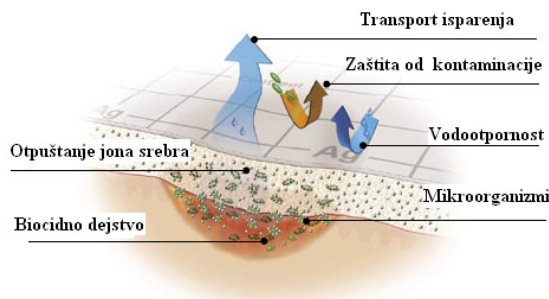
S obzirom na povećanu rezistentnost bakterija na dejstvo antibiotika preporučuje se upotreba polimera u čiju su strukturu ugradjeni joni Ag^+ . Jedan od novih vidova antimikrobne zaštite rana je upotreba kalcijum-alginata sa vezanim srebrom ili upotreba čistog poliuretanskog filma obradjenog rastvorom polimera u koji su ugradjeni joni srebra. Zaštita se postiže postepenom resorpcijom alginata i kontrolisanim otpuštanjem jona. Istraživanja potvrđuju da se na ovaj način može redukovati više od 90% patogene flore (streptokoke, *E. coli*) za oko 48 časova dejstva preparata [26, 40].

Razvijeni su postupci za dobijanje vlaknastih depoa dva veoma poznata antimikrobna agensa: povidonjodida i tetraciklina u biodegradabilnoj i nebiodegradabilnoj varijanti. Kao vlaknasti nosači za povidonjodid poslužili su polikaprolakton kao biodegradabilan i polietilen i polipropilen kao nebiodegradabilna vlakna ali sa dobrom biokompatibilnošću. Za imobilizaciju tetraciklina korišćena su sledeća vlakna: polikaprolakton (biodegradabilan) i polietilen, polipropilen, poliuretan, etilenvinilacetat kopolimer i propionat acetil celuloze, kao nebiodegradabilna vlakna.

Izbor odgovarajuće antimikrobne obrade tekstilnih materijala bazira se na tipu rane i kliničkim uslovima primene kao što su antibakterijsko dejstvo, efekat otkaljanja ekstadata i slično i ne postoji jedinstven laboratorijski parameter. Nova generacija antimikrobnih tekstilnih materijala obrađenih srebrom poseduje mogućnost odvođenja eksudata iz rane [85].

Baktericidno dejstvo jona srebra samo je prvi korak u procesu lečenja rane. Idealna antimikrobna obrada tekstilnog materijala koji mogu da posluže kao flasteri,

gaze, tamponi ili zavoji za previjanje i slično podrazumeva i bezbednu eliminaciju eksudata zahvaljujući dobrim sorpcionim svojstvima (Slika 3.16).



Slika 3.16. Antimikrobni tekstilni materijali obrađeni srebrom za lečenje rana [85]

Potrošači danas koriste veliki broj tekstilnih proizvoda različite vrste. Primarna obrada zaštite tekstila bila je zaštita od mikroba, naročito gljivica. Uniforme, šatori, zaštitni tekstil i tehnički tekstil, kao što je geotekstil zahtevao je obradu upotrebom antimikrobnih sredstava, a kasnije, kućni tekstil, kao zavese i pokrivači ili prostirke u kupatilu. Primena je proširena i na tekstil koji se upotrebljava na otvorenom, u sektoru zaštite zdravlja, sportu i pri rekreaciji. Nove tehnologije antimikrobne obrade uspešno su primenjene u sektoru netkanog tekstila, specijalno medicinskog tekstila. Tekstilna vlakna sa ugradjenim antimikrobnim svojstvima koriste se sama ili u mešavini sa drugim vlaknima. Bioaktivna vlakna u modifikovanom obliku nakon obrade sadrže hemoterapeutike u svojoj strukturi, tj. sintetizovane lekove sa baktericidnim i fungicidnim svojstvima. Ova vlakna ne koriste se samo u medicini i zdravstvu, već i u proizvodnji tekstilnih proizvoda za svakodnevnu upotrebu i tehničkog tekstila. Polje primene bioaktivnih vlakana uključuje i sanitarne materijale, zavoje, hirurški konac, materijale za filtraciju gasa i tečnosti, kondicioniranje vazduha i ventilaciju, konstrukcione materijale, specijalne materijale za prehrambenu industriju, farmaceutsku industriju, industriju obuće, odevnu industriju, industriju automobila, itd.

3.6. OCENA ANTIMIKROBNE AKTIVNOSTI I BIOKOMPATIBILNOST ANTIMIKROBNIH TEKSTILNIH MATERIJALA

Postoji nekoliko test metoda koje se koriste za ocenjivanje efikasnosti i biokompatibilnosti tretiranih uzoraka tekstilnih materijala. Izbor odgovarajuće metode za ocenu efikasnosti antimikrobne obrade veoma je važan. Serije standardnih test metoda uključuju AATCC (American Association of Textile Chemists and Colorists, USA), DIN (Deutsches Institut für Normung, Nemačka), JIS (Japanese Industrial Standards, Japan), SN (Swiss Norm, Švajcarska) standard za ocenu efikasnosti i ISO 10993 seriju standarda za ocenu biokompatibilnosti (testovi citotoksičnosti, senzibilizacije, iritacije, i dr.) [3, 114-119]. Novi test sistem ISO/TC/38/WG23, test metode za antimikrobnu doradu tekstilnih proizvoda, uzimaju u obzir tehnološke, dermatološke, toksikološke i ekološke aspekte ove vrste dorade.

Za dokazivanje efikasnosti antimikrobne aktivnosti mogu se koristiti različiti testovi [3, 114]. Neki od testova su [3]:

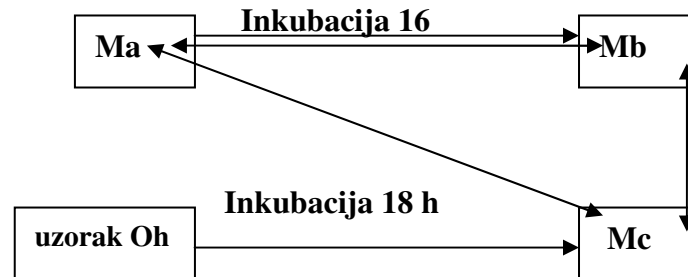
- Test difuzije u agaru (kvalitativni)
- Challenge test (kvantitativni)
- Soil burial test
- Test u vlažnoj komori
- Test zaprljanja

Test difuzije u agaru je preliminarni kvalitativni test za određivanje antimikrobne difuzije. On nije pogodan za nedifundujuću obradu i tekstilne materijale. Objektivna ocena antimikrobne aktivnosti vrši se upotrebom kvantitativne metode, Challenge testa, koji se zasniva na razlici u broju bakterija na tretiranom i netretiranom materijalu [3].

Stepen antimikrobne aktivnosti aktivnih supstanci izražava se preko specifične antimikrobne aktivnosti i opšte antimikrobne aktivnosti. Jasna razlika između ova dva termina prema modifikovanoj Hohenstein test metodi koja se zasniva na japanskom standardu (JIS L 1902) prikazana je na slici 3.17 [3].

Opšta aktivnost ili baktericidni efekat prema japanskom standardu zasniva se na razlici između početnog broja bakterija nemodifikovanog materijala (vrednost M_a) i broja bakterija modifikovanog materijala nakon 18 h inkubacije (vrednost M_c). Specifična antimikrobna aktivnost ili bakteriostatički efekat zasniva se na razlici između broja bakterija referentne vrednosti (vrednost M_b) i uzorka nakon 18 h

inkubacije (vrednost M_c). Usled ograničenja postojećeg sistema razvijena je nova metoda testiranja ISO/TC/38/WG23 (test metoda za antimikrobnu obradu tekstilnih proizvoda) koja uzima u obzir tehnološke, dermatološke i ekološke aspekte obrade.



$F = M_a - M_b$ (kontrola rasta)

$L = M_a - M_c$ (opšta aktivnost)

$S = M_c - M_a$ (specifična aktivnost)

M_a = uzorak Oh (neobradjen tekstilni materijal)

M_b = broj posle 16h

M_c = uzorak posle 18 h (tekstilni materijal nakon antimikrobne obrade)

Slika 3.17. Ocena antimikrobnog dejstva modifikovanom Hohenstein metodom

Postoje tri metode za određivanje ocene uticaja gljivica plesni:

1. Test rasta sa mešavinom pet različitih plesni i ocena kako tekstilni materijal podnosi rast gljivica. Ocenjvanje je samo vizuelno, ali se meri odnos specifične sile izduženja.
2. Drugi test, zone inhibicije, ako je nakon obrade tekstilni materijal umrljan ili nije, na osnovu zona inhibicije rasta oko testiranog uzorka koja ako postoji ukazuje na difuziju antifungicidnog sredstva.
3. Treći test takozvana vlažna komora, test odgovora i pitanja, kako plesni kontaminiraju tekstilni materijal u vlažnoj komori, ocena je samo vizuelna preko posmatranja stepena rasta ili kroz zateznu jačinu.

Istovremeno sa utvrđivanjem efikasnosti antimikrobnih tekstilnih materijala, neophodno je utvrditi i njihovu biokompatibilnost [114, 118-120]. U skladu sa standardom ISO 10993-1 koji se odnosi na biološko testiranje medicinskih i stomatoloških materijala i pomagala svi ovi materijali se moraju podvrgnuti testiranju

citotoksičnosti, senzibilizacije i iritacije. To je minimalan broj testova koji se odnose na biokompatibilnost.

Određivanje citotoksičnosti je prvi korak, laboratorijski test na adherentnom sloju izolovanih L929 ćelija, a nakon toga slede testovi senzibilizacije i iritacije. Citotoksičnost preko standardizovane, osetljive, i jeftine metode (ISO 10993) pokazuje da li neki materijal sadrži značajne količine biološki štetnih sastojaka. Posebno pripremljene ćelije se izlažu dejstvu kontrolisanog uzorka, potom se inkubiraju i ispituju periodično pod mikroskopom. Ukoliko postoje vidljivi znaci toksičnosti, tj. ako je rezultat testa citotoksičnosti pozitivan, neophodna su dalja ispitivanja. S druge strane, negativan rezultat ukazuje na to da materijal nema primese koji bi mogli da izazovu akutne efekte, ali nije dovoljan dokaz biokompatibilnosti.

Senzibilizacija i iritacija (ISO 10993-10) su još dva neophodna testa u okviru ISO 10993-1. Senzibilizacija ili hipersenzitivna reakcija obično se dobija kao rezultat ponovljenog ili prolongiranog kontakta i interakcije hemijskih supstanci sa imunološkim sistemom organizma. Testovi se vrše na koži eksperimentalnih životinja, zato što je veliki broj takvih reakcija na biomaterijale dermalnog tipa. Reakcije dermalne senzibilizacije pokazuju crvenilo i otečenost. Koriste se zamorci čija je dermalna senzitivnost ista kao humana. Dva najčešće korišćena testa su Buehler test i Magnuson Kligman test [114].

Iritacija je treći obavezan test, kao lokalizovan inflamatorni odgovor na jednu ili više aplikacija test uzorka bez negativnog dejstva. Pre testiranja na životinjama obavezna je provera literaturnih podataka koji se odnose na iritaciju hemikalijama i materijalom i *in vitro* rezultata citotoksičnosti. Nakon toga slede *in vivo* testovi na eksperimentalnim životinjama, a konačan rezultat dobija se nakon kliničkih ispitivanja na ljudima.

Osim ovih obaveznih testova, postoje i druge karakteristike koje treba uzeti u obzir u zavisnosti od vrste antimikrobnog tretmana (količina antimikrobne supstance u određenom vremenskom intervalu, adhezija antimikrobnog sredstva na antimikrobnom materijalu i njegova ravnomerna distribucija, odgovarajuća fleksibilnost, sterilizacija i stabilnost proizvoda pri sterilizacionim uslovima, stabilnost i postojanost uz tačno određen vek trajanja u definisanim uslovima čuvanja i skladištenja, itd.) [114].

4.

TEKSTILNI MATERIJALI ZA MEDICINSKU NAMENU SA KOMBINOVANIM BIOLOŠKIM DEJSTVOM

4.1 MEDICINSKI TEKSTILNI MATERIJALI KAO TRANSDERMALNI SISTEMI ZA KONTROLISANO OTPUŠTANJE LEKOVA

U medicinskoj praksi često se javlja potreba za kombinovanim biološkim dejstvom primenom različitih preparata za lečenje. Lečenje rane, bez obzira na vrstu (akutne, postoperativne ili hronične), predstavlja kompleksan proces koji mora da obezbedi zaustavljanje bakterijskog rasta i kontrolu postojeće infekcije mikrobima. Rane na koži naročito su podložne infekcijama patogenim mikroorganizmima pa je neophodno zaustaviti mikrobnu proliferaciju kontrolisanom prevencijom ili odgovarajućom terapijom. Osim toga, obezboljavanje uvođenjem lokalnih anestetika veoma je aktuelno, podjednako u postoperativnom toku i lečenju rana uz aktivno terapijsko sredstvo koje obezbeđuje njen oporavak [120].

U hirurgiji, lečenje trofičkih ulcera različite geneze, zahteva primenu terapijskih tekstilnih materijala za ciljanu lokalnu primenu, a izbor lekovitih komponenti i odgovarajućeg tekstilnog materijala vrši se prema formulisanim zahtevima hirurga. Na mestu ulceracije cirkulacija krvi je slaba što dovodi do procesa lipidne peroksidacije u oštećenom tkivu, deficita prirodnih antioksidanata u organizmu, disfunkcije imunog sistema, povećanja inokulacije mikroorganizama i pojave zapaljenskih procesa. Usled toga, lokalni tretmani trofičkih ulcera zahtevaju primenu tekstilnih materijala koji sadrže kombinovano biološko dejstvo, sa različitim lekovitim supstancama i njihovim kombinacijama u različitim fazama lečenja. Ruski naučnici proučili su čitav niz medicinskih tekstilnih materijala za ovu namenu pod nazivom koletex [5, 120].

Proces lečenja rana i njihovog zarastanja zahteva seriju lekovitih komponenti u koje spadaju antioksidanti, imunomodulanti, antiseptici, itd. Antioksidant mexidol poznat je ruskim naučnicima kao izuzetno efikasan pri intravenoznoj terapiji. Prvi put je primenjen za lokalnu terapiju ulcera kod pacijenata obolelih od dijabetesa u koletex materijalima. Optimalne koncentracije ovih lekovitih agenasa određuju se na osnovu dozvoljenih doza i toksikoloških ispitivanja [5].

Analizom kinetike otpuštanja leka u eksterni medijum utvrđuje se zahtevana koncentracija za efikasnu terapiju kao i dugotrajnost dejstva. Negativan faktor koji utiče na stanje pacijenta sa trofičkim ulcerom je pad imuniteta, pa se različite lekovite supstance mogu koristiti za biološku regulaciju metabolizma.

U Rusiji se koristi derinat (natrijumdioksiribonukleat) kao lek koji stimuliše ćelijske procese i daje specifične odgovore na gljivične, virusne i bakterijske infekcije, a pokazuje i dejstvo antioksidanta. Lokalnom površinskom terapijom ovim lekom dolazi do povećane mikrocirkulacije na mestu gde su ulceri, skraćena vremena sterilizacije rane, stimulacije granulacije i bržeg lečenja [4, 5].

Antibakterijska aktivnost medicinskih tekstilnih materijala za lokalnu primenu podrazumeva se i predstavlja važan faktor. Ulceri su izuzetno osetljivi na infekcije i dobro su poznate teške posledice ako do infekcije dođe.

Korišćenjem odgovarajuće tehnologije moguće je uključiti lekovite supstance sa snažnim antibakterijskim dejstvom, pa čak i dobiti biomaterijale koji sadrže nekoliko kompatibilnih lekova. Kombinovanjem anestezijskog dejstva lidokaina sa antimikrobnim dejstvom odgovarajućeg leka obezbeđuje se efekat lokalne anestezije što je važno u proceduri zamene flastera na primer [5, 26].

Lečenje trofičkih ulcera teče u dve faze pa je neophodna i kombinacija različitih lekovitih komponenti. U prvoj fazi neophodna je sterilizacija rane što se postiže antibakterijskim dejstvom odgovarajućeg leka. U drugoj fazi kompletnog lečenja koristi se odgovarajući antioksidant (meksidol, propolis), a ovakva vrsta lečenja pokazala se uspešnom čak i kod pacijenata sa dijabetesom [5, 121].

Drugo interesantno polje primene kombinovanog dejstva tekstilnih materija je polje kozmetike i proizvodnja maski za lice. Ovakvi sistemi mogu transdermalno obezbediti brzu penetraciju izabranog kozmetičkog agensa. Danas postoji širok asortiman različitih maski koje sadrže alginat, kolagen, elastin, ekstrakt placente, antioksidante, imunomodulatore, ekstrakt medicinskog bilja, itd [4, 5].

U prethodne tri decenije razvoj sistema za kontrolisano otpuštanje leka postao je izuzetno važno polje istraživanja u farmaceutskoj industriji i u oblasti biomedicinskih materijala. Tokom prethodne decenije formulisani su transdermalni flasteri sa različitim lekovima i njihovim kombinacijama širom sveta. Željeno terapijsko dejstvo i neželjeni efekat zavise od koncentracije leka na mestu dejstva koja ne sme biti veća od gornje granične doze [122-133].

Ljudska koža, kao najveći organ, čija površina iznosi oko 2 m², sa 10-70 folikula dlake i 200-250 znojnih kanala na kvadratnom centimetru predstavlja pogodnu površinu za penetraciju lekova [123, 126].

Transdermalni način otpuštanja terapijskog agensa u ljudski organizam ima potencijalne prednosti kako kod lokalne, tako i kod sistemske terapije. Kod lokalne

terapije, lekovi se dopremaju kroz epiderm, deluju na površini kože ili u subkutanom tkivu. Lokalni anestetici, na primer, penetriraju kroz kožu i deluju u okolnom regionu, dok se neki lekovi kroz sistemsku cirkulaciju mogu distribuirati kroz organizam do specifičnog ciljanog mesta obezbeđujući terapijski efekat.

Tekstilni materijali predstavljaju pogodne strukture ili kompozicije za transdermalno otpuštanje leka, a najčešći ograničavajući faktor je permeabilnost kože koja se ponaša i kao membrana ili barijera. Usled toga perkutano unošenje lekova nije uvek moguće, jer ne omogućava minimalno terapijsko dejstvo za mnoge delotvorne agense. Ovaj način terapijskog dejstva pogodan je samo za lekove čija je dnevna doza izražena u miligramima [122].

4.2. LEKOVITE KOMPONENTE KOD TRANSDERMALNIH SISTEMA ZA KONTROLISANO OTPUŠTANJE I NAČINI NJIHOVE PENETRACIJE

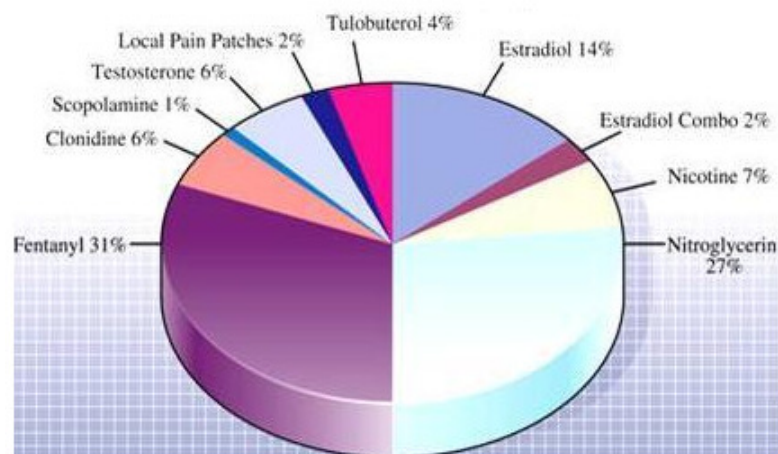
Generalno, lekovite komponente sa dobrom rastvorljivošću u telesnim lipidima i vodi imaju dobru propustljivost kroz kožu. Postoji veliko interesovanje za aplikaciju lekova, kako lokalnu, tako sistemsku, preko kože. Difuzija molekula relativno velike molekulske mase otežana je kroz gustu lipidnu matricu kože. Svojstva molekula leka koji imaju optimalnu propustljivost kroz kožu su sledeća [123, 125-126]:

- Lipofilnost: Log P 1-3.
- Veličina molekula: MW < 500 D.
- Broj vodoničnih veza : 2.
- Temperatura topljenja: ≤ 200 °C.

Na dijagramu, slika 4.1., prikazane su vrste lekova koje se danas koriste kao aktivna sredstva kod transdermalnih sistema u vidu flastera, prema poslednjim istraživanjima [122]. Sa dijagrama se vidi da su lekovi fentanil [129] i nitroglicerol najčešće korišćeni, kao i da je hormonska terapija transdermalnim putem veoma zastupljena na šta ukazuju i literaturni podaci [122-126, 130]. Nitroglicerol se transdermalnim putem unosi kao prevencija angine pektoris, nikotin smanjuje ili eliminiše potrebu za cigaretama 16 sati, fentanil 72 sata eliminiše bol [133].

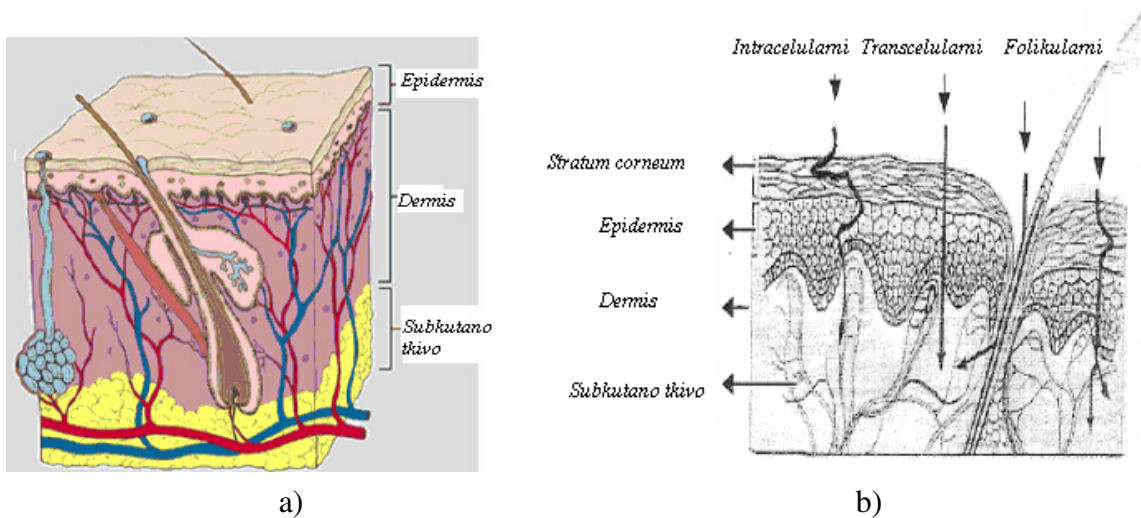
Kombinovano dejstvo hormona estradiola i progesterona, transdermalnim putem, predstavlja zamenu hormonskoj terapiji, pri čemu je oslobađanje hormona konstantno, kontrolisano i usklađeno prema zahtevanoj dozi [132-133]. Formulacije sa kontrolisanim oslobađanjem leka koje imaju sposobnost kontrole bola ili njegove eliminacije (rane, opekotine, postoperativni bol, kanceri), takođe, privlače pažnju istraživača širom sveta [129, 131-132].

Kod transdermalnih sistema polimeri zauzimaju značajno mesto i koriste se na više načina (matrica, kontrolna membrana, adheziv, podloga, nosač). Od prirodnih polimera to su: celulozni derivati, zein, želatin, smole, vosak, prirodni kaučuk i hitozan, a od sintetizovanih: polibutadien, hidrin gume, polizobutilen, silikongume i dr [128, 133]. Polimeri se sve više koriste u kontaktu sa kožom i predstavljaju dobru platformu za dizajniranje sistema sa kontrolisanim otpuštanjem, poboljšanje njihovih svojstava pri nanošenju i upotrebi, kao i difuzije aktivnih molekula. Flasteri različitih dimenzija i formi, povećan broj aktivnih supstanci kao mogućih kandidata, primena nanotehnologije i elektronike, nove kombinacije materijala za dostavljanje leka na željeno mesto, zaštitu i lečenje rana, praćenje i u dijagnostičkim metodama koriste kožu i sluzokožu kao glavni ulaz i igraju značajnu ulogu u zaštiti zdravlja, dijagnostikovanju i generalno poboljšavaju kvalitet života [130-131]. Efikasno i bezbedno dostavljanje leka na željeno mesto predstavlja cilj svakog tehnološkog rešenja ovog tipa uz komfor pacijenta bez iritacije i senzibilizacije.



Slika 4.1. Vrste lekova koje se danas koriste kao aktivna sredstva kod transdermalnih sistema [122]

Postoje dva glavna načina penetracije leka u sistemsku cirkulaciju kroz kožu: transcelularni (direktno kroz *stratum corneum*) i intercelularni (kroz međucelijski prostor), slika 4.2. Intercelularni put je češći, komplikovaniji i duži (*stratum corneum* ima debljinu oko 20 μm , a koža 400 μm) čime se značajno smanjuje stepen penetracije leka. Vrlo mali broj lekova prolazi kroz kožu preko folikula [123], mada novija istraživanja opisuju folikularnu penetraciju nanočestica leka kao obećavajući mehanizam [127].



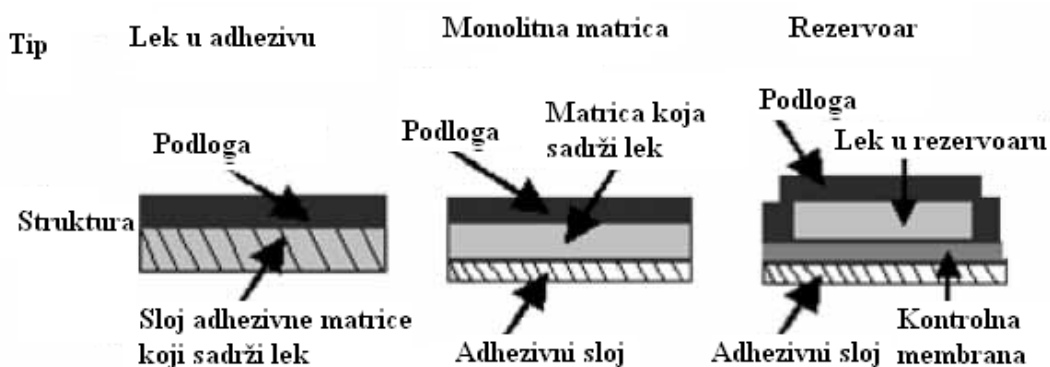
Slika 4.2. Način penetracije leka u sistemsku cirkulaciju kroz kožu:

- a) šematski prikaz poprečnog preseka kože
- b) načini prodiranja leka kroz kožu [123]

4.3. VRSTE TRANSDERMALNIH SISTEMA I NJIHOVA SVOJSTVA

Transdermalni terapijski sistemi predstavljaju skup struktura koji su namenjeni za kontrolisano otpuštanje leka i primenjuju se na koži, sa kasnijim terapijskim dejstvom na organizam [122-128].

Postoji nekoliko tipova transdermalnih sistema sa različitom strukturom predstavljenih na slici 4.3. Transdermalni sistem "lek u adhezivu" sadrži inkorporiran lek u sloju adheziva koji se fiksira na kožu, dok rezervoar tip sadrži lek čiji stepen otpuštanja kontroliše mikroporozna membrana.



Slika 4.3. Tipovi transdermalnih sistema za kontrolisano otpuštanje leka [128]

Novije formulacije transdermalnih sistema sadrže „lek u matrici” koja je u direktnom kontaktu sa podlogom i adhezivnim slojem.

Transdermalni sistemi veoma su prihvatljivi za pacijente usled toga što su malih dimenzija (do 40 cm²), tanki, sigurni i pouzdani. Većina transdermalnih flastera koji se danas koriste su po matrica tehnološkom rešenju. Njihova prednost je to što mogu biti različite debljine i uglavnom su i manji i tanji od flastera proizvedenih po rezervoar tipu.

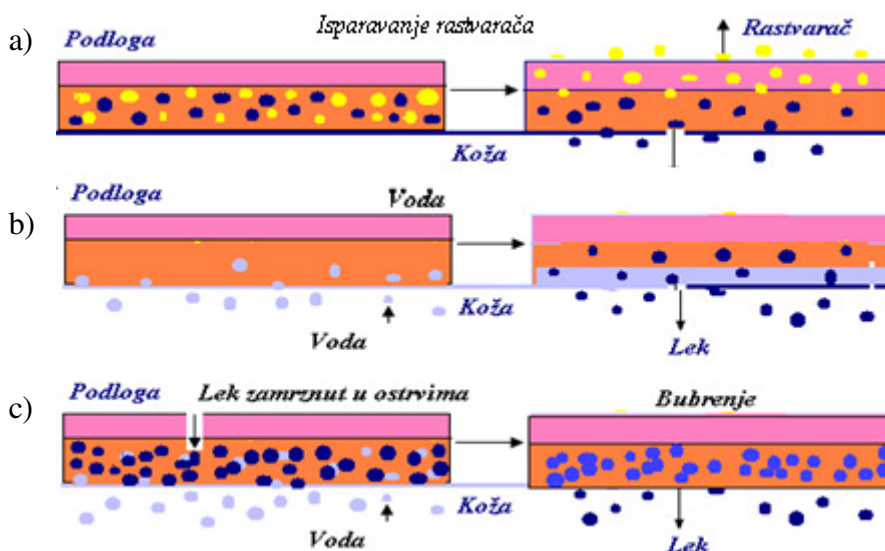
Optimalna svojstva transdermalnih sistema za kontrolisano otpuštanje leka prikazana su u tabeli 4.1. [123].

Tabela 4.1. Optimalna svojstva transdermalnih sistema za kontrolisano otpuštanje leka

Svojstvo	Komentar
Rok upotrebe	Do 2 godine
Površina flastera	< 40 cm ²
Frekvencija doziranja	Dnevno do nedeljno
Estetski izgled	Čist, u boji kože ili beo
Pakovanje	Lako se uklanja, jednostavno se aplicira
Reakcija kože	Nema iritacije i senzibilizacije
Otpuštanje	Konstantan farmakokinetički i farmakodinamički profil za vreme upotrebe

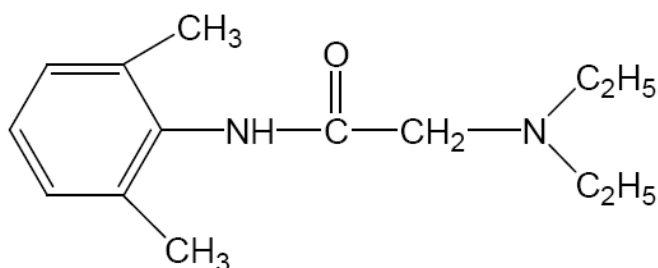
Za razliku od vodenih i organskih rastvora prezasićene polimerne matrice mogu se održati u meta-stabilnim uslovima duži vremenski period, u nekim slučajevima i godinu dana. Postoje različiti mehanizmi da se obezbedi odgovarajuća koncentracija leka na mestu aplikacije [121]:

- a) isparavanje rastvorenog leka iz sistema (slika 3.4. a)
- b) preuzimanje vode iz kože (slika 3.4. b) i
- c) aktivacijom termodinamički „zamrznutih“, lekom prezasićenih ostrva hidratacijom, (slika 4.4 c)



Slika 4.4. Mehanizam otpuštanja leka *in vivo* [126]

U novije vreme poznate su i transdermalne kompozicije koje sadrže lidokain kao aktivnu komponentu za supresiju bola i mnoge su pokazale efikasnost anestezijskog dejstva na koži i sluzokoži, kod bolnih rana praćenim kutanim inflamatornim procesima [134-141]. Lokalni anestetik lidokain se često koristi na koži sa ciljem eliminisanja ili ublaženja bola kod opekotina, posekotina, nakon hirurških operacija, kao i kod dermatoloških bolesti. Na tržištu već postoji transdermalni flaster pod nazivom Lidoderm®, molekulska formula lidokaina je $C_{14}H_{22}N_2O$, a struktura molekula prikazana je na slici 4.5. Rastvorljiv je u alkoholu, etru, benzenu i uljima, nerastvoran u vodi [135].



Molekulska masa: 234.33;

Tačka topljenja: 67-68 °C

Slika 4.5. Struktura molekula lidokaina

Kombinovanjem odličnih biodegradabilnih, biokompatibilnih i bioadhezivnih svojstava hidrogela hitozana i anestezijskog delovanja lidokain hidrohlorida mogu se dobiti transdermalni sistemi za lokalno prolongirano suzbijanje bola. Polimerna katjonska priroda, kao i sposobnost formiranja gela i filma, čine hitozan pogodnim za dizajniranje sistema sa kontrolisanim otpuštanjem leka (kao polimerna matrica u vidu hidrogela) i zato predstavlja predmet istraživanja u farmaceutskoj industriji.

4.4. TEKSTILNI MATERIJALI ZA MEDICINSKU NAMENU SA KOMBINOVANIM ANTIMIKROBNIM I ANESTEZIJSKIM DEJSTVOM

Osnovni uslov za vezivanje različitih lekovitih preparata na vlakno ili vlaknasti materijal je da među njima nema antagonističkog dejstva, ili drugim rečima, da ni jedan od preparata ne umanjuje dejstvo drugog. Vrlo interesantna za medicinsku praksu su biološki-aktivna vlakna sa kombinovanim antimikrobno-anestezijskim i antimikrobno-anestezijskim-fermentaktivnim dejstvom za smanjenje sindroma bolesti u inficiranim ranama, kontrolu bola, itd.

Za dobijanje biološki-aktivnih vlakana sa ovakvim svojstvima kao vrlo pogodna pokazala su se PVA i PAN vlakna [26-30, 40]. Dobijanje vlakana sa kompleksnom biološkom aktivnošću može da se ostvari kako u stadijumu formiranja vlakana, tako i metodom hemijskog modifikovanja različitih vrsta vlakana i vlaknastih materijala. Metoda hemijskog modifikovanja ima različite varijante: vezivanje jednog preparata (npr. antimikrobnog) kovalentnom vezom, a drugog (npr. anestezijskog) jonskom vezom; vezivanje i antimikrobnog i anestezijskog preparata jonskim vezama;

Praktična realizacija ovih mogućnosti zavisi od hemijske strukture i vlakana i preparata. Karakteristike PVA-vlakana koja poseduju istovremeno antimikrobnu i anestezijsku aktivnost prikazane su u tabeli 4.2 [26, 40].

Tabela 4.2. Karakteristike PVA vlakana koja poseduju antimikrobnu i anestezijsku aktivnost

Tip vlakna	Antimik. preparat	Veza sa vlaknom	Kol. mg/g vlakna	Anestezij. preparat	Veza sa vlaknom	Kol. mg/g vlakna
KPAK-koji sadrži karboksilne grupe	ciminal	kovalentna	350	novokain	jonska	6.8
				trimekain	jonska	71.0
	ciminal	kovalentna	278	novokain	jonska	84.0
				trimekain	jonska	92.0
	tetra-ciklin	jonska	320	novokain	jonska	73.0
				trimekain	jonska	98.0
Amfoterno PVA vlakno sa kalemljenim PAK i PVMP	benzil penicilin	jonska	140	novokain	jonska	61.0
				trimekain	jonska	75.0

4.4.1. Vlakna sa anestezijskim dejstvom

Problem uklanjanja bola je veoma aktuelan u medicinskoj praksi i inicirao je pojavu vlakana sa anestezijskim efektom. Ideja je bila obrazovati vlaknasti depo sa kontrolisanim otpuštanjem nekog od lokalnih anestetika, koji bi se koristio u postoperativnom periodu.

Lokalni anestetici reverzibilno inhibiraju senzorne završetke nerava ili provodljivost neuronskih puteva, čime se sprečava percepcija bola i neprijatnih osećaja sličnih bolu. U zavisnosti od načina i mesta primene mogu izazvati različite vrste lokalnih anestezija, površinsku, infiltracionu, blok, spinalnu i epiduralnu anesteziju.

Dejstvo totalne ili lokalne anestezije po pravilu prestaje pre nego što iščezne bol, tako da upotreba zavoja, gaza, vate i tampona u čija vlakna su ugradjeni ovi preparati, za bolesnika imaju blagotvorno dejstvo. Vlaknasti materijali kao depoi anestetika su našli široku primenu u hirurškoj i u ambulantno-stomatološkoj praksi. Veoma su pogodni za lokalno delovanje i mogu se duže vreme ostaviti na rani [144].

Najveći broj jedinjenja koji se danas koriste kao lokalni anestetici, poseduje tri strukturne karakteristike. Aromatski deo molekula koji određuje njegova lipofilna svojstva. Hidrofilni ostatak, obično sekundarna ili tercijarna amino grupa koja često sadrži dva supstituenta (C_1 - C_4 n-alkalni niz), mada je u nekim slučajevima prisutan samo jedan supstituent (C_1 - C_6 n-alkalni niz). Lipofilni i hidrofilni ostatak su međusobno povezani

elektronegativnom grupom, koja može biti: —CO—O— , —CO—S— , —CO—NH— , —CO— , —O— , —NHCO— , ili —NHCOO— . Tip prisutne veze u grupi za premošćavanje (intermedijarnoj elektronegativnoj grupi) je odgovoran za mesto metabolizma i metabolički put leka. Strukturne varijacije u lipofilnom i hidrofilnom delu molekula odgovorne su za prodiranje leka u tkiva i vezivanje za proteine. Za obrazovanje vlaknastih depoa lokalnih anestetika najčešće se koriste, prokain, dikain, novokain, sovkain, trimekain i dr. Svi ovi preparati su katjonaktivni i mogu se vezati za vlaknaste katjonite jonskim vezama. [26]

Za proizvodnju vlakana sa anestezijskim efektom, prednost se daje celulozi koja nema veliku jačinu, ali poseduje dobru hidrofilnost i biokompatibilnost. Celulozno vlakno sa anestezijskim delovanjem dobijeno je obradom kalemljenog kopolimera celuloze i akrilne kiseline vodenim rastvorom dikaina. Ispitivanjem na zečevima utvrđeno je da anestezijsko dejstvo tkanine od ovako dobijenog anestezijskog vlakna traje od 4-72 h, pri koncentraciji dikaina od 5-15 % u zavisnosti od karaktera rane. Anestetici kao što su dikain, novokain, morfin i dr. mogu se uvesti preko COOH grupa u monokarboksicelulozu, čime se takodje dobija zadovoljavajući anestezijski efekat vlaknastog materijala [26,40].

Kao polazni materijali za dobijanje vlakana sa anestezijskim efektom, sa uspehom se mogu koristiti poliakrilonitrilna i polivinilalkoholna vlakna.

U cilju iznalaženja optimalnog režima dobijanja poliakrilonitrilnih vlakana sa anestezijskim efektom, u Laboratoriji za tekstilna vlakna TMF-a u Beogradu, ispitivan je proces sorpcije prokainhlorida jonoizmenjivačkim PAN vlaknima. Jonoizmenjivačka vlakna sa aktivnim —COOH grupama dobijena su modifikovanjem komercijalnih PAN vlakana (PAN-K), svežeformiranih istegnutih PAN vlakana (PAN-SI) i svežeformiranih neistegnutih PAN vlakana (PAN-SN). Prokainhlorid je po svojoj hemijskoj strukturi lokalni anestetik estarskog tipa (estarska intermedijarna grupa), sa tercijarnom amino grupom u lipofilnom ostatku, pogodnom za obrazovanje jonske veze sa aktivnim grupama jonoizmenjivačkog vlakna.

Pokazalo se da u uslovima ovog eksperimenta, hemisorpcija prokainhlorida protiče intenzivno uz zadovoljavajući stepen iscrpljenja preparata iz rastvora. Maksimalne postignute količine vezanog anestetika modifikovanim PAN vlaknima iznose oko 110 mg/g PAN-K vlakna, preko 165 mg/g PAN-SI vlakna i oko 180 mg/g PAN-SN jonoizmenjivačkog vlakna. Obzirom da se anestezijski efekat u terapiji postiže sa

količinama od 50-100 mg/g vlakna, sa tog aspekta, dobijen je zadovoljavajući rezultat. Desorpcija prokainhlorida iz obrazovanog kompleksa, posmatrana je u destilovanoj vodi i fiziološkom rastvoru. Rezultati su pokazali da je desorpcija u fiziološkom rastvoru izraženija i predstavlja vremensku funkciju [40].

Višegodišnja istraživanja u oblasti anestezijskih vlaknastih materijala, na Katedri za vlakna Instituta za tekstilnu i laku industriju u Sant Petersburgu, dala su kao rezultat novi netkani materijal sa anestezijskim dejstvom, na bazi PVA vlakana. PVA vlakna su esterifikovana maleinskom kiselinom, anestezijski preparat je nanet kalemljenjem poliakrilnom kiselinom. Sterilizacija je izvršena γ -zracima ili uticajem zagrejjane pare. Dejstvo ovog materijala *in vivo* (na kokoškama), praćeno je na osnovu registrovanja refleksnih reakcija, merenjem arterijskog pritiska, bioelektrićne aktivnosti mišića i na bazi reakcija ponašanja koje se javljaju pri elektrostimulaciji perifernih i vegetativnih nerava. Ustanovljeno je da u poređenju sa obićnim materijalima potopljenim u rastvor anestetika, ovi anestezirajući materijali pokazuju dugotrajnije dejstvo, što je uslovljeno prisustvom hemijskih veza između polimera i lekovitog preparata. Zahvaljujući pozitivnim rezultatima ispitivanja, ovaj materijal je komercijalizovan i na tržištu se može naći u obliku povesci i tampona. Našao je primenu u hirurgiji kada je potrebna zaštita rana, erozivnih površina, ćireva i dr. i u stomatologiji pri lećenju raznih zapaljenskih procesa [26, 40].

4.5 NETKANI TEKSTILNI MATERIJALI I PROIZVODI ZA MEDICINSKU NAMENU SA ANTIMIKROBNIM I KOMBINOVANIM BIOLOŠKIM DEJSTVOM

Netkani tekstilni materijali imaju znaćajnu ulogu u medicinskom sektoru. Inovacije u oblasti netkanih medicinskih tekstilnih materijala sadrže i nove proizvode ćiji je cilj prevencija infekcija i lećenje rana. Većina proizvoda od netkanog tekstila koristi se izvan organizma, pa je jednokratna upotreba ovih materijala velika prednost, jer ne zahteva sterilizaciju i pranje nakon korišćenja. Neki proizvodi, ćak, obezbeđuju željenu funkciju samo ogranićeni vremenski period [142, 143].

Netkani tekstilni materijali i proizvodi koriste se za sve medicinske i hirurške svrhe. Kratak proizvodni ciklus, visoka fleksibilnost i multifunkcionalnost, kao i niska cena, neki su od razloga velike zastupljenosti ovih materijala za medicinsku namenu. Tradicionalna upotreba netkanih tekstilnih materijala obuhvata: primenu u operacionim

salama, sterilne zavojе i pakovanje, materijale za čišćenje, posteljину, razne proizvode za previjanje rana, zavojе, flastere.

Netkani tekstilni materijali već duže vreme se upotrebljavaju u bolnicama i klinikama. Ovi materijali koriste se za sve kategorije medicinskog tekstila (u zaštiti, za implantabilne i neimplantabilne materijale, telesna pomagala) u različitoj formi. Postoje i drugi, manje očigledni, oblici upotrebe netkanog tekstilnog materijala u zaštiti zdravlja [142]. U tabeli 4.3 je dat pregled primene netkanih tekstilnih materijala u medicini i higijeni.

Tabela 4.3 Primena netkanih tekstilnih materijala u medicini i higijeni.

Oblast primene	Proizvodi od netkanog tekstila
Medicina i zaštita zdravlja	Sanitetski materijali, sunđeri, sredstva za previjanje i brisanje, ortopedska punjenja, bandažeri, trake, elektrode, filteri za krv i druge telesne tečnosti, veštački bubrezi i oprema za dijalizu, transdermalni sistemi za otpuštanje lekova, implantati i dr.
Odeća i pomoćni materijal	Hirurške kape, maske i odela, zaštita za cipele, zubarske portikle, zavese, ogrtači, posteljina, odeća za kontrolu kontaminacije, filteri za pročišćavanje vazduha u hirurškim salama i drugim bolnički prostorijama
Higijena	Pelene, higijenske salvete, ulošci i tamponi, pantalone za trening, suve i mokre maramice, kozmetička vata i tuferi, pribor za održavanje sočiva, grejači za ruke.

Netkani tekstilni materijali mogu biti dizajnirani sa velikim brojem varijacija, prema potrebi, uz male troškove.

Savremena medicina kao aktuelan zadatak postavlja izradu nove generacije netkanih tekstilnih materijala sa posebnim svojstvima, naročito materijala koji imaju prolongirano antimikrobno i kombinovano biološko dejstvo. Prisustvo mikroorganizama negativno utiče na tekstilne materijale, menja im izgled i svojstva, i izaziva neprijatan miris. Međutim, i pored toga što su tkanine, pletenine i netkani tekstilni materijali podložni mikrobnj kontaminaciji, široka paleta mogućnosti njihovog antimikrobnog modifikovanja dovela je do toga da se u Americi netkani tekstilni materijali koriste sa preko 50% učešća u hirurgiji [116]. Upotreba ovih materijala, kao i kompozitnih struktura koje ih uključuju, u velikoj je ekspanziji širom sveta prethodnih godina zbog čega predstavljaju predmet istraživanja mnogih studija [116-117, 143-148].

Evidentna je činjenica da se netkani tekstilni materijali vrlo uspješno koriste za preventivno delovanje i minimalizovanje infekcije ili sprečavanje prenošenja bolesti pri zaštiti pacijenata i hirurškog osoblja od inficiranih fluida, u medicinskom okruženju.

U zavisnosti od uslova aplikacije formirani biomedicinski materijali mogu imati selektivno antimikrobno dejstvo ili širok spektar dejstva koji može uključiti i kombinovano anestezijsko dejstvo. Dobijeni proizvodi mogu biti dizajnirani da zadovolje posebne zahteve i potrebe pri operativnim zahvatima, u postoperativnom tretmanu, pri lečenju rana i opekotina, u obezbeđivanju sterilne sredine, kao i za opšte potrebe zaštite.

4.5.1. Netkani tekstilni materijali – šansa za buduću biomedicinsku namenu

Moderna zdravstvena zaštita zahteva najviše performanse pri minimalnim troškovima, koje omogućavaju netkani tekstilni materijali, kao i pronalaženje mogućnosti povećane upotrebe i oblasti primene.

U severnoj Americi prodaja netkanog tekstilnog materijala iznosila je 1998. godine 1.46 milijardi \$, prema podacima Association of the Nonwoven Fabrics Industry (INDA), i beleži rast približno 1 do 2 procenta godišnje. Globalno se predviđa rast prodaje na 12 milijardi \$ godišnje od 2010, prema marketinškim istraživanjima firme Global Industry Analysts [142]. Značaj istraživanja može se videti i kroz stopu rasta proizvodnje medicinskog tekstila u Sjedinjenim Američkim Državama i Evropi. U SAD porast proizvodnje medicinskog tekstila u dekadi 1980-1990 iznosio je 11%, a 1990-2000 godišnji rast iznosio je 10%. Finansijski izraženo u 1980. godini to je iznosilo 11,3 milijardi dolara, a 1990. godine 32,1 milijardi dolara. Slične su tendencije i u Evropi gde medicinski tekstil ima već 10% udela u prodaji tehničkog tekstila.

Krajem 20. veka razvijena je nova strategija za zamenu tkiva nazvana, inženjering tkiva, gde se vrši rekonstrukcija bioloških organa, aktivno ili pasivno, uz pomoć veštačkih interaktivnih pomagala. Vaskularne proteze do tada su pravljene od poroznih cevastih tkanih i pletenih materijala, dok je u novije vreme netkani tekstilni materijal preuzeo tu ulogu. U 21. veku netkani tekstilni materijali imaju značajnu ulogu na polju endoproteza (u svetu, najčešće zamenjivani prirodni zglobovi veštačkim danas je zglobovi kuka), pri zameni hrskavice, kože i endokrinih organa [143, 148]. Inovacije u oblasti netkanih tekstilnih materijala omogućavaju njihovu primenu u medicini za

zamenu ili regeneraciju organa, kosti, vaskularnog sistema ili parcijalnoj zameni kože [149].

Netkani tekstilni materijali su proizvodi od orijentisanih ili neorijentisanih vlakana, povezanih frikcijom i/ili kohezijom i/ili adhezijom, izuzimajući papir i proizvode koji su tkani, pleteni, taftovani, povezani koncem za šivenje ili filamentom. Netkani materijali mogu imati vrlo specifična i ponekad jedinstvena svojstva što ih čini efikasnim za primenu u zaštiti zdravlja. Procesi izrade netkanog tekstila su relativno jednostavni u poređenju sa klasičnim tehnologijama pletenja i tkanja.

U poređenju sa tradicionalnim tehnologijama za izradu tekstilnih materijala proces izrade netkanih tekstilnih materijala je:

- jednostavan
- produktivan
- multifunkcionalan
- ekonomičan
- inovativan.

Ključni razlozi povećanih zahteva za netkanim tekstilnim materijalima i kompozitima koji sadrže netkane tekstilne materijale, kada je medicinski tekstil u pitanju, su višestruka mogućnost primene, inovativnost i ekonomičnost. Mogućnost izrade netkanih tekstilnih materijala otpornih na mikrobnu kontaminaciju daje im prednost za brojne namene u oblasti medicinskog tekstila.

U novije vreme, netkani tekstilni materijali osim tradicionalne primene apliciraju se kao telesni organi tipa: veštački bubreg, jetra, srce, pluća, ligamenti, vaskularni graftovi, krvni sudovi, veštačka koža, itd [142, 143-147].

Svojstva netkanih tekstilnih materijala determinišu njihovi konstituenti, vlakna i polimeri, kao i način formiranja. Vlakna pojedinih polimernih vrsta mogu imati različita fizička svojstva da bi mogla biti upotrebljena za proizvodnju netkanih tekstilnih materijala različitih svojstava. Za modifikovana svojstva netkanih tekstilnih materijala mogu se varirati: dužina (od vrlo kratkih vlakana do neprekidnih filamenata), prečnik (od vrlo finih do vrlo grubih vlakana), poprečni presek (šuplja, multilobalna), kovrdžavost (od pravih do vrlo kovrdžavih i spiralnih), fibrilnost, obojenost, sa dodatkom drugih aktivnih komponenti (antimikrobnih, anestezijskih, kombinovanih). Sve više se koriste nanovlakna hitina i hitozana za dobijanje netkanih tekstilnih

materijala željenih svojstava koji ubrzavaju zarastanje rane, ili se mogu koristiti kao veštačka koža [112, 151-153]

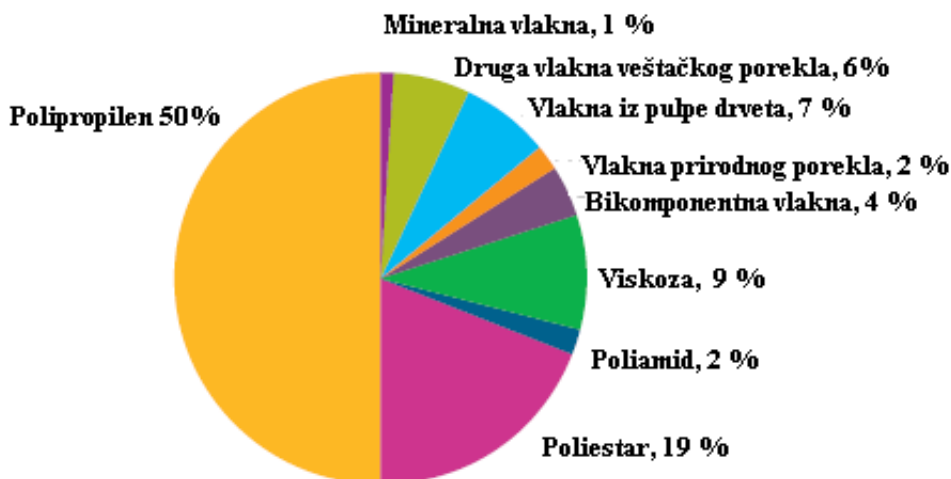
Vlaknasta struktura se može formirati od štapel vlakana (sloj koprene) ili direktno ekstruzijom polimera u obliku filameta i njihovim povezivanjem. Prirodna vlakna, biodegradibilni polimeri, kao i nebiodegradibilni polimeri koriste se za razvoj novih proizvoda u oblasti biomedicinskog tekstila. Nakon formiranja strukture nekom od navedenih metoda vrši se njihovo povezivanje mehanički, hemijski ili termički.

Vlaknasta mreža stvara se iglama ili mlazom vode. Mehaničko povezivanje ima vrlo mali uticaj na svojstva vlakana i mogu se proizvoditi 100% vlaknasti materijali. Takođe, postoji mogućnost inkorporacije drugih materijala u strukturu netkanog materijala. Impregnacija, štampanje, nanošenje u vidu spreja odgovarajućeg hemijskog sredstva sušenjem i daljim zagrevanjem radi fiksiranja hemijskog reagensa, naročito u tačkama ukrštanja i uspostavljanja veze. Aktivne supstance, u zavisnosti od vrste, mogu se primeniti kao razblažene vodene disperzije, pena, pasta ili organski rastvarač. Organski rastvarač može često biti upotrebljen kao delimično omekšan polimer zbog veće pokretljivosti i lakšeg uspostavljanja ovog tipa veze.

Svaki od procesa povezivanja ima svoje delimične prednosti prema zahtevanim svojstvima, a kombinacija svih metoda je moguća.

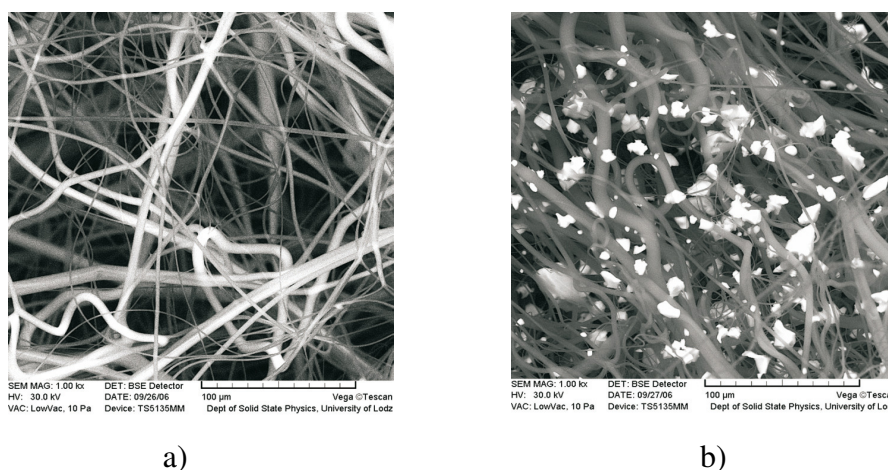
Vlakna predstavljaju glavnu sirovinu za netkane materijale obično 70-100% ukupne mase finalnog proizvoda. Različiti polimeri koriste se za proizvodnju netkanih materijala, neki su prirodnog porekla, npr. pamuk, konoplja, juta i derivati prirodnog porekla (viskoza, acetat celuloza, liocel), a vrlo su zastupljeni i sintetizovani. Osim ovih, koristi se i više specijalizovanih polimera (alginat, hitin, hitozan, itd. superabsorbujući, bikomponentni, vodorastvorni, elektrostatički, metalni, biodegradabilni) [124].

Najveću zastupljenost u proizvodnji netkanog tekstila u Zapadnoj Evropi imaju polipropilenska vlakna, slika 4.5., i prema istom literaturnom izvoru podataka [150] 37,3% tih vlakana koristi se za izradu higijenskih proizvoda i u medicinskom sektoru.



Slika 4.5. Zastupljenost vlakana u proizvodnji netkanog tekstila u Zapadnoj Evropi [150]

Vlakna mogu biti doradena tako da se promeni njihova priroda, npr. apsorbujuća viskozna vlakna mogu biti hidrofobna dok se hidrofobna polipropilenska vlakna mogu napraviti hidrofilnim (npr. plazma modifikacijom). U mnogim slučajevima jedna vrsta vlakana ne može zadovoljiti željene performanse, dok nekoliko vrsta vlakana u mešavini daju optimalne rezultate. Naučnici u Poljskoj koristili su polipropilenska vlakna sa odgovarajućim biocidnim dejstvom (aktivna komponenta srebro ili magnezijummonoperoksifalat (monoperoxyphthalate)) za dobijanje bioaktivnih filtera koji se koriste za zaštitu respiratornog sistema. Mikroskopski izgled netkanog tekstilnog materijala od polipropilenskih valakana, i sa bioaktivnim dejstvom prikazan je na slici 4.6. [153].



Slika 4.6. Izgled netkanog tekstilnog materijala (PP) koji ne sadrži biocidni agent (a) i koji sadrži biocidni agent (b) [153]

Prethodni pregled mogućnosti upotrebe vlakana za netkane tekstilne materijale pokazuje višestruke mogućnosti primene.

Hemijska dorada može se primeniti za netkane materijale proizvedene bilo kojim od navedenih procesa. Za doradu se mogu koristiti brojne metode (impregnacija, štampanje, nanošenje u vidu spreja, naslojavanje). Dorada se može primeniti unutar strukture ili na jednu površinu dvoslojnog materijala. Opseg hemikalija koje se primenjuju je neograničen kao i rezultujuća svojstva.

Hemijski reagensi se primenjuju za modifikovanje opipa, krutosti, smanjenje abrazije, apsorpciju ili odbijanje boje, protiv zapaljivosti ili antistatičkih svojstava. Mogu se primeniti aktivni ugalj, zeoliti, za kontrolu mirisa, antimikrobna sredstva, naslojavanje za ograničena svojstva, protiv nesanice, adhezija (pritiskom, termoplastična sredstva), kohezija, vezivanje mirisa i drugih aditiva.

Hemijska sredstva kombinovana sa vlaknima i tehnološkim procesima za dobijanje netkanog tekstilnog materijala omogućavaju primenu ogromnog broja različitih tehnologija.

Imajući u vidu vrlo kratak pregled sirovina i proizvodnih metoda mogu se razmotriti relevantna svojstva netkanih tekstilnih materijala za zaštitu zdravlja.

Netkani tekstilni materijali vrlo male mase, $5-15\text{gm}^{-2}$, upotrebljavaju se za zaštitu kao površinski proizvodi, za transmisiju, barijere ili kao sloj kompozita. Ovi proizvodi mogu biti relativno jaki. Netkani materijali se koriste za apsorpciju, izolaciju i filtraciju. Jačina može varirati od jakih proizvoda do relativno slabih kada su u pitanju punioci i zavoji. Malo izduženje materijala se zahteva za filtraciju i zaštitu, dok je elastičnost, veliko izduženje i dobar oporavak važno kada su u pitanju medicinska pomagala. Opip ovih materijala može biti vrlo fin, kada je u kontaktu sa kožom, do abrazivan za ribanje i čišćenje.

Apsorpciona svojstva netkanih tekstilnih materijala mogu biti različita. Od velike i brze apsorpcije do spore, tečnost se može zadržavati ili propuštati, selektivno apsorbovanje tečnosti, odbijanje svih tečnosti. Dobra termička izolacija obično se postiže zaustavljanjem vazduha u strukturi. Ovo se lako postiže u netkanim tekstilnim materijalima i to je važna karakteristika pri lečenju rana gde je odvođenje toplote problem.

Kompozitne strukture takođe, mogu biti proizvedene kombinovanjem različitih netkanih tekstilnih materijala za proizvodnju filtera ili maski za lice. Jedan od problema za veliki broj pacijenata je neprijatan miris. Aktivni ugalj može adsorbovati

molekule koje ljudsko čulo detektuje kao neprijatan miris. Upotreba materijala sa aktivnim ugljem pri tretiranju rana i filtraciji doprinosi smanjenju problema i razvoju ovih sistema. Aktivni ugalj se upotrebljava kao maska za lice za otklanjanje neprijatnih i iritirajućih mirisa kao što su amonijak ili kiseli gas [142]. Netkani tekstilni materijali se danas najčešće koriste za proizvodnju maski zbog svoji dobrih filtracionih svojstava, a najzastupljenija vlakna su polipropilen i poliestar [154]. Njihov stepen zaštite zavisi od veličine čestica koje se filtriraju, debljine materijala i poroznosti.

Uzimajući u obzir istraživanja mnogih autora [142-154], u ovom radu proučeno je ponašanje tekstilnog materijala koji se sastoji od netkane tekstilne podloge sirovinskog sastava polipropilen / viskoza, u vidu flastera, i različitih antimikrobnih aktivnih supstanci, supstanci sa anestezijskim dejstvom, kao i njihovom kombinacijom.

4.5.2. Proizvodnja, projektovanje i dizajniranje netkanih tekstilnih medicinskih materijala i proizvoda za previjanje, površinsku negu i terapiju

Brojne netkane strukture koriste se kao apsorbeni pri previjanju rana, za površinsku negu i lečenje rana, kao i proizvodi za ličnu higijenu.

U praksi, ovi materijali i proizvodi pokazuju anizotropne karakteristike pri transmisiji fluida što utiče na njihove performanse i to treba imati u vidu pri projektovanju, dizajniranju i aplikaciji. Orijentacija vlakana ima najznačajniji uticaj na anizotropnu transmisiju fluida, pa se pri dizajniranju i projektovanju ovih materijala prema željenim i zahtevanim svojstvima mora uzeti u obzir. Netkani tekstilni materijali pokazuju različit stepen apsorpcije tečnosti u različitim pravcima što je strukturni uticaj.

Nekoliko autora bavilo se ovom problematikom uspostavljajući modele ponašanja pri propuštanju vazduha i tečnosti polazeći od pretpostavke da su netkane strukture izotropne [144].

Pošto su kapilarni kanali kod vrlo poroznih netkanih tekstilnih struktura, verovatno nedefinisani, to predstavlja problem za modelovanje transmisije fluida upotrebom klasične kapilarne teorije.

Happel je 1959. uspostavio model transmisije fluida polazeći od pretpostavke da su vlakna u netkanim strukturama orijentisana u specifične tipove neusmerenih grupa vlakana. U realnim uslovima vlakna su orijentisana u različitim pravcima što se definiše preko distribucije orijentacije vlakana. Mao i Russel su 1999. uspostavili model koji

uzima u obzir strukturne parametre, kao što su prečnik vlakna, distribuciju vlakana i poroznost [144]:

$$k(\theta) = -\frac{1}{32} \frac{\delta^2}{\phi} \left\{ \frac{ST}{\sum_{\theta_i=0}^{\pi} \Omega(\theta_i) [T \cos^2(\theta - \theta_i) + S \sin^2(\theta - \theta_i)]} \right\}$$

$$\text{Gde je } S = [2 \ln \phi - 4\phi + 3 + \phi^2] \text{ i } T = \left[\ln \phi + \frac{1 - \phi^2}{1 + \phi^2} \right]$$

θ – pravac toka

θ_i – orijentacija vlakna u bilo kom pravcu tekstilne površine

ϕ – zapremina dela čvrstog materijala

$k(\theta)$ - propustljivost u posmatranom pravcu netkanog tekstilnog materijala

δ - prečnik vlakna

Ω - orijentacija vlakna u funkciji distribucije

Na osnovu ovog modela, stepen propustljivosti fluida u vertikalnom ($\theta = 0$) i horizontalnom ($\theta = \frac{\pi}{2}$) pravcu može se predvideti, kao i u svim ostalim pravcima.

Poroznost i prečnik vlakna fundamentalno su važni pri predviđanju propustljivosti netkanog tekstilnog materijala, jer je netkani tekstilni materijal kompresibilan pa poroznost varira sa debljinom. Na osnovu ovog modela došlo se do zaključka da anizotropija orijentacije vlakana korespondira sa anizotropijom permeabilnosti u različitim pravcima. Distribucija orijentacije vlakana i prečnik vlakna imaju ključnu ulogu pri određivanju permeabilnosti u različitim pravcima [144].

Za primenu netkanog tekstilnog materijala karakteristična je: poroznost, velika dodirna površina i sposobnost apsorpcije. Zahvaljujući tome netkani tekstilni materijali za medicinsku namenu mogu se dizajnirati kao:

1. sistemi za kontrolisano otpuštanje i nosači leka;
2. kao (semi)-permeabilni netkani flasteri za previjanje, površinsku negu i terapiju; i
3. kao netkani skelet za inženjering tkiva.

Netkane tekstilne materijale za medicinsku namenu karakteriše izuzetno velika poroznost, čak do 98%, i samo 2% polimera po zapremini. Veličina pora, u zavisnosti

od tehnološkog procesa proizvodnje i procesnih parametara, kreće se od 0,1 μm do 100 μm pa čak i više [144].

Jačina ovih tekstilnih materijala je ograničena, ali najčešće dovoljna za predviđenu namenu. Njihova elastičnost može biti manja i veća u zavisnosti od upotrebljenog polimera, finoće vlakana i procesa proizvodnje koji mogu biti različiti.

Često se standardni proizvodni procesi modifikuju prema specifičnim potrebama dobijanja željenih materijala, pri čemu ovi procesi smanjuju poroznost, menjaju površinska svojstva netkanog tekstilnog materijala i utiču na neophodnu biokompatibilnost.

Biokompatibilnost je glavni preduslov bezbedne upotrebe ovih materijala u medicinske svrhe, a lokalna kompatibilnost sa kožom ključni parametar pri ispitivanju mogućnosti njihove kliničke aplikacije.

Mikrobiološka ispravnost netkanih tekstilnih materijala je predmet istraživanja brojnih studija i odnosi se, kako na sterilizaciju, tako i na pozitivan doprinos pri redukciji mikroorganizama u medicinskom okruženju. Literaturni podaci u prethodnih pedeset godina pokazuju da su se mnogi naučnici bavili istraživanjem netkanih tekstilnih materijala „kao idealne bakterijske barijere“. Whyte je na osnovu laboratorijskih ispitivanja došao do zaključka da ovi materijali smanjuju površinsku kontaminaciju za 50-60 % efikasnije u odnosu na ispitivane tkane materijale. Ispitivanja postoperativnih infekcija pri upotrebi netkanih tekstilnih materijala, takođe, su pokazala značajan stepen smanjenja sa 6,5% na 1%. Veliki broj faktora utiče na stepen postoperativnih infekcija, ali sasvim je sigurno da je kontaminacija rane najkritičniji činiac. Usled toga, neophodna su opsežna i ozbiljna ispitivanja performansi netkanih tekstilnih materijala u pogledu mikrobne kontaminacije, kontrole eliminacije mikroorganizama sa hirurške rane i bezbednosti kako pacijenata, tako i medicinskog osoblja [117].

Bezbednost primene netkanih tekstilnih materijala obuhvata toksikološka ispitivanja koja isključuju akutna oralna, očna, subkutana, inhalatorna dejstva, primarnu senzibilizaciju i iritaciju kože, i druga nepoželjne toksične efekte [114-117].

Pre-klinički testovi biokompatibilnosti i ovih materijala kada je u pitanju biomedicinska namena obuhvataju test: citotoksičnosti (*in vitro*), iritacije i senzibilizacije (*in vivo*) [117- 118].

U ovom radu detaljno su ispitana i proučena svojstva netkanog tekstilnog materijala od mešavine polipropilenskih (PP) i viskoznih vlakana. Izvršena su pre-

klinička, a nakon toga i klinička ispitivanja kako bi se utvrdila biokompatibilnost i mogućnost bezbedne aplikacije biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim biološkim dejstvom.

Dobijanje specijalnih formi biomedicinskog tekstilnog materijala sa projektovanim upotrebnim svojstvima u pogledu efikasnosti, biokompatibilnosti i postojanosti ostvareno je uz korišćenje pogodnih, jednostavnih i jeftinih netkanih tekstilnih materijala za medicinsku namenu.

5.

MATRIJAL I METODE

5. 1. MATERIJAL I BIOLOŠKI AKTIVNI PREPARATI

5.1.1. Karakteristike polaznih tekstilnih materijala za dobijanje medicinskih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim biološkim dejstvom

Izbor tipa tekstilnih materijala, kao podloge za polimer-nosač leka, predodređen je njihovim ponašanjem kao biporoznih (mikro i makroporoznih) depoa leka. Pri dizajniranju biološki aktivnih depo sistema treba imati u vidu i njihovu dvostruku strukturu u pogledu komponenti: polimer-tekstilni materijal i lek-polimer. Kao tekstilna baza mogu se koristiti sve vrste tekstilnih materijala u zavisnosti od namene.

Za konačan izbor tekstilnog materijala izuzetno je važno proceniti svrhu i cilj formiranog biomedicinskog tekstilnog materijala (tretiranje inficiranih rana, zaustavljanje krvarenja, transdermalna terapija, itd.).

Sorpciona svojstva zavise od ukupne zapremine pora, a ukupna zapremina pora zavisi od vrste tekstilnog materijala (tkanina, pletenina, netkani tekstilni materijal), strukture tekstilnog materijala (načina međusobnog povezivanja strukturnih elemenata), hemijske prirode vlakana, gustine, itd. Maksimalna poroznost karakteriše tekstilne materijale tipa pletenine [5].

Tekstilni materijali korišćeni pri dizajniranju biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim dejstvom, kao transdermalnih sistema, imaju sve neophodne performanse:

- sertifikat za medicinsku upotrebu;
- higroskopnost; propustljivost vazduha i vlage (rana mora da „diše“, dok zaustavljanje vlage može favorizovati razvoj infekcije; kompaktnost (izdvojena vlakna mogu izazvati infekciju);
- prijatnost,
- fleksibilnost i konfor u kontaktu sa površinom rane ili kožom;
- malo skupljanje;
- netraumatski karakter;
- mogućnost sterilizacije;

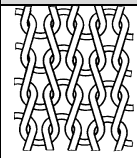
- mogućnost aplikacije polimerne kompozicije.

U tabelama 5.1.-5.3. prikazani su strukturni parametri tkanih, pletenih i netkanih tekstilnih materijala koji su korišćeni kao podloga za dizajniranje biomedicinskih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim (antimikrobnim i anestezijskim) biološkim dejstvom.

Tabela 5.1. Strukturni parametri tkanina

Sirovinski sastav	Prepletaj	Finoća pređe [tex]		Masa [gm ⁻²]	Gustina tkanine [dm ⁻¹]		Debljina [mm]
		osnova	potka		osnova	potka	
100 % viskoza	platno	20	20	132	220	170	0.35
100 % PES	platno	18	18	120	380	280	0.30

Tabela 5.2. Strukturni parametri pletenine

Sirovinski sastav	Prepletaj	Finoća pređe [tex]	Gustina pletenine [dm ⁻¹]		Masa pletenine [g·m ⁻²]	Debljina pletenine [mm]
			Po dužini	Po širini		
100% PA 6.6		18	173	249	223	0,593

Netkana tekstilna podloga predstavlja inertni medicinski tekstilni materijal, sastavljen od mešavine polipropilenskih (PP) i viskoznih vlakana, i 100% poliestarskih vlakana, termički povezanih, čiji su strukturni parametri prikazani u tabeli 5.3.

Tabela 5.3. Strukturni parametri netkanog tekstilnog materijala

Sirovinski sastav	Masa [gm ⁻²]	Finoća vlakana [dtex]	Debljina [mm]
PP 50 % /viskoza 50 %	84	1.7/1.7	0.90
PP 50 % /viskoza 50 %	94	1.7/1.7	0.94
PES 100%	96	1.9/1.9	0.90

5.1.2. Biološki aktivna i druga sredstva za dobijanje medicinskih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim dejstvom

- Hitozan, polisaharid (poli-D-glukozaamin), produkt deacetilovanja hitina sa stepenom deacetilovanja 78-82 %, čistoće za medicinsku namenu. Proizvođač: Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
- Gentamicin sulfat, "Galenika", Beograd
- Amoksicilin, "Galenika", Beograd
- Natrijum fusidinat, "Galenika", Beograd
- Fusidinska kiselina
- Lidokain, "Galenika", Beograd
- Etanol, apsolutni, „Alkaloid“ Skoplje
- Glicerol, „Alkaloid“ Skoplje
- Fiziološki rastvor, 0,95% NaCl
- AgNO₃,
- CuSO₄,
- CH₃COOH
- Autohtono etarsko ulje sibirske jele *Abies sibirica*, BeoLab laboratorija, Beograd
- Autohtono etarsko ulje ruzmarina *Rosmarinus officinalis*, BeoLab laboratorija, Beograd

- Autohtono etarsko ulje kantariona, BeoLab laboratorija, Beograd
- Površinski aktivno sredstvo TWEEN 20, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
- Hranljivi bujon, institut " Torlak" , Beograd
- Hranljivi agar, institut " Torlak" , Beograd
- Sladni agar, institut " Torlak ", Beograd
- Adherentni sloj L929 ćelija, VMA Beograd
- Sterilni vodeni rastvor fenola
- Medijum za kulturu ćelija- kompletni medijum za kulture: RPMI 1640 (Sigma) sa dodacima
- Fetalni teleći serum, "Galenika", Beograd
- Glutamin, (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)
- Penicilin, 100 IU/ml, "Galenika" , Beograd
- Streptomycin, "Galenika", Beograd
- Ćelije – NCTC, klon L929, adizotropno tkivo miša, Hammersmit Hospital, London, UK, Department of Immunology

5.1.3. Indikatorski mikroorganizmi korišćeni za testiranje antimikrobnog dejstva

- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9023
- *Escherichia coli* ATCC 2592
- *Candida albicans* ATCC 2443
- *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352

5.2. METODE ZA ISPITIVANJE EFIKASNOSTI BIOMEDICINSKIH TEKSTILNIH MATERIJALA SA ANTIMIKROBNIM DEJSTVOM

5.2.1. Metoda difuzije na agarnoj ploči

Metoda difuzije na agarnoj ploči, kvalitativna metoda za određivanje efikasnosti biomedicinskih tekstilnih materijala, korišćena je za određivanje inhibitorne aktivnosti, odnosno supresije rasta patogenih mikroorganizama [114-117]. Pre samog određivanja inhibitorne aktivnosti, vršena je priprema uzoraka biomedicinskog tekstilnog materijala. Korišćeni su uzorci biomedicinskog materijala dimenzija 1 x 1 cm ili prečnika 1 cm. Hranljiva agarna podloga (0,6 % agara) je zasejavana indikatorskim mikroorganizmima i nakon homogenizacije (Vortex), prelivane su Petri šolje sa test uzorcima antimikrobnog tekstilnog materijala. Nakon očvršćavanja, Petri šolje su inkubirane na 37 °C, tokom 24 h.

Merene su širine zone inhibicije (bistre zone) rasta test indikatorskih mikroorganizama oko uzoraka.

Praćenje antimikrobne aktivnosti ovom metodom vršeno je i nakon stajanja uzoraka u fiziološkom rastvoru za različit vremenski period.

Uzorci netkanog biomedicinskog tekstilnog materijala su stavljeni u epruvete sa 9 ml fiziološkog rastvora, a zatim, nakon različitih vremenskih perioda (5, 10, 15, 30, 60, 120 min, 24 h i mesec dana), vađeni i sušeni u termostatu na 37°C, 24 h. Nakon toga određivana je inhibitorna aktivnost metodom difuzije na agarnoj ploči.

Praćenje antimikrobne aktivnosti metodom difuzije na agarnoj ploči vršeno je i nakon 6 meseci, 1 godine i 2 godine kako bi se odredila stabilnost veze tkanina-bioaktivna supstanca. Biomedicinski tekstilni materijali su čuvani na sobnoj temperaturi. Ova ispitivanja su vršena sa ciljem da se utvrdi i predvidi trajnost i postojanost pripremljenih antimikrobnih biomedicinskih tekstilnih materijala. Stabilnost veze tkanina-bioaktivna supstanca testirana je tako što su uzorci biomedicinskog tekstilnog materijala navedenih dimenzija stavljeni na vlažnu podlogu agara u sterilnim uslovima i tako čuvani određeni vremenski period (5, 10, 15, 30, 60, 120 min, 24 h i 7, 14, 21 i 30 dana). Po isticanju određenog vremena uzorci se premeštaju na Petri šolje sa hranljivim agarom i prelivaju pripremljenom kulturom. Zasejavanje se vrši standardno u termostatu na 37°C tokom 24 h i mere se zone inhibicije.

Petri šolje sa hranljivim agarom na kojima su bili uzorci biomedicinskog tekstilnog materijala se, takođe, prelivaju kulturom u hranljivom bujonu i zasejavaju standardno. Prisustvo zone inhibicije rasta mikroorganizama ukazuje na otpuštanje aktivne supstance iz biomedicinskog tekstilnog materijala u određenom vremenskom periodu.

5.2.2. Metoda određivanja inhibitorne aktivnosti na osnovu broja ćelija

Određivanje broja ćelija, kvantitativna metoda za određivanje efikasnosti biomedicinskih tekstilnih materijala, vršeno je standardnom metodom decimalnog razblaženja u sterilnom fiziološkom rastvoru i zasejavanja na hranljivom agaru.

Inkubacija zasejanih Petri šolja vršena je 48 h na 37 °C u mikroaerofilnim uslovima, nakon čega su brojane izrasle kolonije, pod pretpostavkom da je svaka ćelija dala po jednu koloniju.

Za rezultat je uzimana srednja vrednost dva razređenja na kojima je uočen rast kolonija. Ukupan broj ćelija se izračunava na sledeći način:

UKUPAN BROJ = $n \times a \times r$ (broj ćelija/ml uzorka)

n - broj delova na koje je podeljena Petri šolja

a - broj ćelija u jednom delu

r - razblaženje

Uzorci netkanog biomedicinskog tekstilnog materijala dimenzija 1x1 cm su stavljeni u epruvete sa 9 ml fiziološkog rastvora pod sterilnim uslovima. Nakon toga je vršeno zasejavanje patogenih mikroorganizama (*E. Coli*, *S. Aureus*, *Klebsiella*, *P. Aeruginosa*, *C. Albicans*) iz sveže prekonoćne kulture. Uzorci su inkubirani na 37°C u tresilici (120 rpm – „Shake-flask“ metoda). Za svaku kulturu je određen početni broj ćelija standardnom metodom decimalnog razblaženja i zasejavanjem na tripton soja agaru. Inhibitorski uticaj biomedicinskog tekstilnog materijala praćen je za različit vremenski period 5, 10, 15, 30, 60, 120 minuta i 24 h ili u toku 1, 7, 14, 21 i 30 dana.

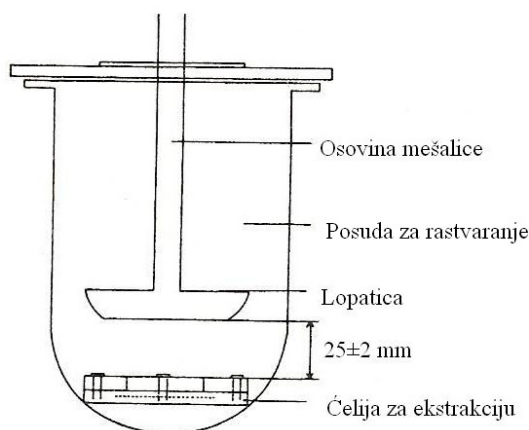
Inkubacija zasejanih Petri šolja vršena je 24 h, na 37 °C, nakon čega su brojane izrasle kolonije.

5.2.3. *In vitro* otpuštanje gentamicinsulfata i lidokaina, Francova ćelija

Provera funkcionalnih sposobnosti dobijenog antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala izvršena je u laboratorijskim uslovima proučavanjem desorpcije gentamicinsulfata, lidokaina, i kombinovano gentamicinsulfata i lidokaina sa vlaknastih uzoraka.

Za ispitivanje je korišćena aparatura sa lopaticom (slika 5.1), Francova difuziona ćelija [62, 156]. Ova vrsta ispitivanja koristi se da bi se odredila brzina rastvaranja lekovite supstance sa transdremalnih sistema, flastera. Sipa se određena zapremina medijuma za rastvaranje u posudu i termostatira do propisane temperature, $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Flaster se precizno centrira u ćeliji. Površina sa koje se oslobađa lekovita supstanca treba da bude okrenuta prema gore. Ćelija se zatvori, postavi ravno na dno posude i uključi mešalica. Brzina okretanja lopatice podesi se na 100 o/min ili 75 o/min. U prethodno definisanim intervalima vrši se uzorkovanje iz zone koja se nalazi na sredini između površine medijuma i vrha lopatice, i na udaljenosti najmanje 1 cm od zida posude. Vrši se analiza svakog uzorka, a po potrebi se koriguje gubitak u zapremini. Tokom ispitivanja održava se rastojanje 25 ± 2 mm između flastera i lopatice. Temperatura se održava $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Desorbovana količina gentamicinsulfata i lidokaina određivana je snimanjem UV spektara (SHIMADZU UV – Visible Recording Spectrophotometre UV-260) rastvora iz kog se vrši desorpcija, u predviđenim vremenskim intervalima. Za određivanje količine otpuštenog leka korišćena je HPLC metoda (High-performance liquid chromatography). Na ovaj način proučavana je i kinetika reakcije desorpcije i izračunavana količina gentamicinsulfata koju je vlakno otpustilo.



Slika 5.1. Aparatura sa lopaticom iznad ćelije

Za određivanje otpuštene količine gentamicinsulfata eksperiment je vršen pri sledećim uslovima:

- brzina rotacije 75 rpm,
- zapremina rastvora 350 ml,
- pufer fosfatni pH=7,4 (Ph.JugV),
- uzorkovanje 3 ml,
- zapremina zamenjenog rastvora 9 ml.

Za određivanje otpuštene količine lidokaina eksperiment je vršen pri sledećim uslovima:

- brzina rotacije 100 rpm,
- zapremina rastvora 500 ml,
- pufer fosfatni pH=7,4 (Ph.JugV),
- uzorkovanje 3 ml,
- zapremina zamenjenog rastvora 9·3 ml.

Za određivanje otpuštene količine gentamicinsulfata i lidokaina kada su imobilisani kombinovano eksperiment je vršen pri sledećim uslovima:

- brzina rotacije 100 rpm,
- zapremina rastvora 500 ml,
- pufer fosfatni pH=7,4 (Ph.JugV),
- uzorkovanje 3 ml,
- zapremina zamenjenog rastvora 9·3 ml.

5.2.4. Metoda za određivanje poroznosti netkanog tekstilnog materijala

Poroznost strukture netkanog tekstilnog materijala, pre i nakon antimikrobne obrade, ispitivana je metodom živine porozimetrije. Ova metoda se zasniva na principu utiskivanja žive u pore tekstilnog materijala pod dejstvom pritiska P . Obzirom da živa predstavlja tečnost koja ne kvasi čvrsta tela, da je ugao kvašenja θ nezavisan od vrste materijala, moguće je koristiti jednačinu koju je opisao Washburn i koja daje zavisnost prečnika pora od primenjenog pritiska [157-159].

$$D = \frac{-4\gamma \cos \theta}{P}$$

gde su: γ – površinski napon Hg

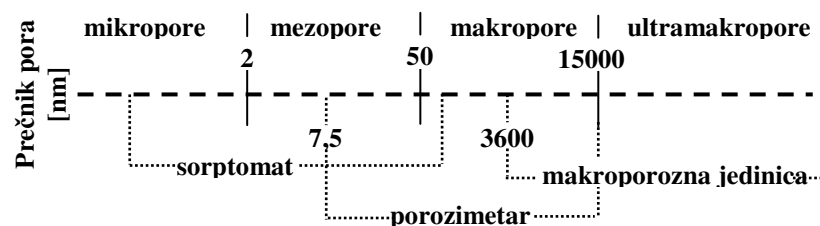
θ – ugao kvašenja Hg

P – primenjeni pritisak

D – prečnik pora

Za eksperiment je korišćen Carlo Erba Porosimeter 2000 koji radi u opsegu pritisaka 0,1 – 200 MPa, što odgovara prečniku pora od 7,5 – 15000 nm, kao i odgovarajuća makroporozna jedinica (Macropores unit 120) kojom je moguće određivati ultramakropore (veće od 15000 nm). Makroporozna jedinica, takođe, radi na principu utiskivanja žive u pore, ali u oblasti pritisaka nižih od atmosferskog.

Na slici 5.2. dat je šematski prikaz podele pora i odgovarajućeg instrumenta za definisane oblasti veličina pora.



Slika 5.2. Šematski prikaz podele pora i odgovarajućeg instrumenta za definisane oblasti veličina pora

Oblasti rada porozimetra i makroporozne jedinice prikazani na slici 5.2. odnose se na korišćeni Carlo Erba porozimetar 2000.

5.3. METODE ZA ODREĐIVANJE BIOKOMPATIBILNOSTI BIOMEDICINSKIH TEKSTILNIH MATERIJALA SA ANTIMIKROBNIM DEJSTVOM

Metode ispitivanja citotoksičnosti *in vitro*, primarne kutane iritacije i senzibilizacije *in vivo* su izvršene prema matriksu za ispitivanje biokompatibilnosti i po preporukama i vodičima publikovanih u Guidelines ISO 10993. *In vivo* eksperimenti rađeni su prema zahtevima standarda ISO 10993-2 za brigu o životinjama (Animal Welfare Requirements) [118-120, 160].

Ispitivanje senzibilizacije i primarne kutane iritacije izvršeno je na eksperimentalnim životinjama prema preporukama standarda ISO 10993-10 (International Organization for Standardization, 1999).

5.3.1. Ispitivanje citotoksičnosti *in vitro*

Test je izveden po proceduri za laboratorijska ispitivanja prema zahtevima standarda ISO 10993-5:1992 (E).

- Sterilisan antimikrobni tekstilni materijal je u obliku flastera, dimenzija 5x5 mm postavljen je na adherentni sloj L929 ćelija.
- Kao kontrolni uzorak korišćen je materijal koji ne izaziva citotoksičnu reakciju (Stomatološka sisaljka SALIGAL^R).
- Pozitivna kontrola - sterilni vodeni rastvor fenola, 4%.

Posebna kontrola-kultura ćelija fibroblasta bez test materijala.

- Medijum za kulturu ćelija - kompletni medijum za kulture: RPMI 1640 (Sigma) sa dodacima, 10% fetalnog telećeg seruma (ICN), 2mM glutamina (Sigma), 100 IU/ml penicilina (Galenika) i 0.5% streptomicina (Galenika).
- Korišćene ćelije – NCTC, klon L929, adizotropno tkivo miša, Hammersmit Hospital, London, UK, Department of Immunology.
- Uslovi: inkubacija na 37°C sa 5% CO₂, termostat Heraeus. Procedura je rađena ispod sterilnog vertikalnog laminara.
- Promene normalne morfologije ćelija mogu se numerički izraziti prema numeričkoj skali prikazanoju tabeli 5.4. Indeks citotoksičnosti (0 - 5) je određen na osnovu procenta liziranih ćelija: 0 - nedektabilna citotoksičnost; 1 - manje od 20% liziranih ćelija; 2 - 20-40% liziranih ćelija; 3 - >40% do < 60% liziranih ćelija; 4 - 60% do < 80% liziranih ćelija; 5 - više od 80% liziranih ćelija.

Tabela 5.4. Numerička skala za procenu citotoksičnosti

Indeks citotoksičnosti	Klasifikacija test preparata
0	Nema citotoksičnog efekta
1	Blaga citotoksičnost
2 i 3	Umerena citotoksičnost
4 i 5	Ozbiljna citotoksičnost

5.3.2. Ispitivanje senzibilizacije *in vivo*

- Podaci o životinjama: vrsta-Zamorac (guinea pig)
- Broj životinja: 10 + 5 (kontrolnih)
- Aplikacija: antimikrobni netkani tekstilni materijal je u obliku flastera (dimenzija 2.5x2.5 cm) aplikovan na površinu obrijane kože dorzolateralno (kranijalno – bliže skapulji) svakog od 10 zamoraca. Kontrolni uzorak - sterilna gaza (dimenzija 2.5x2.5 cm) natopljena sa 0,2 ml izotoničnog rastvora NaCl, postavljena je kod 5 zamoraca. Ispitivani i kontrolni uzorak je bio u kontaktu sa kožom 6 sati. Druga aplikacija je obavljena 7 dana posle prve, treća aplikacija 7 dana posle druge, četvrta 7 dana posle treće, a peta aplikacija 14 dana posle poslednje aplikacije. Posmatranje eventualnih lezija vršeno je neposredno nakon uklanjanja test preparata, kao i 24 h i 48 h posle svake od pet aplikacija.

Indeks senzibilizacije određen je na bazi numeričke skale za procenu eritema i edema, Tabela 5.5. i 5.6.

Skor senzibilizacije (i za kontrolnu i za eksperimentalnu grupu) izračunava se tako što se ukupan zbir brojevanih vrednosti edema i eritema za svih 10 eksperimentalnih životinja podeli sa brojem očitavanja. Očitavanje je izvršeno neposredno nakon uklanjanja preparata, 24 h i 48 h posle uklanjanja preparata za četiri uzastopne aplikacije, a posebno za petu aplikaciju. Indeks senzibilizacije se izračunava deljenjem vrednosti skora senzibilizacije sa brojem životinja.

Skor senzibilizacije = (edem + eritem) / broj očitavanja

Indeks senzibilizacije = Skor senzibilizacije/ broj eksperimentalnih životinja

Tabela 5.5. Numerička skala za procenu eritema

ERITEM	STEPEN
Bez eritema	0
Blag eritem	1
Dobro definisan eritem	2
Izražen eritem	3
Težak eritem (duboke lezije, kraste, opekotine, nekroze)	4

Tabela 5.6. Numerička skala za procenu edema

EDEM	STEPEN
Bez edema	0
Veoma blag edem	1
Blag edem (ivice dobro definisane)	2
Umeren edem (oko 1 mm debljine)	3
Težak edem (debljina veća od 1 mm, i širi se van polja aplikacije)	4

5.3.3. Ispitivanje primarne kutane iritacije *in vivo*

- Podaci o životinjama: vrsta-Kunić, soj-Novozelanski Beli
- Broj životinja: 3
- Aplikacija: antimikrobni tekstilni materijal je u obliku flastera (dimenzija 2.5x2.5 cm) postavljen jednokratno direktno na površinu obrijane kože sa leve i desne strane kranijalno na svaki od 3 kunića, što ukupno čini 6 eksperimentalnih mesta. Kao kontrola, na telu životinje se postavljaju uzorci sterilne gaze istog oblika i dimenzija, natopljene sa 0,2 ml izotoničnog rastvora NaCl. na šest površina kaudalno od eksperimentalnog mesta. Ispitivani i kontrolni uzorci ostaju u kontaktu sa kožom 4 sata.

Posmatranje kutanih lezija vršeno je 1, 24, 48 i 72 h nakon odstranjivanja ispitivanog preparata i kontrolnog uzorka. Kutane promene procenjujane su na koži za

svaki navedeni period i numerički određene prema tabeli 5.7. Izračunavanje indeksa primarne kutane iritacije određeno je na bazi dobijenih rezultata pomoću skale za procenu eritema i edema u tabeli 5.5. i 5.6.

Skor iritacije = (edem + eritem) / broj očitavanja

Indeks kutane iritacije = Skor iritacije/ broj aplikacionih mesta

Brojčane vrednosti dobijene za edem i eritem 1 h nakon uklanjanja preparata ne ulaze u kalkulaciju. Indeks primarne kutane iritacije se izračunava deljenjem vrednosti skora iritacije sa brojem aplikacionih mesta (šest).

Tabela 5.7. Numerička skala za procenu iritacije

Indeks primarne kutane iritacije	Klasifikacija test preparata
0,0 – 0,4	Neiritirajući
0,5 – 1,9	Blago iritirajući
2,0 – 4,9	Iritirajući
5,0 – 8,0	Jako iritirajući

5.3.4. Kliničko ispitivanje *in vivo*

Kliničko ispitivanje razvijenih biomedicinskih tekstilnih materijala kao transdermalnih sistema u vidu flastera vršeno je na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Ispitivanja su vršena na 26 pacijenata. Praćene su alergijske promene i lokalne zapaljenske promene kod ispitanika na mestu i oko mesta aplikacije biomedicinskog tekstilnog materijala.

5.4. POSTUPAK DOBIJANJA BIOMEDICINSKIH TEKSTILNIH MATERIJALA SA ANTIMIKROBNIM, ANESTEZIJSKIM I KOMBINOVANIM DEJSTVOM ZA MEDICINSKU NAMENU

5.4.1. Opis primenjenog postupka dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala

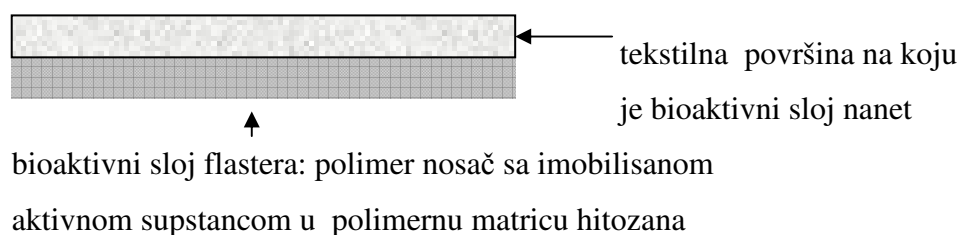
Svi antimikrobni biomedicinski tekstilni materijali dobijeni su adhezijom polimerne hitozanske matrice koja sadrži aktivnu antimikrobnu komponentu na osnovni tekstilni materijal (netkani tekstilni materijal, tkaninu ili pleteninu). Postupak formiranja antimikrobnih tekstilnih materijala sastoji se iz tri faze:

I faza – rastvaranje hitozana,

II faza – rastvaranje aktivne antimikrobne komponente u hitozanu,

III faza – nanošenje polimerne hitozanske matrice koja sadrži aktivnu antimikrobnu komponentu na osnovni tekstilni materijal

Aktivna supstanca je ovim postupkom imobilisana u polimernu matricu hitozana, kao polimer nosača, u željenoj koncentraciji, na površinu tekstilne podloge (Slika 5.3.). Postupak dobijanja ovog antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala razvijen je na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, u okviru Projekta pod naslovom Razvoj biomedicinskih tekstilnih materijala i proizvoda programiranih svojstava [28].



Slika 5.3. Šema flastera sa imobilisanim gentamicinsulfatom na njegovoj površini

Količina imobilisane aktivne supstance može da varira u širokom opsegu, saglasno zahtevu za optimalnom koncentracijom. Primljeni proizvodni postupak dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim, anestezijskim i kombinovanim dejstvom dovodi do smanjenja makropora od 15 – 20 % u odnosu na polazni netkani tekstilni materijal (koji se u medicinskoj praksi koristi kao zaštitni

inertan ili neutralan materijal), ali istovremeno povećava učešće mikropora i razvijenost površine. Specifična površina dobijenog bioaktivnog antimikrobnog tekstilnog materijala iznosi 12,27 m²/g.

Primenjeni postupak bi se mogao opisati kroz sledeće korake:

- Rastvaranje hitozana: 10 grama hitozana, 15 ml 20% sirćetne kiseline i 250 ml destilovane vode, pH 5. Polisaharid (poli-D-glukoamin), hitozan predstavlja produkt deacetilovanja hitina sa stepenom deacetilovanja 78-82 %, čistoće za medicinsku namenu. Proizvođač: Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
- Gentamicinsulfat kao aktivna supstanca, vodeni rastvor. Koncentracija aktivne supstance na biomedicinskom tekstilnom materijalu, flasteru, može da varira u širokom opsegu:
 - 0,09 mg/cm²,
 - 0,90 mg/cm²,
 - 0,10 mg/cm²,
 - 1,00 mg/cm²,
 - 0,15 mg/cm²,
 - 0,20 mg/cm².
- Lidokain kao aktivna supstanca, vodeni rastvor. Koncentracija aktivne supstance na biomedicinskom tekstilnom materijalu, flasteru:
 - 1,00 mg/cm²
 - 5,00 mg/cm².
- Kombinacija gentamicinsulfata i lidokaina, vodeni rastvori. Koncentracija aktivne supstance na biomedicinskom tekstilnom materijalu, flasteru:
 - 0,50 mg/cm² gentamicinsulfata i 0,50 mg/cm² lidokaina
 - 2,50 mg/cm² gentamicinsulfata i 2,50 mg/cm² lidokaina
- Natrijumfusidinat kao aktivna supstanca, alkoholni rastvor. Koncentracija aktivne supstance na biomedicinskom tekstilnom materijalu, flasteru:
 - 0,35 mg/cm² ili 4,50% u odnosu na masu netkanog tekstilnog materijala.

- Ulje jele i ruzmarina kao aktivna supstanca imobilisana u hitozan hidrogelu. Koncentracija aktivne supstance na biomedicinskom tekstilnom materijalu, flasteru:
 - 0,20 mg/cm² ili 2,50% u odnosu na masu netkanog tekstilnog materijala
- Ukupno je tretirano 16 uzoraka tekstilnog materijala različite strukture i sirovinskog sastava, i to: 6 uzoraka netkanog tekstilnog materijala PP/viskoza, 4 uzorka PES tkanine, 5 uzoraka viskozne tkanine i 1 uzorak PA pletenine.

Za tretiranje polaznih tekstilnih materijala korišćene su različite procedure. U tabelama 5.8 i 5.9 dat je pregled korišćenih procedura za antimikrobnu obradu tekstilnog materijala uljima jele i ruzmarina.

Tabela 5.8 Pregled procedura za antimikrobnu obradu tekstilnog materijala uljem jele

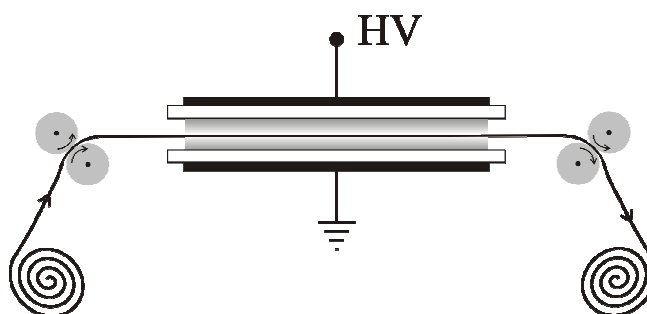
SREDSTVO	HITZAN GEL [ml]	ULJE JELE [ml]	H2O [ml]	GLICERIN [ml]
A	25	1,0	10	0,00
B	25	2,5	10	0,00
C	25	2,5	10	1,25
D	25	5,0	10	0,00

Tabela 5.9 Pregled procedura za antimikrobnu obradu tekstilnog materijala uljem ruzmarina

SREDSTVO	HITZAN GEL [ml]	ULJE RUZMARINA [ml]	H2O [ml]	GLICERIN [ml]
E	25	1,0	10	0,00
F	25	2,5	10	0,00
G	25	5,0	10	0,00
H	25	2,5	10	1,25

5.4.2. Modifikovanje uzoraka tekstilnog materijala plazmom i tretiranje antimikrobnim agensima

Modifikovanje tekstilnog materijala plazmom vršeno je pod naponom 180 V i 220 V i pri brzini 70 cm/min, pod atmosferskim pritiskom. Modifikacija plazmom vršena je tako što je uzorak tekstilnog materijala postavljen između elektroda, a zatim je uspostavljeno pražnjenje u vremenskom periodu od 60 s. Za taj vremenski period uzorak tekstilnog materijala koji se nalazi između elektroda izložen je dejstvu aktivnih čestica iz plazme koje dovode do promena površinskih svojstava tekstilnog materijala. Sistem elektroda sastoji se od dve paralelne aluminijumske ploče dimenzija 200 x 70 mm koje su obložene staklom debljine 1 mm i nalaze se na međusobnom rastojanju 3 mm. Sva opisana merenja vršena su u vazduhu pri atmosferskom pritisku. Šema eksperimenta prikazana je na slici 5.4 [161].



Slika 5.4. Šema eksperimenta

Antimikrobni tretman tekstilnog materijala koji je modifikovan plazmom vršen je rastvorom srebronitrata različite koncentracije: 0,25%, 0,50% i 1,00%, 2,00% rastvorom bakarsulfata, kao i 2,00% rastvorom gentamicinsulfata. Eksperimentalni uslovi pri kojima je vršena obrada na temperaturi $22 \pm 2^\circ\text{C}$, i pri pH rastvora 7.0 su:

- Rastvor za sorpciju: AgNO_3 0,25%, AgNO_3 0,50%, AgNO_3 1,00%;
- Rastvor za sorpciju: CuSO_4 2,00%
- Rastvor za sorpciju: gentamicinsulfat 2,00%
- Vreme sorpcije: 5 min
- Modul kupatila: 1: 100

Formirani antimikrobni uzorci ispitivani su na različite gram-pozitivne i gram-negativne bakterije i gljivice upotrebom standardnih mikrobioloških metoda [161].

6.

REZULTATI I DISKUSIJA

6.0. EFIKASNOST I BOKOMPATIBILNOST BIOMEDICINSKIH TEKSTILNIH MATERIJALA SA ANTIMIKROBNIM I KOMBINOVANIM BIOLOŠKIM DEJSTVOM

6.1. Antimikrobna aktivnost biomedicinskih tekstilnih materijala širokog spektra dejstva

Rezultati merenja širine zone inhibicije rasta (bistre zone, baktericidno ili fungicidno dejstvo i difuzne zone (d)), preko koje je praćena antimikrobna aktivnost, indikatorskih mikroorganizama oko uzoraka antimikrobnog tekstilnog materijala širokog spektra dejstva, za različite vrste tekstilnog materijala kao podloge, prikazani su u tabeli 6.1. Kolićina imobilisanog gentamicinsulfata iznosila je $0,15 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ tekstilnog materijala.

Tabela 6.1. Antimikrobna aktivnost razlićitih vrsta tekstilnih materijala sa imobilisanim gentamicinsulfatom

Vrsta antimikrobnog tekstilnog materijala	Širina zone inhibicije rasta, (mm)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>C. albicans</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Netkani TM PP50 % / viskoza 50 %	11 +4,5 (d)	6 + 5 (d)	8+ 8 (d)	11+3,5 (d)	14,5 + 4 (d)
Netkani TM PES 100 %	12 + 5 (d)	5 + 6 (d)	9 + 5 (d)	12 + 0(d)	11 + 4 (d)
Tkanina PES 100 %	12 + 2 (d)	8 + 4 (d)	8 + 3,5 (d)	+	10 + 4,5 (d)
Tkanina viskoza 100 %	13 + 2 (d)	11+2 (d)	14 + 2 (d)	+	15 + 3,5 (d)
Pletenina PA 100 %	14 + 2 (d)	9,5+3,5 (d)	8 + 2 (d)	+	16 + 3,5 (d)

+ totalna inhibicija

Rezultati merenja širine zone inhibicije rasta patogenih mikroorganizama za različite vrste tekstilnih materijala tretiranih gentamicinsulfatom pokazuju dobro antimikrobno dejstvo i širok spektar dejstva. Antimikrobni tekstilni materijal koji je za podlogu imao 100% viskoznu tkaninu pokazao je najveću antimikrobnu aktivnost, baktericidno i fungicidno dejstvo, na sve ispitivane indikatorske mikroorganizme.

Rezultati merenja širine zone inhibicije rasta indikatorskih mikroorganizama oko uzoraka antimikrobnog tekstilnog materijala nakon stajanja u fiziološkom rastvoru i bez izlaganja fiziološkom rastvoru prikazani su u tabeli 6.2.

Količina imobilisanog gentamicinsulfata iznosila je $0,15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, tekstilna podloga netkani tekstilni materijal sirovinskog sastava 50% PP i 50% viskoza .

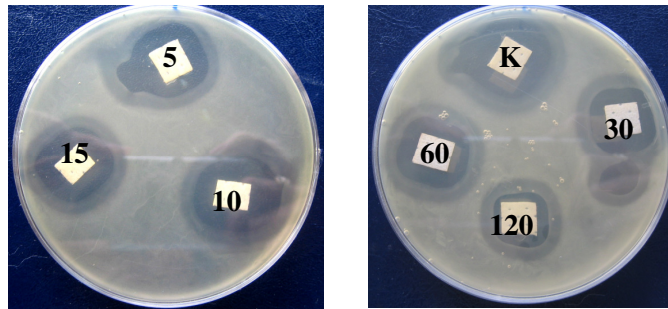
Tabela 6.2. Inhibitorna aktivnost test uzoraka antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala širokog spektra dejstva sa $0,15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ gentamicinsulfata u zavisnosti od vremena provedenog u fiziološkom rastvoru

Vreme stajanja uzoraka u 0,9% NaCl [min]	Širina zone inhibicije (mm)				
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
0	5,0 + 4(d)	11,0	5,5+1,5(d)	14,5	11,5
5	4,0 + 3(d)	10,0	9, 5+ 2 (d)	10,5	10,5
10	5,0 + 3(d)	10,0	12 + 2,5 (d)	12,0	10,0
15	5,0 + 3(d)	7,5	10 + 3,0 (d)	12,0	10,0
30	3,5 + 3(d)	9,5	6,0 + 2,0 (d)	12,0	9,5
60	3,5 + 3(d)	7,5	4,5+ 3,0 (d)	10,0	8,5
120	2,0 + 3(d)	8,0	3,0 +2,5 (d)	8,0	6,0
24 h	2,0 + 3(d)	6,0	4,0 +3,0 (d)	7,0	5,5

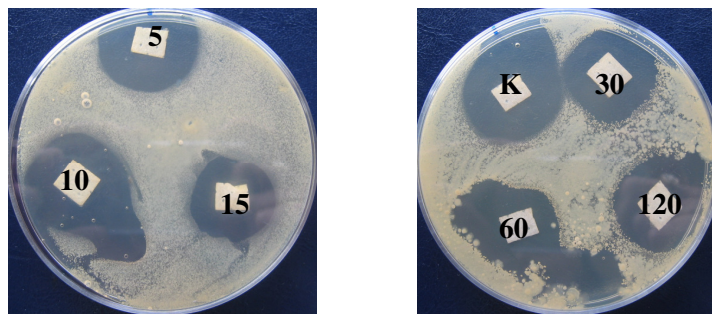
Na slikama 6.1.–6.5. je dat prikaz inhibicije rasta različitih patogenih indikatorskih mikroorganizama pod dejstvom uzoraka dobijenog antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala širokog spektra dejstva. Test uzorci antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala su proveli određeno vreme (5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 60 min i 120 min) u fiziološkom rastvoru, nakon čega je posmatrana njihova antimikrobna aktivnost na različite sojeve indikatorskih mikroorganizama. Oznake test uzoraka na slikama za sve indikatorske mikroorganizme (5, 10, 15, 30, 60,

120) odnose se na vreme provedeno u fiziološkom rastvoru. Oznaka K odnosi se na kontrolni uzorak koji nije stajao u fiziološkom rastvoru.

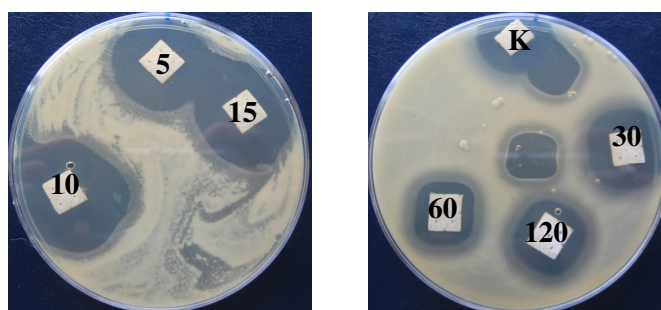
Biomedicinski materijal širokog antimikrobnog spektra dejstva sadrži 0,15 mg imobilisanog gentamicinsulfata po 1 cm² netkanog tekstilnog materijala, sirovinskog sastava 50% PP i 50% viskoza, kao podloge.



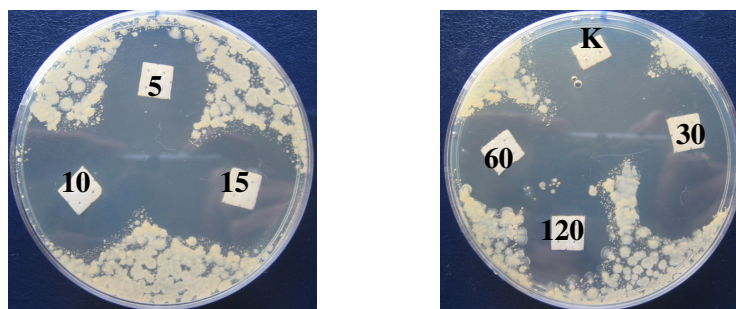
Slika 6.1. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *E. coli* usled prisustva biomedicinskog tekstilnog materijala



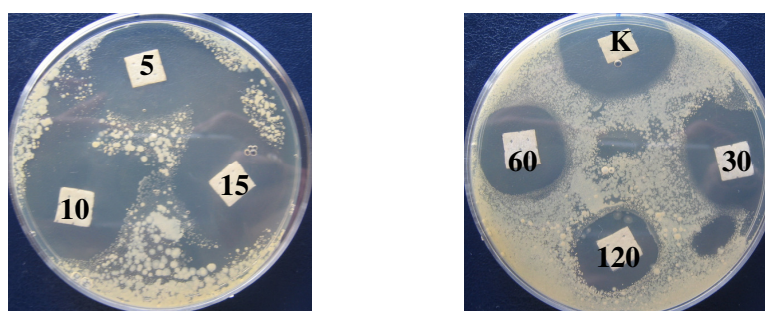
Slika 6.2. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *S. aureus* usled prisustva antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala



Slika 6.3. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *Klebsiella* usled prisustva antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala



Slika 6.4. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *P. aeruginosa* usled prisustva antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala



Slika 6.5. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *C. albicans* usled prisustva antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala

Rezultati merenja širine zone inhibicije rasta u tabeli 6.2. i slike 6.1.- 6.5. pokazuju inhibiciju rasta svih ispitivanih patogenih vrsta mikroorganizama i nakon stajanja u fiziološkom rastvoru. Konstantno otpuštanje gentamicinsulfata u odgovarajućem vremenskom intervalu uzrokuje biocidno dejstvo i predstavlja uslov za tretiranje hroničnih infekcija i prevenciju pratećih infekcija.

Kvantitativna analiza antimikrobne aktivnosti netkanog tekstilnog materijala tretiranog gentamicinsulfatom, preko rezultata broja preživelih mikroorganizama u fiziološkom rastvoru, u kojem su prethodno stajali test uzorci antimikrobnog netkanog tekstilnog materijala širokog spektra dejstva (5, 10, 15, 30, 60, 120 minuta i 24 h), prikazani su u tabeli 6.3. Paralelno je određen i početni broj mikroorganizama (inokulum).

Brojanje mikroorganizama u fiziološkom rastvoru je korišćeno da bi se testirala stabilnost veze antimikrobni preparat - vlakno, odnosno, da bi se utvrdilo da li je

otpuštanje aktivne supstance u kontaktu sa vlažnom sredinom kontrolisano i prolongirano.

Rezultati broja mikroorganizama (N) u cm^3 fiziološkog rastvora prikazani su u tabeli 6.3.

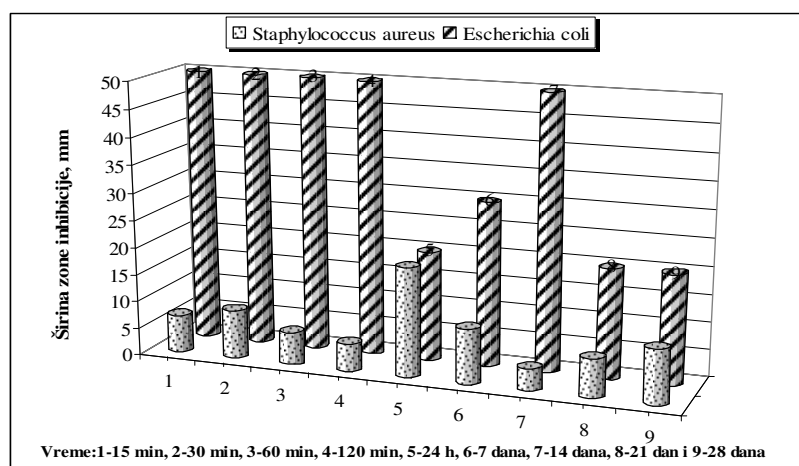
Tabela 6.3. Broj mikroorganizama u fiziološkom rastvoru u kom su bili uzorci bioaktivnog antimikrobnog tekstilnog materijala N/cm^3

Vreme stajanja u fiziološkom rastvoru, min	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	
Inoculum (0)	$1,0 \cdot 10^6$	$6,98 \cdot 10^6$	$2,0 \cdot 10^6$	$1,0 \cdot 10^6$	$1,0 \cdot 10^6$	
5	0	0	0	$1 \cdot 10^2$	$2,6 \cdot 10^3$	
10					$2,6 \cdot 10^3$	
15				$1 \cdot 10^2$	$2,6 \cdot 10^3$	
30				0	$2,0 \cdot 10^2$	
60					0	0
120						
1440						

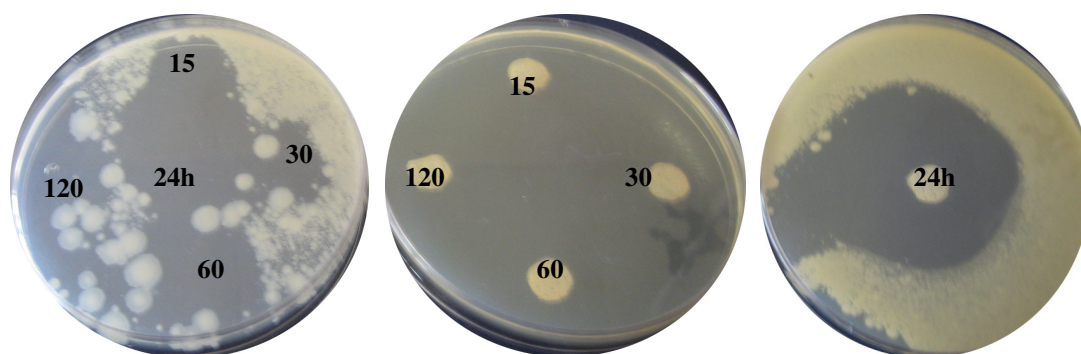
Rezultati u tabeli 6.3. pokazuju efikasnost bioaktivnog tekstilnog materijala. Nakon 5 minuta uništeni su patogeni mikroorganizmi *E. Coli*, *S.aureus* i *Klebsiella*, a nakon pola sata uništene su sve patogene vrste mikroorganizama, odnosno, njihov broj je nula.

Na slici 6.6. prikazani su rezultati širine zone inhibicije rasta gentamicinsulfatom sa povećanom koncentracijom, na *E. Coli* i *S.aureus*, u zavisnosti od vremena provedenog u fiziološkom rastvoru u cilju praćenja dinamike delovanja gentamicinsulfata. Količina nanetog gentamicinsulfata u ovom slučaju iznosila je $0,20 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ netkanog tekstilnog materijala. Povećanje količine aktivne supstance za 25 % uzrokovalo je totalnu inhibiciju rasta bakterija *S. aureus* u Petri šolji čiji je prečnik 5 cm (slika 6.7.b). Sa slike 6.6. i 6.7. se može uočiti smanjenje zone inhibicije rasta za *S. aureus* tek nakon 24 h provedena u fiziološkom rastvoru (slika 6.7.c) [28, 160].

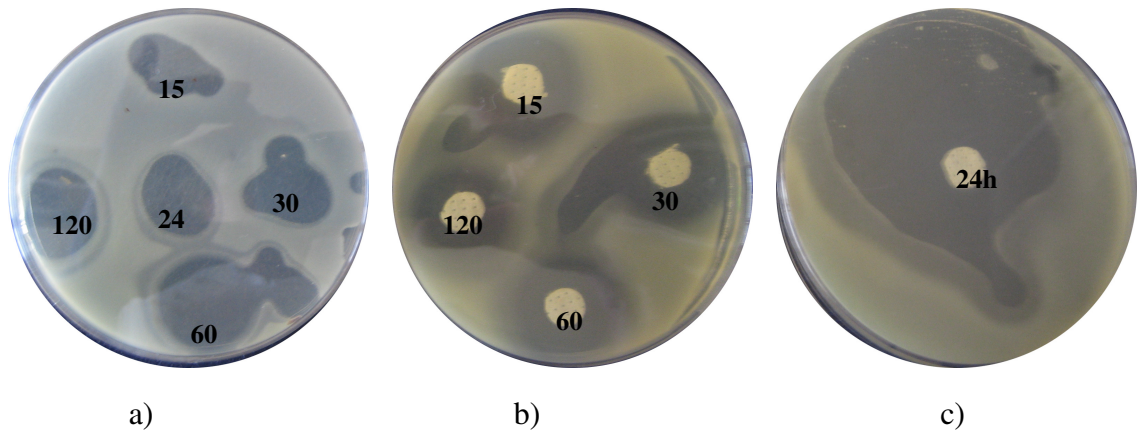
Kod *E. coli*, zone inhibicije rasta su generalno manje u odnosu na *S. aureus* i nema većih varijacija tokom posmatranog vremena. Navedeno ponašanje može biti posledica stepena osetljivosti indikatorskog soja na gentamicinsulfat, povećane koncentracije gentamicinsulfata kao i stepena osetljivosti primenjene metode ispitivanja. Količina nanetog gentamicinsulfata dovoljna je da razvije željenu antimikrobnu aktivnost uzimajući u obzir činjenicu da su gram–negativne bakterije (*E. coli* i *P. aeruginosa*) osetljive na gentamicinsulfat sa minimalnom inhibitornom koncentracijom u opsegu 0,06 – 8,00 mg/ml. Od gram–pozitivnih mikroorganizama najveću osetljivost na gentamicinsulfat ima *S. aureus* sa minimalnom inhibitornom koncentracijom u opsegu 0.12 – 1,00 mg/ml [28, 29, 160].



Slika 6.6. Širina zone inhibicije gentamicinsulfatom na *E. coli* i *S. aureus* u zavisnosti od vremena provedenog u fiziološkom rastvoru [28, 160]



Slika 6.7. Inhibicija rasta indikatorskog soja *S.aureus* ATCC 25923; a) na mestu gde su određeno vreme bili uzorci i b) sa uzorcima nakon 15, 30, 60 i 120 min i c) nakon 24 h [28, 160]



Slika 6.8. Inhibicija rasta indikatorskog soja *E. Coli* ATCC 25922 a) na mestu gde su određeno vreme bili uzorci i b) sa uzorcima nakon 15, 30, 60 i 120 min i c) nakon 24 h [28, 160]

Na slikama 6.7. a i 6.8. a jasno se vidi i da postoji inhibicija rasta patogenih mikroorganizama na mestima gde su uzorci naneti i bili određeno vreme, pa nakon toga uklonjeni. Očigledno je da je otpuštena količina gentamicinsulfata bila dovoljna da inhibira rast mikroorganizama na mestu kontakta sa antimikrobnim bioaktivnim test uzorcima i šire.

Osim toga, fotografije potvrđuju dovoljnu efikasnost antimikrobnog tekstilnog materijala na oba soja bakterija. Krajnji rezultati pokazuju konstantno otpuštanje gentamicinsulfata u dugom vremenskom periodu, u ispitivanom slučaju 24 h, što predstavlja prednost pri tretiranju hroničnih infekcija i prevenciji pratećih infekcija [28, 160, 164-168].

6.2. DESORPCIJA GENTAMICINSULFATA SA BIOMEDICINSKOG TEKSTILNOG MATERIJALA SA ANTIMIKROBNIM DEJSTVOM

Rezultati merenja otpuštene količine gentamicinsulfata, za različite vrednosti imobilisane količine, u Francovoj difuzionoj ćeliji prikazani su u tabeli 6.4.

Tabela 6.4. Desorpcija gentamicinsulfata za različite vrednosti imobilisane količine

Vreme desorpcije gentamicinsulfata, h	Količina otpuštenog gentamicinsulfata za različite vrednosti imobilisanog gentamicinsulfata [μg]			
	1,0 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$]	0,9 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$]	0,1 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$]	0,09 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$]
0.5	35,86	29,81	8,31	5,96
1	36,12	29,56	8,12	6,04
2	35,77	29,72	8,29	6,18
3	36,70	29,78	8,18	6,12
4	36,98	29,89	8,36	6,16
5	36,82	29,92	8,32	6,21
6	36,65	29,98	8,22	6,12
8	37,01	30,45	8,26	6,26
12	36,98	30,98	8,55	6,19
16	36,20	30,89	8,62	6,22
20	36,87	30,23	8,62	6,22
24	37,40	30,91	8,70	6,24
28	36,98	30,33	8,68	6,38
32	37,10	30,38	8,43	6,27
36	37,12	30,46	8,52	6,32
40	37,78	30,27	8,41	6,39
44	37,84	30,58	8,21	6,56
48	37,81	30,43	8,33	6,49

Rezultati prikazani u tabeli 6.4. pokazuju da se sa povećanjem početne količine imobilisanog gentamicinsulfata povećava i količina otpuštenog leka. Otpuštene količine leka približno su konstantne u posmatranim vremenskim intervalima za sve vrednosti imobilisanih početnih količina što ukazuje na kontrolisano prolongirano otpuštanje leka. Prema rezultatima u tabeli 6.4. prosečne vrednosti otpuštenog gentamicinsulfata su: 36,89 μg , 30,25 μg , 8,40 μg i 6,24 μg . Ukupne količine otpuštenog leka za 48 h iznose: 664 μg , 545 μg , 151 μg i 112 μg . Prikazani rezultati pokazuju da se pri nižim početnim imobilisanim količinama otpušta veća količina gentamicinsulfata [28, 166].

6.3. DESORPCIJA LIDOKAINA SA BIOMEDICINSKOG TEKSTILNOG MATERIJALA SA ANESTEZIJSKIM DEJSTVOM

Rezultati merenja otpuštene količine lidokaina, za različite vrednosti imobilisane količine, u Francovoj difuzionoj ćeliji prikazani su u tabeli 6.5.

Tabela 6.5. Desorpcija lidokaina za različite vrednosti imobilisane količine

Vreme desorpcije lidokaina, min	Količina otpuštenog lidokaina za različite vrednosti imobilisanog lidokaina[μg]	
	1,0 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$]	5,0 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$]
5	16,5	84,0
15	23,1	100,8
30	24,2	107,1
45	24,2	102,9
60	24,2	105,0
120	25,3	102,9
180	26,4	102,9
240	27,5	98,7
300	25,3	102,9
360	27,5	98,0

Rezultati prikazani u tabeli 6.5. pokazuju da se sa povećanjem početne količine imobilisanog lidokaina povećava i količina otpuštenog leka. Otpuštene količine leka približno su konstantne u posmatranim vremenskim intervalima za obe vrednosti imobilisanih početnih količina što ukazuje na kontrolisano otpuštanje leka za posmatrano vreme. Prema rezultatima u tabeli 6.5. prosečne vrednosti otpuštenog lidokaina su: 24,08 μg i 100,80 μg . Ukupne količine otpuštenog leka za 6 h iznose: 216,7 μg i 907,2 μg . Pri istoj početnoj koncentraciji imobilisanog leka veće su količine otpuštenog gentamicinsulfata za 6h (36,41 μg) u odnosu na količinu lidokaina (24,08 μg) što ukazuje na jaču međumolekulsku interakciju molekula lidokaina [28, 167].

6.4. DESORPCIJA GENTAMICINSULFATA I LIDOKAINA SA BIOMEDICINSKOG TEKSTILNOG MATERIJALA SA KOMBINOVANIM (ANTIMIKROBNIM I ANESTEZIJSKIM) DEJSTVOM

U okviru ovog rada dobijeni su i proučeni medicinski tekstilni materijali sa kombinovanim antimikrobnim i anestezijskim dejstvom uvođenjem gentamicinsulfata (kao antibakterijskog sredstva) i lidokaina (kao anestetika) u hitozan hidrogel kojim je adhezijom naslojen netkani tekstilni materijal. Hidrogel hitozana kao prirodni polimer nosač antimikrobne aktivne supstance, karakteriše se odličnim biostimulativnim svojstvima čime olakšava obnavljanje i vaskularizaciju oštećenog tkiva, povećava stepen kompletnog izlečenja i skraćuje vreme lečenja. U ove svrhe može se koristiti i proteinski biopolimer, kolagen.

Rezultati merenja otpuštene količine gentamicinsulfata i lidokaina kada su imobilisani kombinovano sa različitim količinama, u Fracovoj difuzionoj ćeliji prikazani su u tabeli 6.6.

Tabela 6.6. Desorpcija lidokaina i gentamicinsulfata za različite količine imobilisanih aktivnih supstanci

Vreme desorpcije, min	Količina otpuštenog gentamicinsulfata i lidokaina za različite vrednosti imobilisanih aktivnih supstanci [μg]			
	0,5 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$] lidokaina	0,5 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$] gentamicinsulfata	2,5 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$] lidokaina	2,5 [$\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$] gentamicinsulfata
5	5,6	1,80	48,3	6,27
15	10,0	2,01	39,9	6,98
30	11,4	1,92	42,0	7,27
45	11,6	1,91	44,1	7,31
60	11,6	1,91	44,0	7,37
120	12,0	1,95	44,0	7,30
180	12,0	1,91	44,1	7,29
240	12,2	1,93	44,1	7,31
300	12,0	1,95	44,1	7,28
360	12,0	1,94	44,8	7,26

Rezultati prikazani u tabeli 6.6. pokazuju da se kombinovanjem gentamicinsulfata i lidokaina kao aktivnih supstanci u bioaktivnom kompleksu otpuštaju veće količine lidokaina pri istim početnim imobilisanim količinama leka. Prema rezultatima u tabeli 6.6. prosečne vrednosti otpuštenog lidokaina su: 11,04 μg , a gentamicinsulfata 1,92 μg pri jednakim imobilisanim količinama od 0,5 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$,

odnosno 43,94 μg i 7,16 μg pri jednakim imobilisanim količinama od 2,5 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$. Manji molekul lidokaina lakše difunduje pri kombinovanju sa gentamicinsulfatom unutar bioaktivnog kompleksa pa je i otpuštanje brže [28].

6.5. ANTIMIKROBNA AKTIVNOST FORMIRANIH BIOMEDICINSKIH TEKSTILNIH MATERIJALA SELEKTIVNOG DEJSTVA

Izbor antimikrobne aktivne supstance, u pogledu širine spektra dejstva, zavisi od medicinske aplikacije. U cilju efikasnog dejstva na određenu vrstu mikroorganizama uzročnika infekcije koristi se natrijumfusidat, so fusidinske kiseline, steroidni antibiotik proizveden iz kulture *Cephalosporium acremonium*. Kod kožnih lezija i opekotina inficiranih bakterijama soja *staphylococc* pokazuje visok stepen antimikrobne aktivnosti, protiv gram-pozitivnih bakterija uključujući i Meticilin-rezistentnu *S. Aureus* [75-77].

Rezultati širine zone inhibicije rasta patogenih mikroorganizama usled antimikrobne aktivnosti bioaktivnog materijala tretiranog natrijumfusidatom, koji je ubačen u fiziološki rastvor prikazani su u tabeli 6.7 [28].

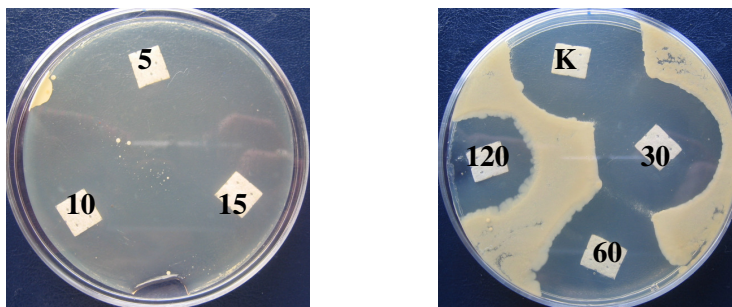
Količina imobilisanog natrijumfusidata iznosila je 0,35 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, tekstilna podloga netkani tekstilni materijal sirovinskog sastava 50% PP i 50% viskoza .

Tabela 6.7. Inhibitorna aktivnost uzoraka antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala selektivnog dejstva sa 0,35 mg cm^{-2} u zavisnosti od vremena provedenog u fiziološkom rastvoru

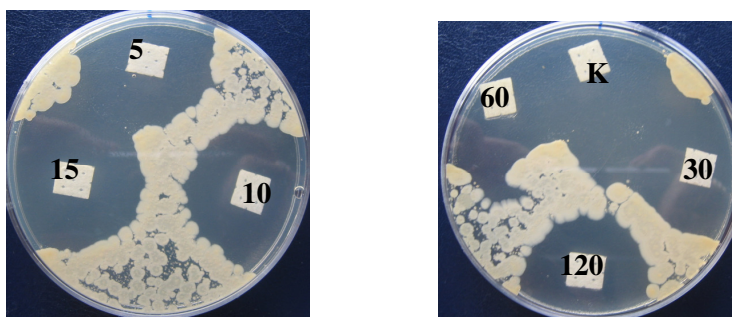
Vreme stajanja uzoraka u 0,9% NaCl, [min]	Širina zone inhibicije (mm)				
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Inokulum		15,0		Ne može da se izmeri	
0	Nema inhibicije rasta	Zone su velike	Nema inhibicije rasta	14,0	Zone su velike, ne može da se izmeri
5				14,0	
10				14,0	
15				13,5	
30				11,0	
60				10,0	
120				9,0	
24 h					

Na slikama 6.9–6.11. je dat prikaz inhibicije rasta indikatorskih mikroorganizama sa test uzorcima antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala selektivnog dejstva koji sadrže $0,35 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ natrijumfusidata na netkanom tekstilnom materijalu sirovinskog sastava PP (50%) i viskoza (50%).

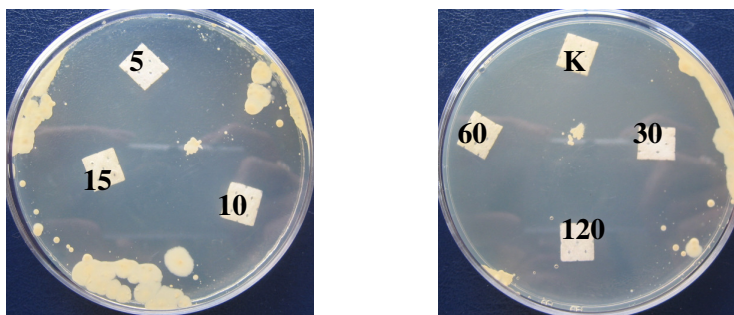
Test uzorci antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala selektivnog dejstva su proveli određeno vreme (5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 60 min i 120 min) u fiziološkom rastvoru, nakon čega je posmatrana njihova antimikrobna aktivnost na različite sojeve indikatorskih mikroorganizama. Oznake test uzoraka na slikama za sve ispitivane indikatorske mikroorganizme (5, 10, 15, 30, 60, 120) odnose se na vreme provedeno u fiziološkom rastvoru, a oznaka K odnosi se na kontrolni uzorak koji nije stajao u fiziološkom rastvoru.



Slika 6.9. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *S. aureus* usled prisustva antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala selektivnog dejstva



Slika 6.10. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *P. aeruginosa* usled prisustva antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala selektivnog dejstva



Slika 6.11. Prikaz inhibicije rasta indikatorskog mikroorganizma *C. albicans* usled prisustva antimikrobnog biomedicinskog tekstilnog materijala selektivnog dejstva

Rezultati kvantitativne analize antimikrobne aktivnosti ovih biomedicinskih netkanih tekstilnih materijala preko broja preživelih mikroorganizama u fiziološkom rastvoru, u kojem su prethodno stajali test uzorci selektivnog dejstva (5, 10, 15, 30, 60, 120 minuta i 24 h), prikazani su u tabeli 6.8. Paralelno je određen i početni broj mikroorganizama (inokulum). Ovi rezultati pokazuju saglasnost u pogledu selektivnog dejstva natrijumfusidata, tj. odsustvo inhibicije rasta gram-negativnih patogenih mikroorganizama *E. Coli* i *Klebsiella*. Prisustvo velikog broja ovih mikroorganizama u rastvoru i odsustvo zone inhibicije rasta limitira efikasnost ovim bioaktivnim materijalima [28, 75-77].

Tabela 6.8. Broj mikroorganizama N/cm³

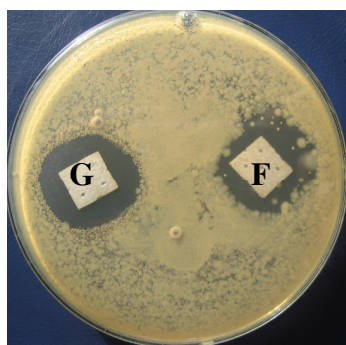
Vreme stajanja uzoraka u 0,9% NaCl, min	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	
Inokulum (0)	$1 \cdot 10^6$	$6,98 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^6$	
5	Mnogo, ne mogu da se prebroje	Mnogo	Mnogo, ne mogu da se prebroje	$9 \cdot 10^2$	$5,0 \cdot 10^3$	
10		$3 \cdot 10^2$		$2 \cdot 10^2$	$4,6 \cdot 10^3$	
15		$1 \cdot 10^2$		$2 \cdot 10^2$	$4,1 \cdot 10^3$	
30				$1 \cdot 10^2$	$2,7 \cdot 10^3$	
60				$1 \cdot 10^2$	$3 \cdot 10^2$	
120					Nema	Nema
1440						$1 \cdot 10^2$

Iz rezultata prikazanih u tabeli 6.8. kao i na slikama 6.9. – 6.11., se uočava da netkani tekstilni materijal tretiran Na - fusidatom pokazuje inhibitornu aktivnost prema *S. aureus*, *P. aeruginosa* i *C. albicans*.

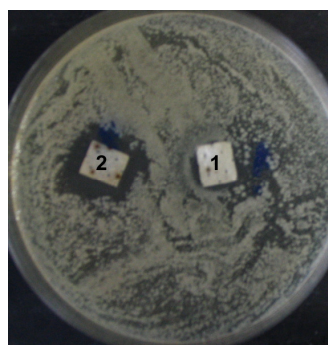
Rezultati u tabeli 6.7. pokazuju da se kod indikatorskih mikroorganizama *Klebsiella* i *E. coli* ne uočavaju nikakve zone inhibicije, odnosno Na - fusidat ne inhibira njihov rast pa je prisutan veliki broj mikroorganizama.

Dobijanje širih zona inhibicija u odnosu na kontrolni uzorak (inokulum), koje u datim uslovima eksperimenta nisu mogle da se izmere, kod *S. aureus* i *C. albicans* u prvih 15 minuta i 120 minuta respektivno, ukazuju na potencijalnu nestabilnost veze nakon izlaganja fiziološkom rastvoru, kao i na visoku osetljivost korišćenih indikatorskih sojeva na ovu aktivnu supstancu [28, 161].

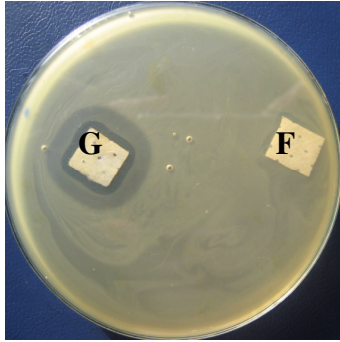
Na slikama 6.12–6.18. prikazani su rezultati testiranja oba antimikrobna biomedicinska tekstilna materijala, sa uzorcima koji su stajali u fiziološkom rastvoru 24 h i mesec dana [28, 162-164].



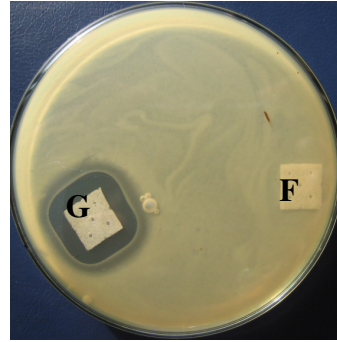
Slika 6.12. Prikaz inhibicije rasta *S. Aureus* usled prisustva uzoraka materijala tretiranog gentamicin sulfatom (G) i Na - fusidatom (F), nakon 24 h stajanja u fiziološkom rastvoru



Slika 6.13. Prikaz inhibicije rasta *S. aureus* usled prisustva uzoraka materijala tretiranog gentamicin - sulfatom (1) i Na - fusidatom (2), nakon stajanja u fiziološkom rastvoru mesec dana

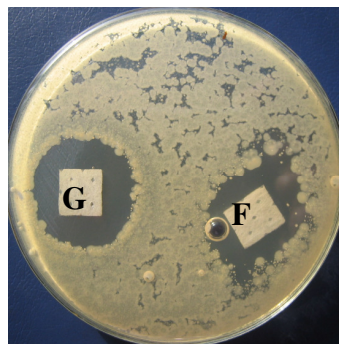


Slika 6.14. Prikaz inhibicije rasta *E. coli* usled prisustva uzoraka antimikrobnog materijala tretiranog gentamicinsulfatom (G) i Na - fusidatom (F), nakon 24 h stajanja u fiziološkom rastvoru

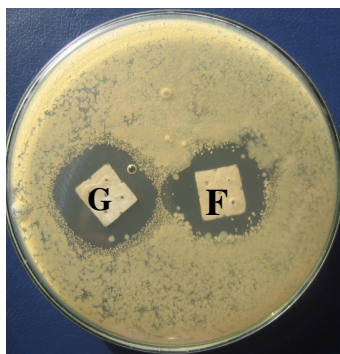


Slika 6.15. Prikaz inhibicije rasta *Klebsiella* usled prisustva uzoraka test materijala tretiranog gentamicinsulfatom (G) i Na - fusidatom (F), nakon 24 h stajanja u fiziološkom rastvoru

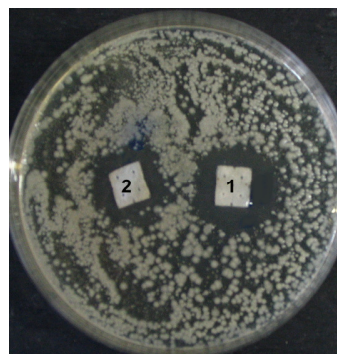
Na slikama 6.14. i 6.15. se jasno može videti da indikatorski patogeni mikroorganizmi *E. coli* i *Klebsiella* nesmetano rastu i razmnožavaju se u prisustvu antimikrobnog tekstilnog materijala tretiranog natrijumfusidatom, odnosno Na - fusidatom ne pokazuje inhibitornu aktivnost na ove vrste ispitivanih mikroorganizama, i da ima selektivno antimikrobno dejstvo [28].



Slika 6.16. Prikaz inhibicije rasta *P. aeruginosa* usled prisustva uzoraka materijala tretiranog gentamicinsulfatom (G) i Na - fusidatom (F), nakon 24 h stajanja u fiziološkom rastvoru



Slika 6.17. Prikaz inhibicije rasta *C. albicans* usled prisustva uzoraka materijala tretiranog gentamicin - sulfatom (G) i Na - fusidatom (F), nakon stajanja 24 h u fiziološkom rastvoru



Slika 6.18. Prikaz inhibicije rasta *C. albicans* usled prisustva uzoraka materijala tretiranog gentamicin - sulfatom (1) i Na - fusidatom (2), nakon mesec dana stajanja u fiziološkom rastvoru

Na slikama 6.16. – 6.18. može se videti da i posle 24 h, pa i posle mesec dana, antimikrobni biomedicinski tekstilni materijali još uvek pokazuju inhibitornu aktivnost na odgovarajuće sojeve mikroorganizama u skladu sa primenjenom aktivnom supstancom u pogledu širokog spektra dejstva ili selektivnog dejstva.

Ovako prolongirano dejstvo, kako bioaktivnih tekstilnih materijala sa širokim spektrom dejstva, tako i onih sa selektivnim dejstvom (pogodnih za lečenje rana inficiranih *S aureus*), uz konstantno otpuštanje leka pokazuje efikasnost formiranog sistema i ukazuje na stabilnost uspostavljene veze antimikrobna komponenta (unutar hidrogela hitozana) - netkani vlaknasti tekstilni materijal. Saglasnost dobijenih rezultata kvalitativne i kvantitativne analize dodatno potvrđuje konstantno, prolongirano i kontrolisano otpuštanje lekovite antimikrobne supstance i gentamicinsulfata i natrijumfusidata [28, 163-166].

6.6. ANTIMIKROBNA AKTIVNOST BIOMEDICINSKIH TEKSTILNIH MATERIJALA OBRAĐENIH SA ETARSKIM ULJIMA SIBIRSKE JELE

(*Abies Sibirica*) I RUZMARINA (*Rosmarinus Officinalis*)

U cilju utvrđivanja antimikrobne aktivnosti prirodnih jedinjenja, kao potencijalnih aktivnih supstanci za lečenje lakših infekcija kože i zamena za odgovarajuću antibiotsku terapiju, određeno je njihovo inhibitorno dejstvo na gram-pozitivne i gram-negativne patogene mikroorganizme [28, 169-171].

Rezultati merenja širine zone inhibicije rasta biomedicinskih tekstilnih materijala koji sadrže etarsko ulje sibirske jele prikazani su u tabeli 6.9. i 6.10.

Tabela 6.9. Inhibitorna aktivnost test uzoraka biomedicinskog tekstilnog materijala obrađenih sa etarskim uljima sibirske jele (*Abies Sibirica*) 0,30 mg·cm⁻²

Osnovni tekstilni materijal	Širina zone inhibicije, [mm]			
	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
Netkani tekstilni materijal PP/viskoza	+	+/-	+/-	+*
Netkani tekstilni materijal 100% PES	3+0 (d)	+/-	0,5	0,45+3,5(d)
Tkanina 100% viskoza	+	3(d)	1	5
Tkanina 100 % PES	+	+/-	0,45+3,5(d)	-
Pletenina 100 % PA	7+1(d)	2,5+3(d)	+/-	+*

+ totalna inhibicija

+/- inhibicija na mestu dodira

- nema inhibicije

* na Petri šolji se uočava poneka pojedinačna kolonija

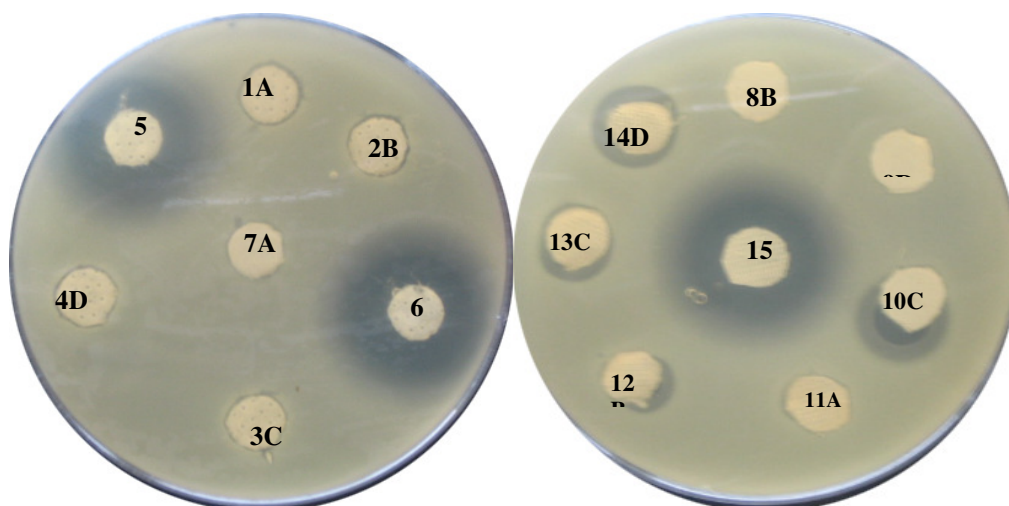
(d) difuzna zona

Iz rezultata prikazanih u tabeli 6.9. uočava se različita inhibitorna aktivnost biomedicinskih uzoraka sa različitom tekstilnom podlogom. Zapaža se zadovoljavajuća širina zone inhibicije prema *S. aureus* i *E. Coli*. Oba soja bakterija su mogući kontaminanti kože i mogu pod određenim uslovima izazvati kožne infekcije.

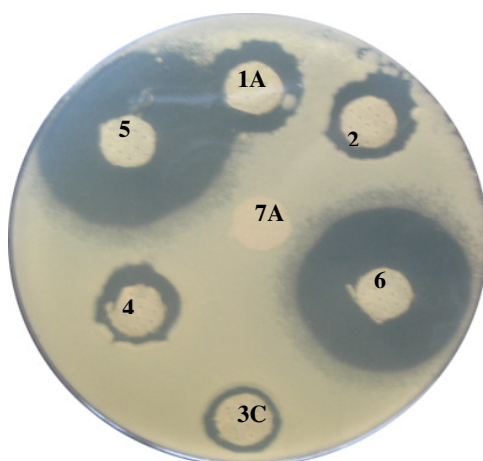
Slika 6.19 a i b. pokazuje antimikrobnu aktivnost različitih bioaktivnih tekstilnih materijala obrađenih uljem sibirske jele, na indikatorske mikroorganizme *E.Coli* (a) i *S. Aureus*

(b). Tretirano je 15 uzoraka tekstilnog materijala različite strukture i sirovinskog sastava. Od toga 6 uzoraka netkanog tekstilnog materijala 50% PP/ 50% viskoza (slika 6.19., oznake 1-6), 4 uzorka PES tkanine (slika 6.19., oznake 7-10), i 5 uzoraka viskozne tkanine (slika 6.19., oznake 11-15). Oznake A, B, C i D na slici 6.19, odnose se na različite količine etarskog ulja sibirske jele na tekstilnom materijalu (A- $0,12 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, B- $0,30 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, C- $0,30 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ uz ododatak $0,15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ glicerina i D- $0,60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$).

Uzorak netkanog tekstilnog materijala, sa oznakom 5, tretiran je gentamicinsulfatom ($0,30 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$), a uzorak sa oznakom 6 kombinacijom gentamicinsulfata ($0,30 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$) i glicerina ($0,15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$). Uzorak viskozne tkanine, sa oznakom 15, tretiran je gentamicinsulfatom ($0,30 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$). Uzorci 5, 6 i 15 tretirani aminoglikozidnim antibiotikom širokog spektra dejstva, gentamicinsulfatom, korišćeni su radi poređenja i sagledavanja antimikrobne efikasnosti uzoraka tretiranih etarskim uljem sibirske jele.



a) *E. coli*



b) *S. aureus*

Slika 6.19. Antimikrobna aktivnost različitih uzoraka biomedicinskog tekstilnog materijala na indikatorske mikroorganizme: a) *E. coli*, b) *S. aureus*

Na slici 6.19 se uočava različita inhibitorna aktivnost biomedicinskih uzoraka sa različitim tekstilnom podlogom, što ukazuje na uticaj vrste i strukture tekstilnog materijala na otpuštanje aktivne komponente. Pokazalo se da uzorci tretirani etarskim uljem sibirске jele imaju efikasnije dejstvo na *S.aureus* u odnosu na *E.coli*. Takođe, potvrđeno je da su zone inhibicije kod uzoraka tretiranih uljem sibirске jele (kod obe vrste mikroorganizama) znatno manje u odnosu na zone inhibicije kod uzorka tretiranih gentamicinsulfatom (5, 6, 15), međutim, to ne isključuje mogućnost njihove primene kako u prevenciji, tako i za lečenje blagih infekcija kože.

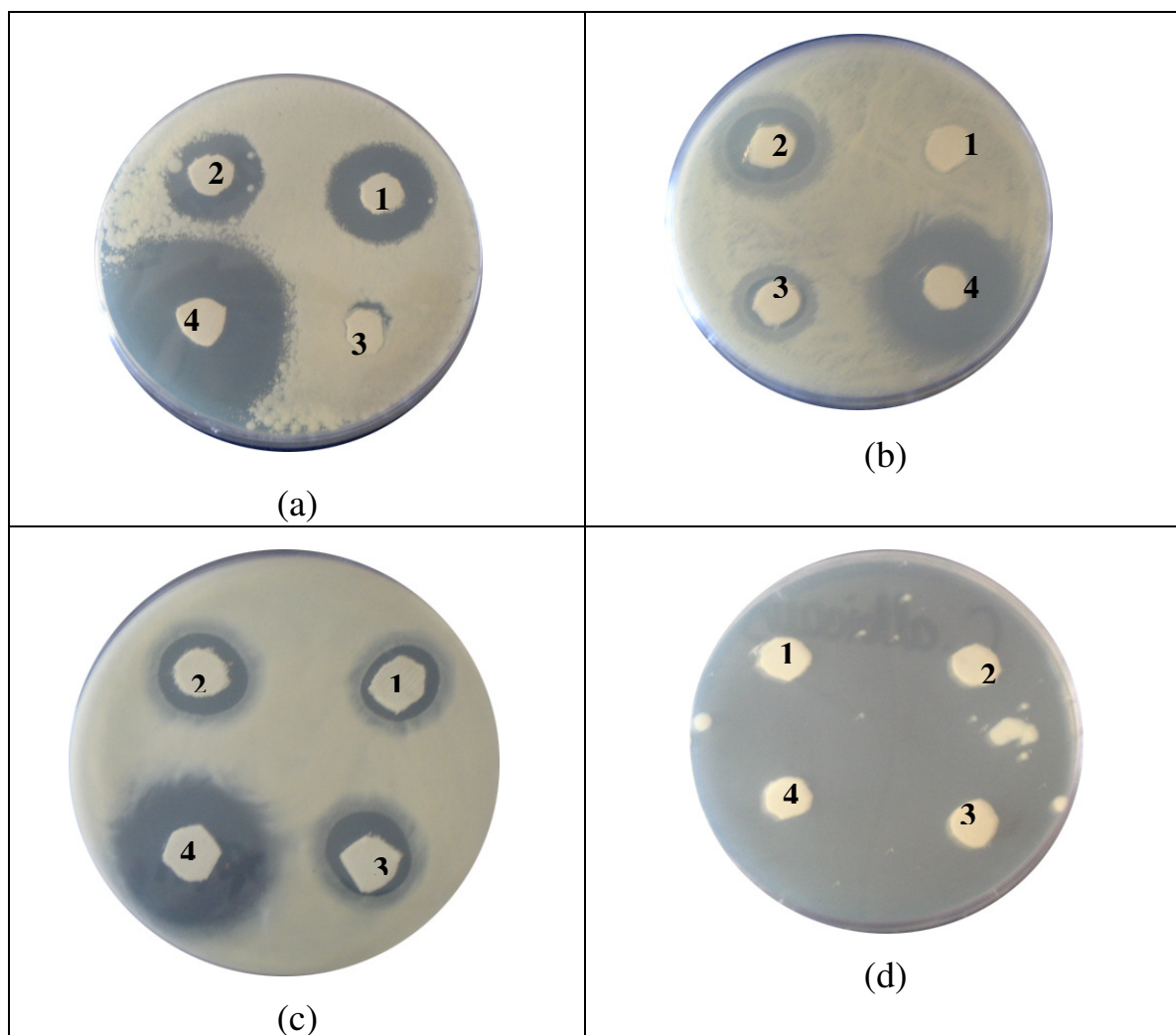
Poliamidna pletenina, osim etarskim uljem sibirске jele, različite koncentracije, obrađena je i gentamicinsulfatom, što prikazano u tabeli 6.10.

Tabela 6.10. Širina zone inhibicije rasta uzoraka biomedicinskog tekstilnog materijala obrađenih sa etarskim uljima sibirске jele (*Abies Sibirica*) [169]

	Širina zone inhibicije rasta, mm			
	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
1. Pletenina PA + J 0,12 mg·cm ⁻²	6+1(d)	4+3,25(d)	5+4(d)	+*
2. Pletenina PA + J 0,30 mg·cm ⁻²	7+1(d)	2,5+3(d)	+/-	+*
3. Pletenina PA + J 0,60 mg·cm ⁻²	2+1(d)	3,5+3(d)	2+2,5(d)	+*
4. Pletenina PA + G 0,15 mg·cm ⁻²	14+2(d)	8+2(d)	9,5+3,5(d)	+

Na slici 6.21. a, b, c i d dat je prikaz inhibicije rasta indikatorskih mikroorganizama sa test uzorcima biomedicinskog tekstilnog materijala obrađenih sa različitim koncentracijama etarskog ulja sibirске jele (*Abies Sibirica*), kao i inhibitorno dejstvo gentamicinsulfata. Kao podloga za formiranje ovog bioaktivnog materijala korišćena je poliamidna pletenina [28, 169-170].

Oznake na slici 6.21. 1 ($0,12 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$), 2 ($0,30 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$), 3 ($0,60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$) odnose se na različite koncentracije aktivne supstance (ulje jele) i 4 ($0,15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ gentamicinsulfata) u tabeli 6.10



Slika 6.20. Antimikrobna aktivnost tretiranih pletenina na različite indikatorske mikroorganizme: (a) *S. aureus*, (b) *E. coli*, (c) *Klebsiella*, (d) *C. albicans* [169]

Na osnovu prikazanih rezultata antimikrobne aktivnosti, izraženih preko širine zone inhibicije, može se zapaziti širok spektar dejstva i izrazito fungicidno dejstvo na *C. albicans*, skoro cela Petri šolja je bistra zona. Ispitivana PA pletenina kao podloga za formiranje biomedicinskog tekstilnog materijala u kombinaciji sa uljem jele pokazala je izuzetno dobru antimikrobnu aktivnost što potvrđuje tabela 6.10. i slika 6.20.

Rezultate kvalitativnog testa potvrđuje i kvantitativna analiza preko broja ćelija *S. aureus* u fiziološkom rastvoru nakon stajanja testiranih uzoraka, prikazana u tabeli 6.11. Uzorci su bili u fiziološkom rastvoru (0,9 % NaCl) 24h.

Tabela 6.11. Rezultati brojanja ćelija *S. aureus* nakon stajanja uzoraka antimikrobnog tekstilnog materijala (PA pletenine) 24 h u fiziološkom rastvoru

Test uzorak	Početni broj ćelija <i>S. aureus</i> [log N/ml]	Broj preživelih ćelija <i>S. aureus</i> [log N/ml]
Pletenina PA + J 0,30 mg·cm ⁻²	8,2	0
Pletenina PA + G 0,15 mg·cm ⁻²		0

Kvantitativna analiza pokazala je da nema preživelih mikroorganizama u fiziološkom rastvoru u kom su bili bioaktivni tekstilni materijali kako oni sa gentamicinsulfatom, tako i oni sa uljem jele kao bioaktivnom supstancom [28, 55-56, 113, 168-170].

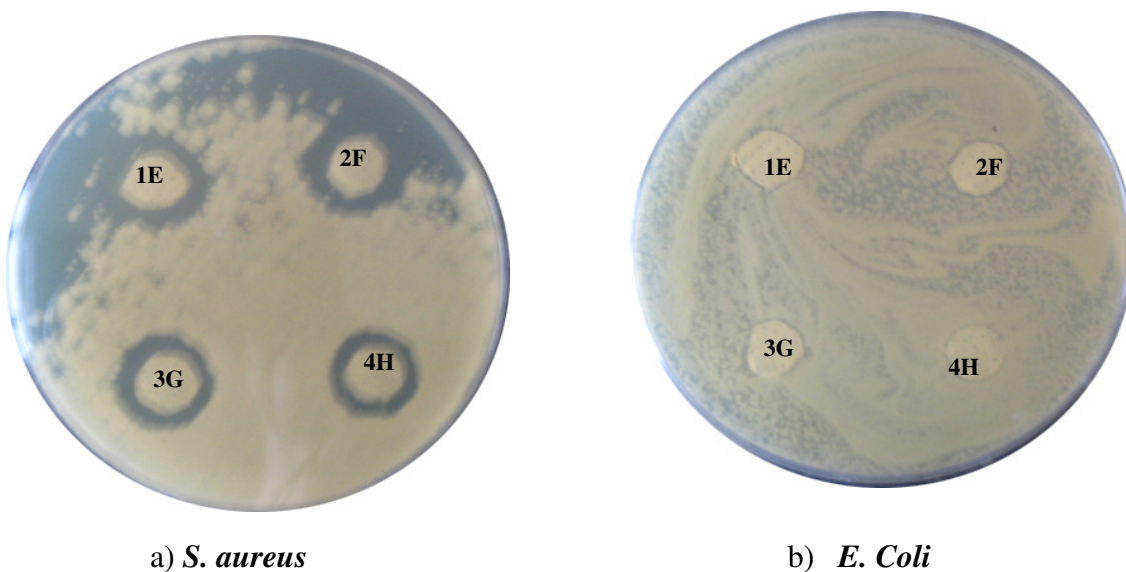
Rezultati merenja širine zone inhibicije rasta biomedicinskih tekstilnih materijala koji sadrže etarsko ulje ruzmarina prikazani su u tabeli 6.12.

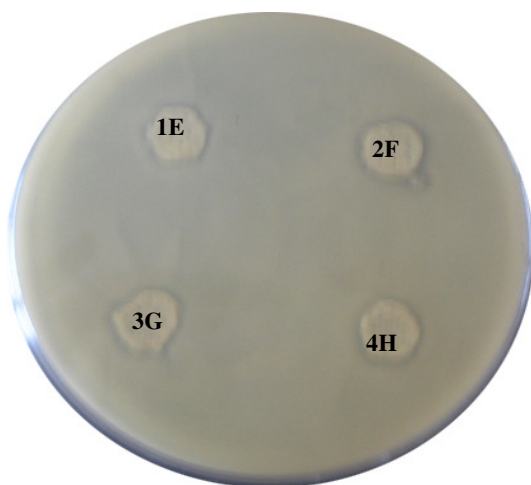
Tabela 6.12. Inhibitorna aktivnost test uzoraka biomedicinskog tekstilnog materijala obrađenih sa etarskim uljima ruzmarina (*Rosmarinus officinalis*) 0,30 mg·cm⁻²

Osnovni tekstilni materijal	Širina zone inhibicije, [mm]			
	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
Netkani tekstilni materijal PP/viskoza	4	+/-	+/-	7
Netkani tekstilni materijal 100% PES	+/-	+/-	-	3,25
Tkanina 100% viskoza	-	+/-	+/-	2,5
Tkanina 100 % PES	-	+/-	-	3,5

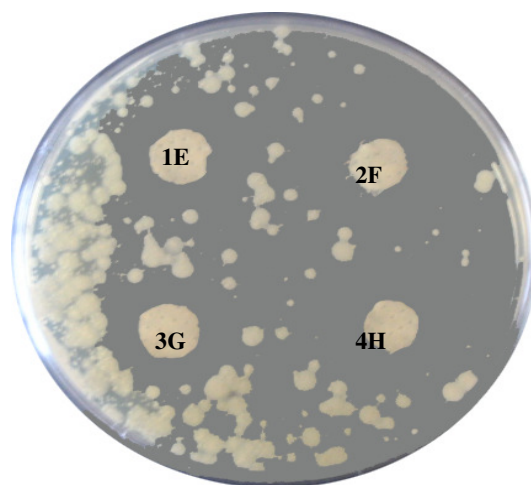
Iz rezultata prikazanih u tabeli 6.12. uočava se različita inhibitorna aktivnost biomedicinskih uzoraka sa različitom tekstilnom podlogom. Zapaža se zadovoljavajuća širina zone inhibicije prema *C. Albicans*, i *Klebsiella* na mestu dodira. Tkani tekstilni materijali kao podloga nisu pokazali inhibiciju *S. aureus*, a najlošiju inhibiciju rasta pokazuje *E. Coli* kod svih tekstilnih podloga, što ukazuje na lošu antimikrobnu aktivnost ulja ruzmarina na ovaj indikatorski soj. Generalno, efikasnost antimikrobnog dejstvo ulja ruzmarina manja je od antimirobnog dejstva ulja sibirske jele.

Slika 6.21 a, b, c i d pokazuje antimikrobnu aktivnost netkanog bioaktivnog tekstilnog materijala PP/viskoza obrađenog uljem ruzmarina, na indikatorske mikroorganizme *S. Aureus* (a), *E.Coli* (b), *Klabsiella* (c) i *C.albicans* (d). Tretirano je 4 uzorka netkanog tekstilnog materijala različitim koncentracijama etarskog ulja ruzmarina. Oznake E, F, G i H na slici 6.21, odnose se na različite količine etarskog ulja sibirske jele na tekstilnom materijalu (E - 0,12 mg·cm⁻², F - 0,30 mg·cm⁻², G - 0,30 mg·cm⁻² uz ododatak 0,15 mg·cm⁻² glicerina i H - 0,60 mg·cm⁻²).





c) *Klabsiella*



d) *C. albicans*

Slika 6.21. Antimikrobna aktivnost bioaktivnih netkanih tekstilnih materijala PP/viskoza obrađenih različitim koncentracijama etraskog ulja ruzmarina

6.7. BIOAKTIVNOST ANTIMIKROBNIH TEKSTILNIH MATERIJALA NAKON POVRŠINSKOG PLAZMA TRETMANA I ANTIMIKROBNE OBRADNE

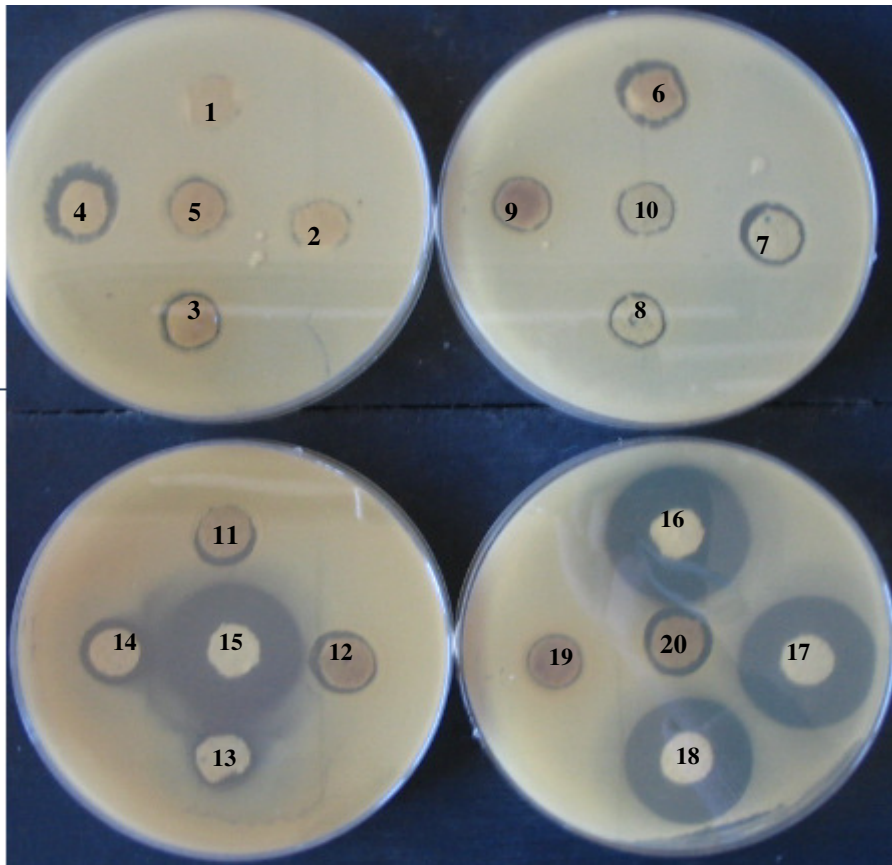
U ovom radu, inaktivacija bakterijskog rasta, tekstilnim materijalom nakon površinskog plazma tretmana i obrade srebronitratom, bakarsulfatom i gentamicinsulfatom, testirana je na različite vrste gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, a rezultati su predstavljeni u tabelama 6.13. i 6.14 [28, 29, 34].

Tabela 6.13. Rezultati merenja širine zone baktericidnog i bakteriostatičkog dejstva za različite mikroorganizme nakon površinskog tretiranja uzoraka plazmom, AgNO₃, CuSO₄ i 2 % gentamicinsulfatom (G)

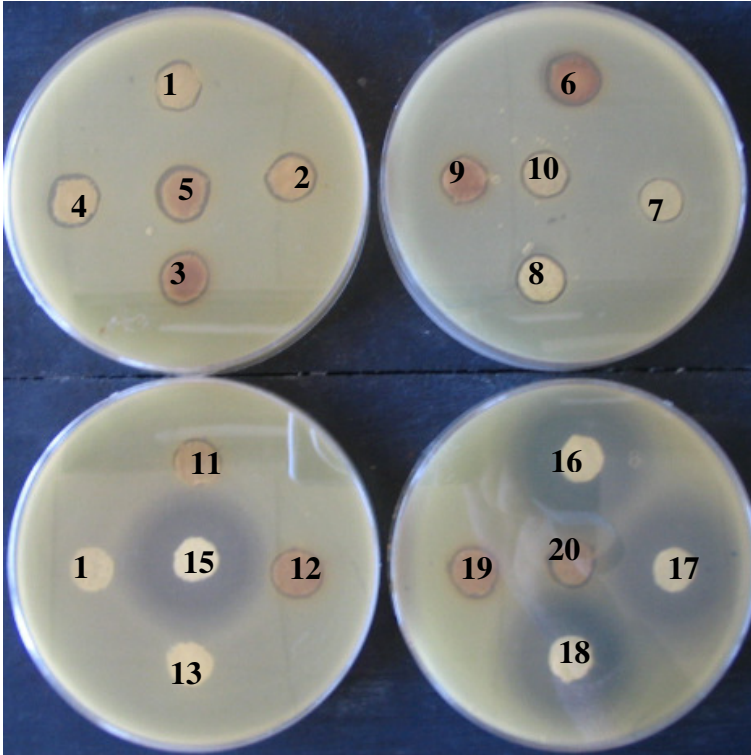
Redni broj uzorka	Sredstvo	Širina zone inhibicije [mm]			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
1.	R AgNO ₃ na 220V 0,25%	14	13	15 (10+5)	12
2.	R AgNO ₃ na 220V 0,50%	15 (11,5+3,5)	13	15 (11+4)	14
3.	R AgNO ₃ na 220V 1,00%	14 (12+2)	13	15 (13+2)	14
4.	AgNO ₃ na 220V 0,25%	19 (14,5+4,5)	14	15 (14+1)	14
5.	AgNO ₃ na 220V 0,50%	17 (12+5)	14	17 (12+5)	15
6.	AgNO ₃ na 220V 1,00%	17 (14+3)	15	16 (12,5+3,5)	16
7.	R AgNO ₃ na 240V 0,25%	15 (13+2)	11	14 (12+2)	14
8.	R AgNO ₃ na 240V 0,50%	15 (11+4)	13	15 (12+3)	14
9.	R AgNO ₃ na 240V 1,00%	14 (12+2)	12	13 (11+2)	15
10.	AgNO ₃ na 240V 0,25%	13 (11+2)	12	15 (11+4)	15
11.	AgNO ₃ na 240V 0,50%	14 (12+2)	12	15 (14+1)	15
12.	AgNO ₃ na 240V 1,00%	14 (12+2)	13	15	15
13.	CuSO ₄ 2% na 220 V	14 (12+2)	11	11	13
14.	CuSO ₄ 2% na 240 V	14	10	14	13
15.	G 180 V	45 (28+17)	39 (26+13)	46 (32+14)	36 (27+9)
16.	G 220 V	47 (28+18)	38 (27+11)	46 (32+14)	38 (29+9)
17.	G 230 V	39 (29+10)	35 (25+10)	42 (29+13)	35 (29+6)
18.	G 240 V	40 (27+13)	37 (25+12)	40 (29+11)	34 (25+9)
19.	RK	14 (11+3)	12	15 (13+2)	14
20.	K	15	12	15	14 (13+1)

Oznaka RK i K u tabeli 6.13. odnosi se na uzorke koji nisu tretirani plazmom. Uzorak RK oobrađen je 1% rastvorom AgNO_3 pa onda redukcionim sredstvom, a uzorak K je obrađen 1% rastvorom AgNO_3 . Pod naponom 180 V i 220 V tretirani su uzorci viskozne tkanine, a pod naponom 230 V i 240 V netkani tekstilni materijal 50% PP/ 50% viskoza. Za indikatorski mikroorganizam *Pseudomonas aeruginosa* merene su krajnje zone zbog nepravilnih čistih zona. U zagradi su date vrednosti širine zona baktericidnog i bakteriostatičkog dejstva.

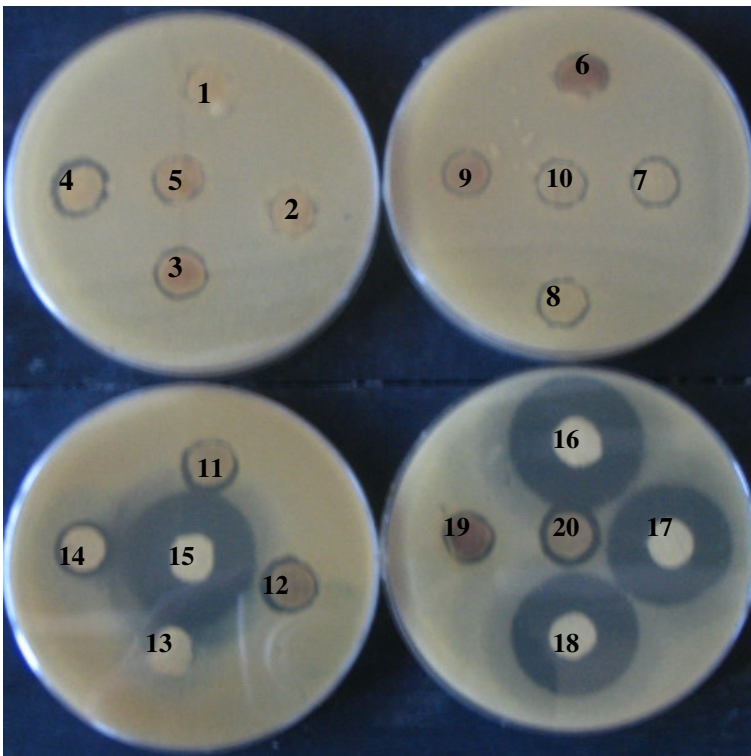
Na slici 6.22. a, b, c i d prikazano je antimikrobno dejstvo tekstilnih materijala nakon površinskog tretiranja uzoraka plazmom, AgNO_3 , CuSO_4 i 2 % gentamicinsulfatom (G) za različite mikroorganizme. Uzorci označeni brojevima 1-20 na slici 6.22. odgovaraju oznakama rednih brojeva uzoraka u tabeli 6.13.



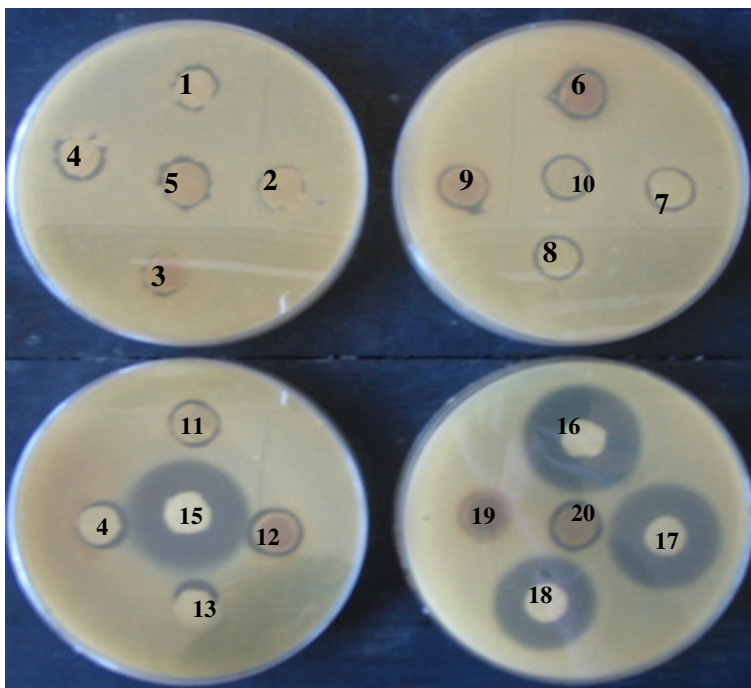
a) *Staphilococcus aureus*



b) *Escherichia coli*



c) *Candida albicans*



d) Pseudomonas aeruginosa

Slika 6.22. Antimikrobno dejstvo tekstilnih materijala tretiranih plazmom, AgNO_3 , CuSO_4 i 2 % gentamicinsulfatom (G), na različite indikatorske sojeve mikroorganizama

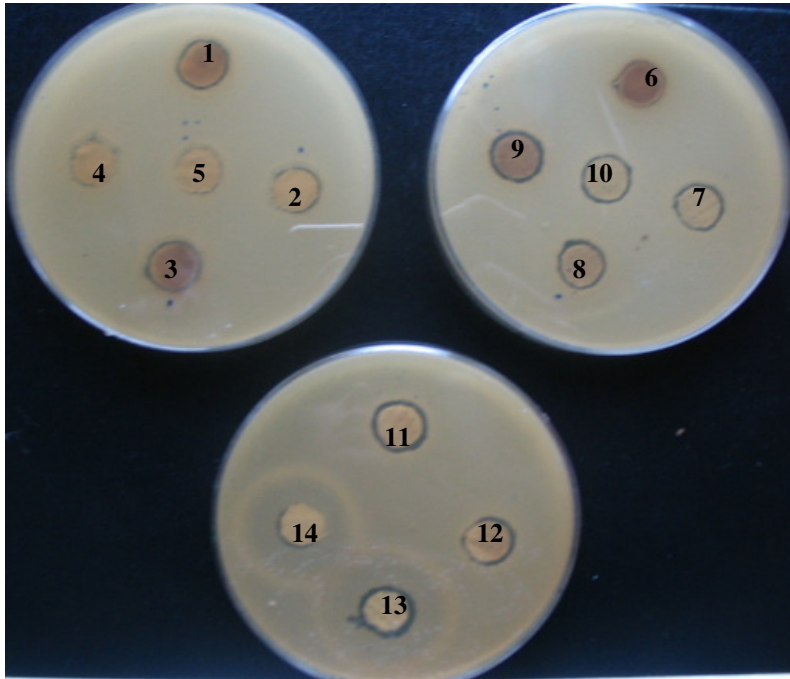
U tabeli 6.14. prikazani su rezultati širine zone inhibicije uzoraka viskozne tkanine tretirane pod naponom 180 V i 220 V i uzorci netkanog tekstilnog materijala 50% PP/ 50% viskoza tretirani pod naponom 230 i 240 V. Kao antimikrobna sredstva korišćeni su rastvori AgNO_3 različite koncentracije (0,25 %, 0,50 %, 1 %) i 2 % rastvor CuSO_4 .

Tabela 6.14. Rezultati merenja širine zone baktericidnog i bakteriostatičkog dejstva za različite vrste indikatorskih mikroorganizama nakon tretiranja uzoraka plazmom, AgNO₃, CuSO₄

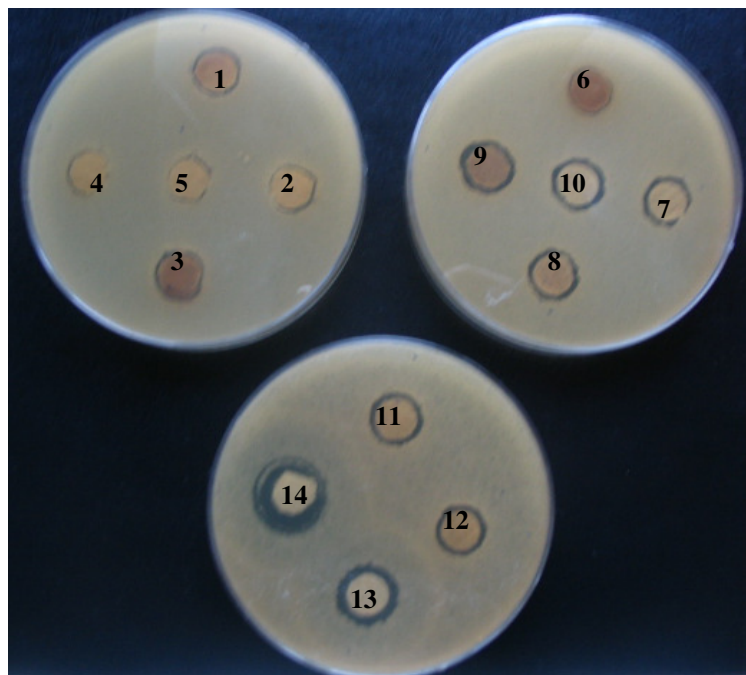
Redni broj uzorka	Sredstvo	Širina zone inhibicije rasta [mm]			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
1.	AgNO ₃ na 180V 0,25%	15 (13+2)	14	14	14
2.	AgNO ₃ na 180V 0,50%	15 (11+4)	12	12	14
3.	AgNO ₃ na 180V 1,00%	16 (13+3)	13	12	13
4.	R AgNO ₃ na 180V 0,25%	14 (11+3)	13	13	11
5.	R AgNO ₃ na 180V 0,50%	12	13	11	12
6.	R AgNO ₃ na 180V 1,00%	12	12	12	12
7.	AgNO ₃ na 230V 0,25%	12	12	14	15
8.	AgNO ₃ na 230V 0,50%	13,5	12	13	14
9.	AgNO ₃ na 230V 1,00%	14	12	14	14
10.	R AgNO ₃ na 230V 0,25%	13	11	14	14
11.	R AgNO ₃ na 230V 0,50%	13	12	14	14
12.	R AgNO ₃ na 230V 1,00%	13	11	13	13
13.	CuSO ₄ 2% na 230 V	14	nema	16	15
14.	CuSO ₄ 2% na 180 V	11	nema	19	11

Viskozna tkanina, kao i netkani tekstilni materijal tretirani bakarsulfatom nisu pokazali antimikrobno dejstvo na *E. coli*, što pokazuju rezultati u tabeli 6.14.

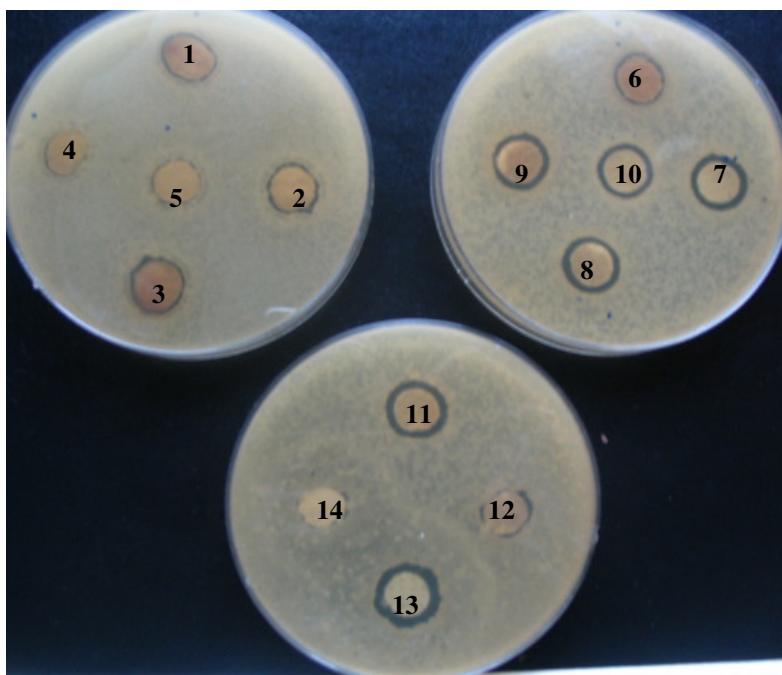
Na slici 6.23.a, b i c je prikazano antimikrobno dejstvo tretiranih uzoraka na različite indikatorske mikroorganizme.



a) *Staphylococcus aureus*



b) *Candida albicans*

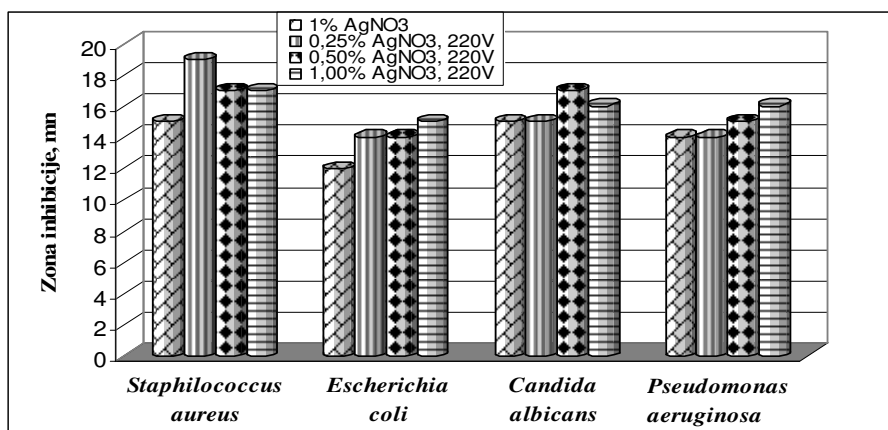


c) *Pseudomonas aeruginosa*

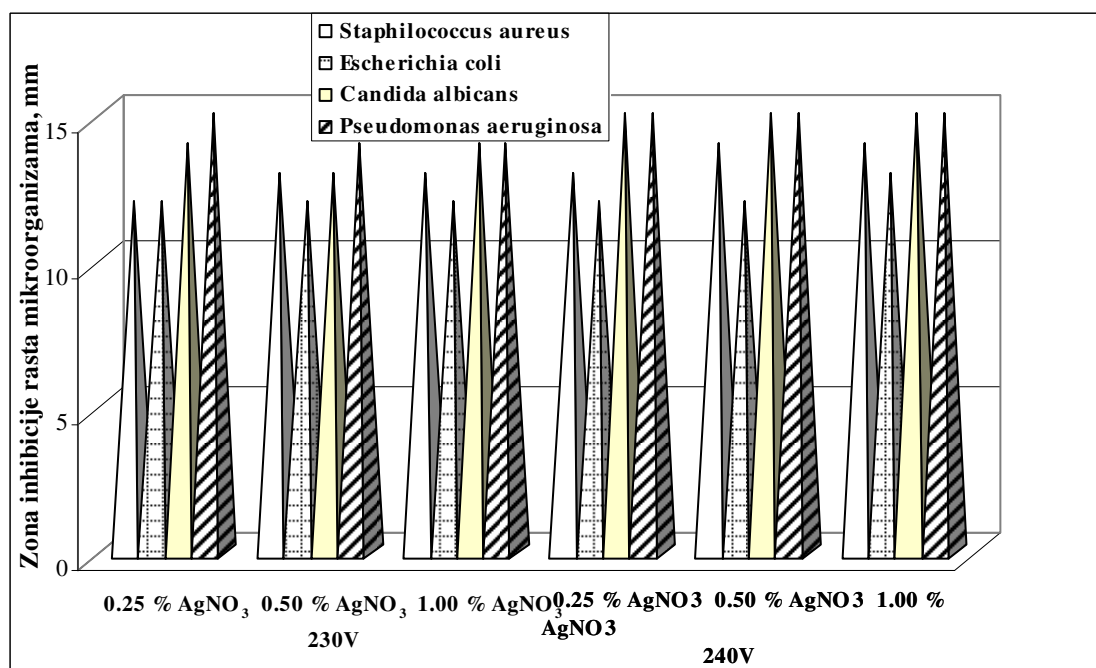
Slika 6.23. Antimikrobno dejstvo tekstilnih materijala na različite indikatorske sojeve nakon površinskog tretiranja uzoraka plazmom, rastvorom AgNO_3 različite koncentracije i rastvorom CuSO_4

Slika 6.15. pokazuje uticaj tretmana rastvorom AgNO_3 različite koncentracije na antibakterijsku aktivnost ispitivanog netkanog tekstilnog materijala nakon plazma površinske modifikacije. Praćena je promena širine zone antibakterijskog dejstva u odnosu na kontrolni uzorak kod kojeg je izvršena samo hemijska modifikacija. Inaktivacija bakterijskog rasta posmatana je preko različitih vrsta gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Uzorci tretirani plazmom pri naponu 220V pokazuju veću aktivnost izraženu kroz širinu zone u odnosu na kontrolni uzorak. Uticaj variranja koncentracije rastvora AgNO_3 na intenzitet antibakterijskog dejstva prikazani su na slikama 6.24 i 6.25. Rezultati istraživanja, analogno literaturnom navodu [36] pokazuju da obrada tekstilnog materijala rastvom AgNO_3 niže koncentracije pokazuje izrazitije antibakterijsko dejstvo na sve vrste posmatranih bakterija, pri čemu je najizraženije na *Staphylococcus aureus*.



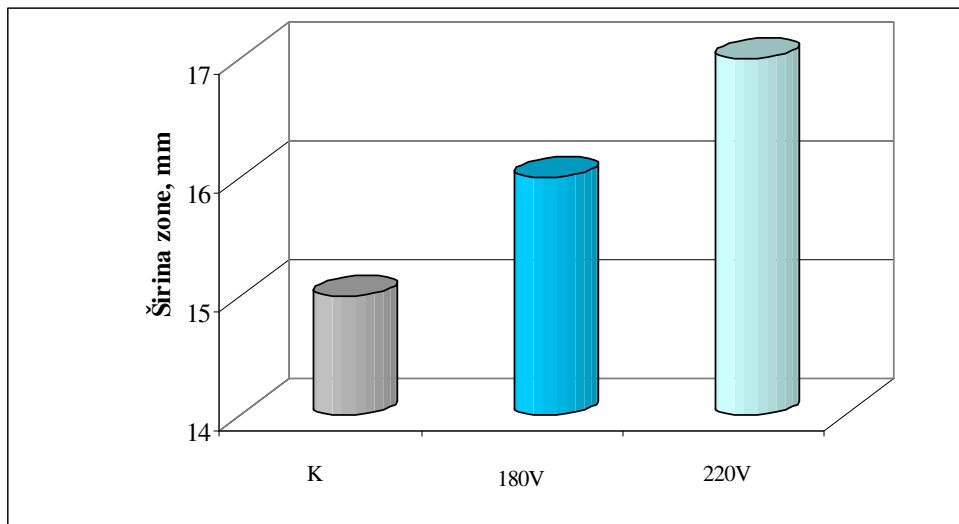
Slika 6.24. Širine zone inhibicije rasta patogenih mikroorganizama nakon obrade netkanog tekstilnog materijala rastvorom AgNO₃ različite koncentracije i plazma tretmana pod naponom 220 V [34]



Slika 6.25. Širine zone inhibicije rasta mikroorganizama nakon obrade netkanog tekstilnog materijala rastvorom AgNO₃ različite koncentracije nakon plazma tretmana pod naponom 230 V i 240V

Rezultati ispitivanja su pokazali da uzorci tkanine, 100% viskoza, aktivirane pod ekstremnijim ulovima plazmom (napon 220 V) i naknadno hemijski modifikovani rastvorom

AgNO₃ koncentracije 1% imaju intenzivnije dejstvo na *Staphilococcus aureus*, što je izraženo kroz širinu zone ukupnog antibakterijskog dejstva i prikazano na slici 6.26.



Slika 6.26. Uticaj plazma tretmana na intenzitet antibakterijske aktivnosti viskozne tkanine tretirane 1% rastvorom AgNO₃ na *Staphilococcus aureus* [161]

Na osnovu prikazanih rezultata može se zaključiti da je postignuta inaktivacija bakterijskog rasta na različite vrste gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija: *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*. Uzorci tekstilnog materijala tretirani plazmom pri naponu 220V pokazuju veću aktivnost, izraženu kroz širinu zone, kako u odnosu na kontrolni uzorak, tako i u odnosu na isti tekstilni materijal tretiran plazmom pod manje intenzivnim uslovima, naponu 180V. Različite koncentracije rastvora AgNO₃ kao antibakterijskog sredstva pokazuju različito antibakterijsko dejstvo, pri čemu niže koncentracije pokazuju izrazitije antibakterijsko dejstvo na sve vrste posmatranih bakterija a naročito na *Staphilococcus aureus*. Izrazito široke zone baktericidnog i bakteristatičkog dejstva pokazuje plazmom aktivirani tekstilni materijal nakon hemijske modifikacije gentamicinsulfatom [34].

Plazma površinska aktivacija tekstilnog materijala je relativno nov tretman kojim se aktiviraju polarne molekulske grupe čime se utiče na strukturu površine vlaknastih materijala i povećanje hidrofilitnosti i sorpcije. Vlaknasti materijali aktivirani plazmom pogodan su supstrat za vezivanje različitih antimikrobnih sredstava obzirom da se njihova sorpcija vrši iz vodenih rastvora. Aktivacija tekstilnih materijala plazmom nije trajna i često promene hidrofilitnosti i

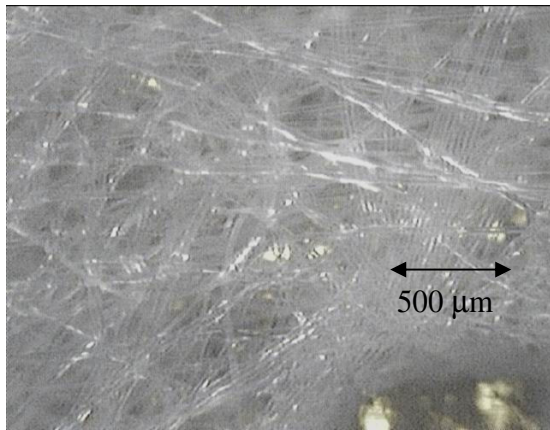
površinskog hemizma materijala tokom vremena slabe. Fenomen starenja može biti od izuzetnog značaja u praktičnoj upotrebi plazmom aktiviranog tekstilnog materijala. [34-38].

Antimikrobni agensi sadrže različite funkcionalne grupe i bioaktivne katjone i anjone koji se mogu koristiti na polimernim i vlaknastim supstratima [1, 5, 26-30]. Srebro i bakar su testirani kao sigurna i efikasna antimikrobna sredstva i imaju veliku upotrebu pri formiranju biomedicinskih materijala [79-97]. Srebro se smatra jednim od najstarijih poznatih antimikrobnih supstanci. Njegovo antimikrobno dejstvo se zasniva na hemijskom vezivanju jona srebra za enzime bakterija čime dolazi do inhibicije njihovog dejstva, a i pri vrlo malim koncentracijama vodenog rastvora efikasno deluje protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija [30, 74-91].

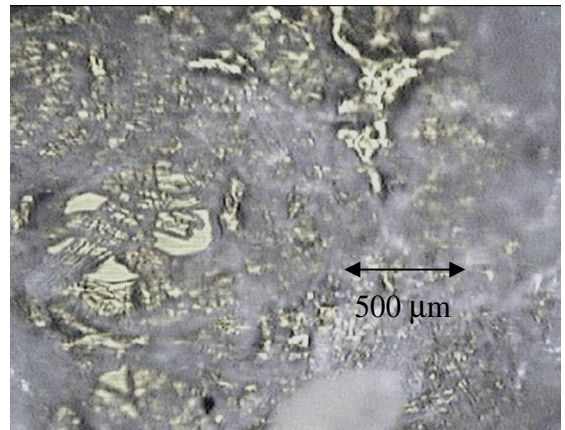
6.8. DISTRIBUCIJA PORA KOD NEOBRAĐENOG I OBRADENOG NETKANOG TEKSTILNOG MATERIJALA, U MAKROPOROZNOJ I MEZOPOROZNOJ OBLASTI, ZA RAZLIČITE PREČNIKE VLAKNA

Poroznost strukture je jedno od važnijih svojstava netkanog tekstilnog materijala koje definiše njegovu primenu. U cilju ispitivanja uticaja impregnacije netkanog tekstilnog materijala hidrogelom hitozana sa imobilisanim gentamicinsulfatom utvrđena je poroznost pre i nakon ovog adhezionog tretmana.

Korišćeni netkani tekstilni materijal (NTM) predstavlja mešavinu polipropilenskih i viskoznih vlakana u odnosu 50/50 %. Mikroskopski izgled tekstilne strukture pre impregnacije (a), nakon impregnacije netkanog tekstilnog materijala hidrogelom hitozana sa imobilisanim gentamicinsulfatom (b) i izgled polipropilenskih i viskoznih vlakana (c) prikazani su na slici 6.27. Na slici 6.27 b jasno se vidi promena i efekat na makrostrukturu netkanog tekstilnog materijala koji nastaje usled tog tretmana. Prečnik viskoznih vlakna iznosi 12 μm , a polipropilenskih vlakana 15 μm . Izgled poprečnog preseka netretiranog uzorka (a), i tretiranog uzorka u suvom (b) i nabubrelom stanju (c) prikazan je na slici 6.28 [159].



a)

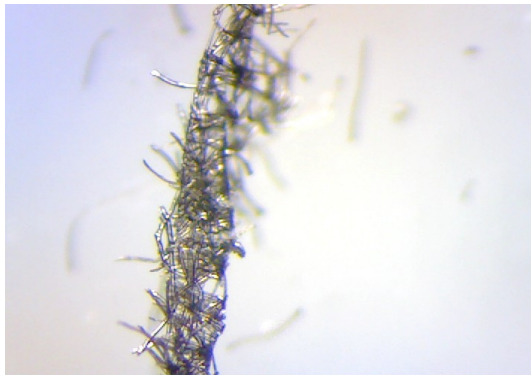


b)



c)

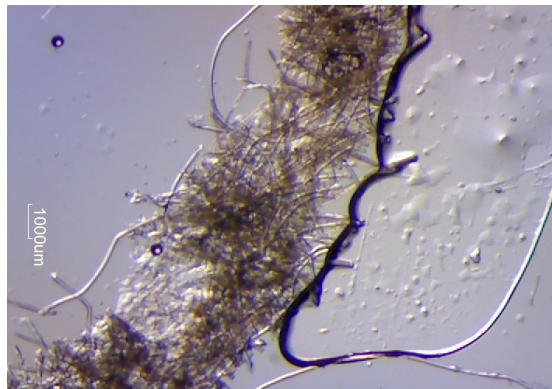
Slika 6.27. Mikroskopski izgled početnog (a), tretiranog netkanog tekstilnog materijala (b) i polipropilenskih i viskoznih vlakana (c) [159]



a)



b)



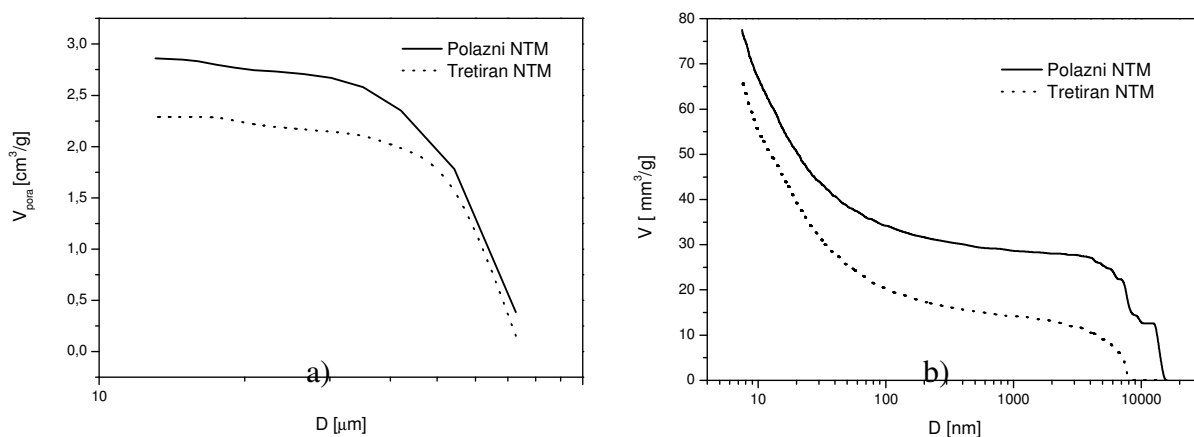
c)

Slika 6.28. Izgled netretiranog (a) tretiranog suvog (b), i nabubrelog (c) uzorka po poprečnom preseku (gentamicinsulfat u hidrogelu hitozana)

Živinom porozimetrijom je utvrđeno da polazni netkani tekstilni materijal ima ukupnu zapreminu ultramakropora ($>15 \mu\text{m}$) od $2847,1 \text{ mm}^3\text{g}^{-1}$, što čini 97,4 % svih pora i ukupnu zapreminu mezo i makro pora ($7,5 \mu\text{m} - 15 \mu\text{m}$) od $77,5 \text{ mm}^3\text{g}^{-1}$. Što se tiče antimikrobno tretiranog uzorka ukupna zapremina ultramakropora iznosi $2287,9 \text{ mm}^3\text{g}^{-1}$. Ukupna zapremina pora manjih od $15 \mu\text{m}$ je $66,2 \text{ mm}^3\text{g}^{-1}$. Prema tome, pora manjih od $15 \mu\text{m}$ ima svega oko 2,6 zap. % za polazni uzorak i 2,8 zap. % za uzorak tretiran gentamicinsulfatom.

Bez obzira na ovako malu zastupljenost manjih pora, od interesa je ponašanje ispitivanih uzoraka i u ovoj oblasti, pogotovu što specifična površina uzoraka potiče uglavnom od mezopora. Specifična površina polaznog uzorka iznosi $11,92 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, dok je kod tretiranog uzorka neznatno veća i iznosi $12,27 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$.

Na slici 6.29. a prikazana je raspodela veličine ultramakropora polaznog i tretiranog NTM, i 6.29. b raspodele veličine mezo i makropora polaznog i tretiranog NTM [159, 167].

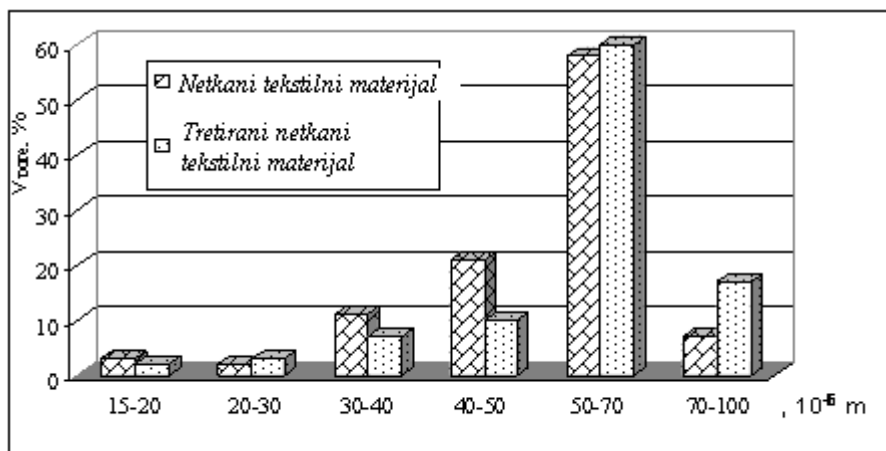


Slika.6.29. a) Integralne krive raspodele veličine ultramakropora polaznog i tretiranog NTM b) Integralne krive raspodele veličine mezo i makropora polaznog i tretiranog NTM

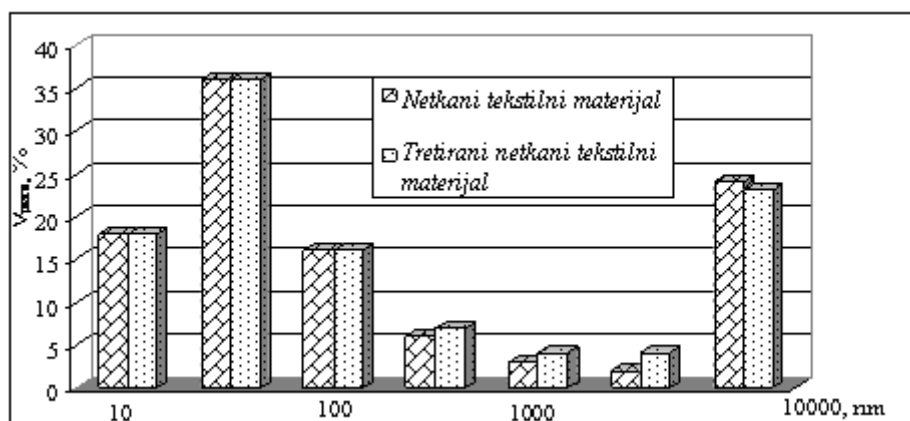
Za oba ispitana uzorka izvršena je analiza zastupljenosti pojedinih pora i uticaja antimikrobnog tretmana na promenu u zastupljenosti pora određene veličine. Na slici. 6.30. dati su histogrami raspodele veličine pora po prečnicima. Uočava se smanjenje zastupljenosti ultramakropora u oblasti 15-50 μm kao i makropora u oblasti 3-10 μm do koje dolazi dejstvom antimikrobnog tretmana. Istovremeno dolazi do povećanja sadržaja pora u oblasti 1-3 μm , kao i pora u oblasti 30-100 nm.

Može se zaključiti da antimikrobni tretman menja poroznu strukturu usitnjavajući makropore i ultramakropore. Antimikrobnim tretmanom se smanjuje ukupna zapremina pora u ultramakroporoznoj i makroporoznoj oblasti dok u mezoporoznoj oblasti ($< 50 \text{ nm}$) neznatno raste sa 38,83 na 40,54 mm^3/g povećavajući specifičnu površinu uzorka [159].

a)



b)



Slika 6.30. Histogram distribucije pora po prečnicima u makroporoznoj oblasti (a) i mezoporoznoj oblasti (b) [156]

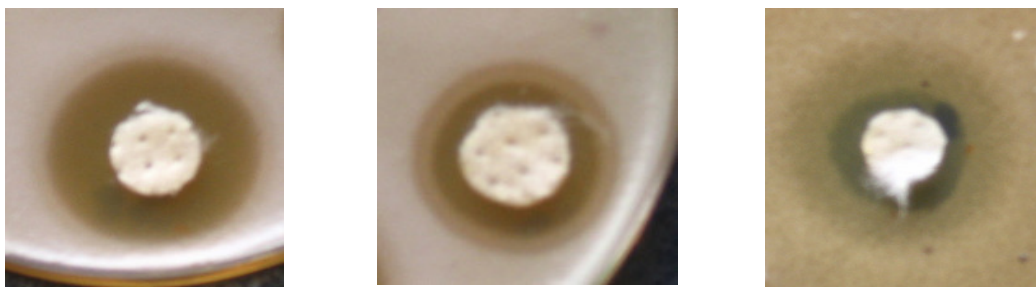
Ispitivanja su pokazala da impregnacija netkanog tekstilnog materijala polimer – nosač (hitozan hidrogel) - gentamicinsulfat dovodi do promena u poroznoj strukturi netkanog tekstilnog materijala. Ovim tretmanom dolazi do smanjenja ukupnog sadržaja pora, kako većih tako i manjih od 15 μ m za 20 %. Istovremeno dolazi do smanjenja zastupljenosti pora prečnika 15-50 μ m kao i 3-10 μ m, dok se povećava zastupljenost manjih pora i to u oblastima 1-3 μ m i 30-100 nm. Primenjeni antimikrobni tretman menja poroznu strukturu usitnjavajući makropore i ultramakropore [159].

6.9. ANTIMIKROBNA AKTIVNOST BIOMEDICINSKIH TEKSTILNIH MATERIJALA NAKON SKLADIŠTENJA

Antimikrobna aktivnost bioaktivnog netkanog tekstilnog materijala koji sadrži 0,15mg cm⁻² gentamicinsulfata, ispitana je i nakon 6 meseci, 1 godine i 2 godine kako bi se odredila stabilnost veze netkani tekstilni materijal-bioaktivna supstanca. Ispitivanje je vršeno metodom difuzije na agarnoj podlozi.

Cilj ovih ispitivanja je bio da se utvrdi i predvidi trajnost i postojanost formiranih antimikrobnih biomedicinskih tekstilnih materijala. Antimikrobna efikasnost je određena preko zone inhibicije rasta na *S. aureus* i predstavljena na slici 6.31.

Na fotografijama se jasno vidi da ispitivani antimikrobni tekstilni materijali pokazuju jasne zone inhibicije rasta patogenog mikroorganizama *S. aureus*, koji se najčešće izoluje, i nakon navedenog vremenskog intervala. Uzorci čuvani na sobnoj temperaturi zadržavaju sposobnost otpuštanja leka i nakon dve godine, što ukazuje na to da se ovi materijali mogu koristiti sa dugim rokom trajanja uz zadržavanje primarnih upotrebnih svojstava.



a)

b)

c)

Slika 6.31. Efikasnost antimikrobnog tekstilnog materijala nakon stajanja:

a) 6 meseci; b) 1 godine; i c) 2 godine na *S. aureus* [160]

6.10. BOKOMPATIBILNOST ANTIMIKROBNIH TEKSTILNIH MATERIJALA ŠIROKOG SPEKTRA DEJSTVA

Preklinička ispitivanja citotoksičnosti vršena su *in vitro* i primarne kutane iritacije i senzibilizacije *in vivo*. Izabrani su uzorci sa sadržajem gentamicinsulfata 0,20 mg·cm⁻² obzirom da su pokazali veću efikasnost u pogledu širine zone inhibicije rasta, naročito za patogene mikroorganizme *S. aureus* i širok spektar antimikrobnog dejstva [28, 160].

6.10.1. Citotoksičnost antimikrobnih tekstilnih materijala širokog spektra dejstva

Citotoksični efekat antimikrobnog netkanog tekstilnog materijala u obliku flastera određen je na osnovu procenta liziranih ćelija ili procenta citotoksičnosti prema standardu ISO7405:1997 (E). Rezultati indeksa kvalitativnih promena morfologije ćelija dati su u tabeli 6.15., a kvantitativna analiza citotoksičnosti u tabeli 6.16.

Tabela 6.15. Rezultati kvalitativnih promena morfologije ćelija

Indeks promena				
Vrsta uzorka	Uzorak 1	Uzorak 2	Uzorak 3	Srednja vrednost
Pozitivna kontrola (rastvor fenola)	3	3	3	3
Negativna kontrola (SALIGAL^R)	0	0	0	0
Negativna kontrola (same ćelije)	0	0	0	0
Antimikrobni tekstilni materijal	0	1	0	0.33

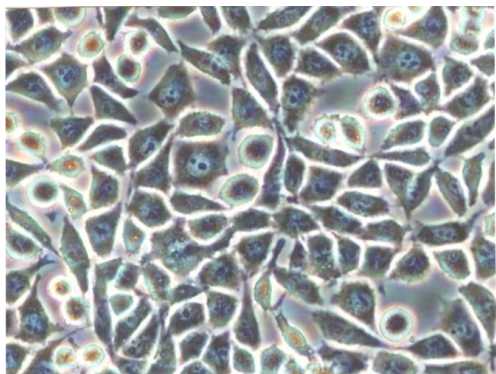
Tabela 6.16. Rezultati kvantitativne analize citotoksičnosti

Procenat lize (citotoksičnosti)					
Vrsta uzorka	Uzorak 1	Uzorak 2	Uzorak 3	Srednja vrednost	Indeks
Pozitivna kontrola (rastvor fenola)	100 %	100 %	100 %	100 %	5
Negativna kontrola (SALIGAL ^R)	4.0 %	5.0 %	5.0 %	4.66%	0
Negativna kontrola (same ćelije)	4.0 %	3.0 %	5.0 %	4.00%	0
Antimikrobni tekstilni materijal	11.0 %	13.0 %	14.0 %	12.33%	1

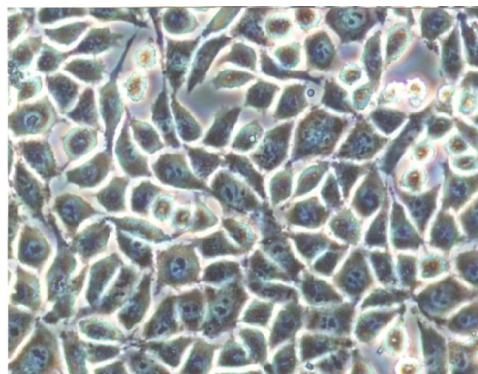
U tabelama 6.15. i 6.16. prikazani su rezultati citotoksičnih promena na kulturi ćelija ispitivani *in vitro*. Kako rezultati, prikazani preko indeksa promena i procenta lize, pokazuju, na ćelijama su se dogodile minimalne promene, u opsegu indeksa promena od 0-1 što ukazuje na to da su ispitivani antimikrobni tekstilni materijali blago citotoksični (Tabela 5.4.).

Na slikama 6.32. i 6.33. prikazane su kulture ćelija bez uticaja antimikrobnog tekstilnog materijala (slika 6.32.), i sa uticajem sisaljke koja takođe daje negativnu kontrolu (slika 6.33.), tj. ne pokazuje citotoksičnost, i sa uticajem antimikrobnog tekstilnog materijala (slika 6.35.).

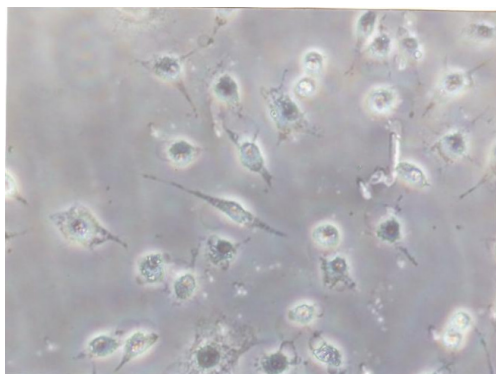
Negativna kontrola, slika 6.32., pokazuje ćelije normalnog izgleda, adherentne, sa konfluentnim slojem, dok se u prisustvu antimikrobnog tekstilnog materijala, slika 6.35. uočava fibroblastoidni izgled ćelija i inhibirana proliferacija, što ukazuje na neznatne degenerativne promene.



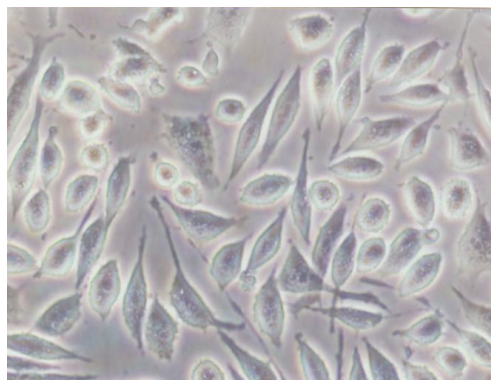
Slika 6.25. Negativna kontrola (L929 sloj ćelija bez test uzorka, uvećanje 250 x)



Slika 6.26. Negativna kontrola (L929 sloj ćelija i (SALIGAL^R))



Slika 6.27. Pozitivna kontrola (na sloj L929 ćelija postavljen filter papir natopljen fenolom)



Slika 6.28. Test uzorak antimikrobnog tekstilnog materijala širokog spektra dejstva, u obliku flastera postavljen na sloj L929 ćelija

Izazvani citotoksični efekat je vrlo blag, za razliku od rastvora fenola koji ima 100% citotoksični uticaj, izrazite degenerativne promene (slika 6.34.) [28, 160].

6.10.2. Senzibilizacija antimikrobnim tekstilnim materijalom širokog spektra dejstva

Rezultati testa senzibilizacije zamoraca antimikrobnim netkanim tekstilnim materijalom širokog spektra dejstva, u obliku flastera, prikazani su u tabeli 6.17.

Tabela 6.17. Rezultati testa senzibilizacije zamoraca antimikrobnim tekstilnim materijalom

Zamorac	Reakcija	Aplikacija (Dorzlateralno - kranijalno)												Aplikacija (Kaudalno)		
		I aplikacija 13. 03. 2007			II aplikacija			III aplikacija			IV aplikacija			V aplikacija		
		"0"	24h	48h	"0"	24h	48h	"0"	24h	48h	"0"	24h	48h	"0"	24h	48h
1.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Indeks senzibilizacije :0

Napomena: "0" je oznaka za vreme opservacije neposredno nakon skidanja test preparata

Utrđeni indeks senzibilizacije iz rezultata ispitivanja iznosio je IS=0. Potpuno identični rezultati dobijeni su i za kontrolnu grupu zamoraca.

Rezultati prikazani u tabeli 6.17 pokazuju da ispitivani antimikrobni tekstilni materijal širokog spektra dejstva ne izaziva senzibilizaciju i kao takav, prihvatljiv je za korišćenje u direktnom kontaktu sa tkivom žigov organizma.

6.10.3. Primarna kutana iritacija antimikrobnim tekstilnim materijalom širokog spektra dejstva

Rezultati ispitivanja primarne kutane iritacije na kunićima sa antimikrobnim tekstilnim materijalom u obliku flastera, prikazani su u tabeli 6.18.

Indeks primarne kutane iritacije antimikrobnog tekstilnog materijala u obliku flastera sa sadržajem gentamicinsulfata $0,20 \text{ mg cm}^{-2}$ iznosio je $PII=0$. Identičan rezultat je dobijen i za kontrolnu grupu kunića.

Tabela 6.18. Rezultati određivanja primarne kutane iritacije zamoraca antimikrobnim tekstilnim materijalom u obliku flastera

Životinja	Procena stepena iritacije												Indeks primarne kutane iritacije	
	24h				48h				72h					PII
	Eritem		Edem		Eritem		Edem		Eritem		Edem			
	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D		
1.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Utvrđeni indeks senzibilizacije i indeks primarne kutane iritacije iz rezultata ispitivanja iznosio je 0.

Rezultati su pokazali da ispitivani antimikrobni tekstilni materijal ne pokazuje iritirajuće dejstvo, pa je kao takav prihvatljiv za korišćenje u direktnom kontaktu sa tkivom živog organizma. To znači da su ovi materijali pogodni za aplikaciju na ljudskoj koži, da nemaju štetno dejstvo i da se mogu koristiti u kliničke svrhe [28, 160].

Literaturni podaci koji se odnose na ispitivanje iritacije i citotoksičnosti netkanih tekstilnih materijala od polipropilena i viskoze modifikovanih hitozanom, takođe, ukazuju na nepostojanje efekta citotoksičnosti i iritacije [104]. Osim toga, i drugačije formulacije, polimera u vidu implantata, koji sadrže veće količine gentamicinsulfata sa kontrolisanim otpuštanjem nisu pokazale inflamatornu reakciju ili iritaciju tkiva [64].

Koža ispitivanih životinja na mestu kontakta sa testiranim uzorcima izgledala je korektno i zadovoljavajuće.

6.11. BIOKOMPATIBILNOST ANTIMIKROBNIH TEKSTILNIH MATERIJALA SELEKTIVNOG DEJSTVA

Rezultati ispitivanja biokompatibilnosti antimikrobnog tekstilnog materijala selektivnog dejstva, sadrže testiranje citotoksičnosti, senzibilizacije i iritacije.

Preklinička ispitivanja citotoksičnosti vršena su *in vitro* i primarne kutane iritacije i senzibilizacije *in vivo*. Izabrani su uzorci sa sadržajem natrijumfusidinata 0,35 mg/cm² obzirom da su pokazali dobru efikasnost u pogledu širine zone inhibicije rasta ispitivanih indikatorskih mikroorganizama (*S. aureus*, *P. aeruginosa* i *C. albicans*) [28].

6.11.1. Citotoksičnost antimikrobnih tekstilnih materijala selektivnog dejstva

Citotoksični efekat antimikrobnog tekstilnog materijala selektivnog dejstva, u obliku flastera, određen je na osnovu procenta liziranih ćelija ili procenta citotoksičnosti prema standardu ISO7405:1997 (E). Rezultati indeksa kvalitativnih promena morfologije ćelija dati su u tabeli 6.19., a kvantitativna analiza citotoksičnosti u tabeli 6.20.

Tabela 6.19. Rezultati kvalitativnih promena morfologije ćelija

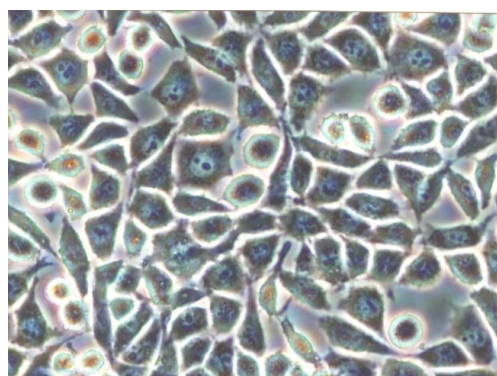
Indeks promena				
Vrsta uzorka	Uzorak 1	Uzorak 2	Uzorak 3	Srednja vrednost
Pozitivna kontrola (rastvor fenola)	3	3	3	3
Negativna kontrola (SALIGAL ^R)	0	0	0	0
Negativna kontrola (same ćelije)	0	0	0	0
Antimikrobni tekstilni materijal	0	1	0	0.33

Tabela 6.20. Rezultati kvantitativne analize citotoksičnosti

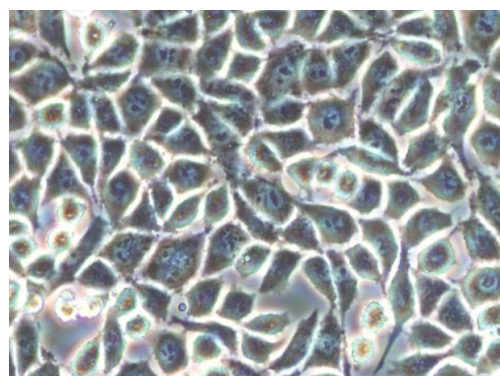
Procenat lize (citotoksičnosti)					
Vrsta uzorka	Uzorak 1	Uzorak 2	Uzorak 3	Srednja vrednost	Indeks
Pozitivna kontrola (rastvor fenola)	100 %	100 %	100 %	100 %	5
Negativna kontrola (SALIGAL^R)	4.0 %	5.0 %	5.0 %	4.66%	0
Negativna kontrola (same ćelije)	4.0 %	3.0 %	5.0 %	4.00%	0
Antimikrobni tekstilni materijal	10.0 %	12.0 %	12.0 %	11.33%	1

U tabelama 6.19 i 6.20. prikazani su rezultati citotoksičnih promena na kulturi L929 ćelija ispitivanih *in vitro*. Kako rezultati, prikazani preko indeksa promena i procenta lize, pokazuju, na ćelijama su se dogodile minimalne promene, u opsegu indeksa promena od 0-1 što ukazuje na to da su ispitivani antimikrobni tekstilni materijali selektivnog dejstva blago citotoksični (Tabela 5.4.).

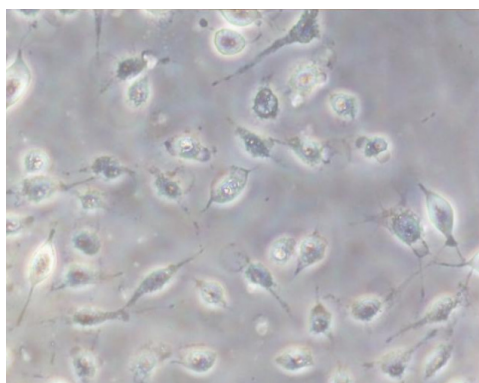
Na slikama 6.36. i 6.37. prikazane su kulture ćelija bez uticaja antimikrobnog tekstilnog materijala (slika 6.36.), i sa uticajem sisaljke koja takođe daje negativnu kontrolu (slika 6.37.), tj. ne pokazuje citotoksičnost. Uticaj antimikrobnog tekstilnog materijala na L929 ćelije prikazan je na slici 6.39. Negativna kontrola, slika 6.36., pokazuje ćelije normalnog izgleda, adherentne, sa konfluentnim slojem, dok se u prisustvu antimikrobnog tekstilnog materijala, slika 6.39., uočava fibroblastoidni izgled ćelija i inhibirana proliferacija, što ukazuje na neznatne degenerativne promene. Izazvani citotoksični efekat je vrlo blag, za razliku od rastvora fenola koji ima 100 % citotoksični uticaj, izrazite degenerativne promene (slika 6.38.) [28].



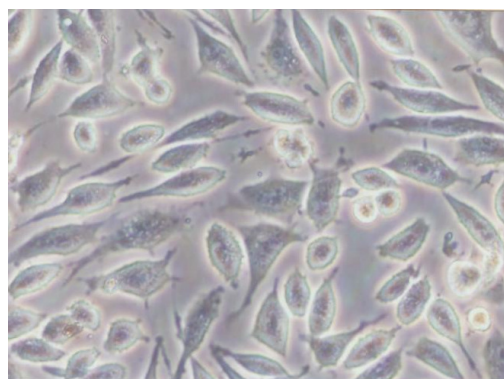
Slika 6.29. Negativna kontrola (L929 sloj ćelija bez test uzorka, uvećanje 250 x)



Slika 6.30. Negativna kontrola (L929 sloj ćelija i (SALIGAL^R))



Slika 6.31. Pozitivna kontrola (na sloj L929 ćelija postavljen filter papir natopljen fenolom)



Slika 6.32. Test uzorak antimikrobnog tekstilnog materijala selektivnog dejstva, u obliku flastera postavljen na sloj L929 ćelija

6.11.2. Senzibilizacija antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva

Rezultati testa senzibilizacije zamoraca antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva, u obliku flastera, prikazani su u tabeli 6.21.

Tabela 6.21. Rezultati testa senzibilizacije zamoraca antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva

Zamorac	Reakcija	Aplikacija (Dorzlateralno - kranijalno)												Aplikacija (Kaudalno)		
		I aplikacija 13. 03. 2007			II aplikacija			III aplikacija			IV aplikacija			V aplikacija		
		0	24h	48h	0	24h	48h	0	24h	48h	0	24h	48h	0	24h	48h
1.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10.	<i>edem + eritem</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Indeks senzibilizacije:0; Napomena: "0" je oznaka za vreme opservacije neposredno nakon skidanja test preparata.

Utrvđeni indeks senzibilizacije iz rezultata ispitivanja iznosio je IS=0. Potpuno identični rezultati dobijeni su i za kontrolnu grupu zamoraca

Rezultati prikazani u tabeli 6.21 pokazuju da ispitivani antimikrobni tekstilni materijal selektivnog dejstva ne izaziva senzibilizaciju i kao takav, prihvatljiv je za korišćenje u direktnom kontaktu sa tkivom živog organizma.

6.11.3. Primarna kutana iritacija antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva

Rezultati ispitivanja primarne kutane iritacije na kunićima sa antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva, u obliku flastera sa sadržajem natrijumfusidinata 0,35 mg/cm², prikazani su u tabeli 6.22.

Indeks primarne kutane iritacije antimikrobnog tekstilnog materijala u obliku flastera sa sadržajem natrijumfusidinata 0,35 mg/cm² iznosio je PII=0. Identičan rezultat je dobijen i za kontrolnu grupu kunića.

Tabela 6.22. Rezultati određivanja primarne kutane iritacije zamoraca antimikrobnim tekstilnim materijalom selektivnog dejstva

Životinja	Procena stepena iritacije												Indeks primarne kutane iritacije	
	24h				48h				72h					PII
	Eritem		Edem		Eritem		Edem		Eritem		Edem			
L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D			
1.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

U tabelama 6.21. i 36.22. prikazani su rezultati *in vivo* ispitivanja na zamorcima i kunićima.

Rezultati su pokazali da ispitivani antimikrobni tekstilni materijal selektivnog dejstva ne pokazuje iritirajuće dejstvo i ne izaziva senzibilizaciju, pa je kao takav prihvatljiv za korišćenje u direktnom kontaktu sa tkivom živog organizma. To znači da su ovi materijali pogodni za aplikaciju na ljudskoj koži, da nemaju štetno dejstvo i da se mogu koristiti u kliničke svrhe.

Na osnovu prikazanih rezultata citotoksičnosti, iritacije i senzibilizacije antimikrobnih tekstilnih materijala kako širokog spektra dejstva, tako selektivnog dejstva, jasno se vidi da osim efikasnog antimikrobnog dejstva ispitivani uzorci pokazuju odličnu biokompatibilnost sa ćelijama tkiva ispitivanih oglednih životinja. Pretklinička ispitivanja i zadovoljavajući rezultati ovih ispitivanja omogućili su da se izvrše klinička ispitivanja razvijenih biomedicinskih materijala.

Klinička *in vivo* ispitivanja na 26 pacijenata na Medicinskom fakultetu u Beogradu nisu pokazala alergijske promene i lokalne zapaljenske promene kod ispitanika na mestu i oko mesta aplikacije biomedicinskog tekstilnog materijala. Usled toga bi razvijeni biomedicinski tekstilni materijali mogli da se primene u hirurgiji (pri hirurškim operacijama i u postoperativnom toku), u ginekologiji, pri kateterizaciji, za zaštitu otvora na koži pri uzimanju uzoraka krvi iz vene, za zaštitu i terapiju površinskih kožnih ozleda (u vidu posekotina), rana i opekotina, kao terapijsko sredstvo u vidu transdermalnog sistema, kao antimikrobni flaster opšteg tipa za masovnu namenu (pri pružanju prve pomoći, pri rehabilitaciji, itd) [28].

7.

*MATEMATIČKI MODEL I FIZIČKO-
HEMIJSKI FENOMENI OTPUŠTANJA
GENTAMICINSULFATA I
LIDOKAINA SA BIOAKTIVNOG
TEKSTILNOG MATERIJALA KAO
TRANSDERMALNOG SISTEMA U IN
VITRO USLOVIMA*

7.1. MATEMATIČKI MODEL OTPUŠTANJA GENTAMICINSULFATA I LIDOKAINA SA BIOAKTIVNOG TEKSTILNOG MATERIJALA KAO TRANSDERMALNOG SISTEMA U *IN VITRO* USLOVIMA

Pri postavljanju tehnologije dobijanja biomedicinskih tekstilnih materijala programiranih svojstava neophodno je uzeti u obzir faktore koji omogućavaju regulisanje prenosa mase lekovite aktivne supstance sa tekstilnog materijala. Reč je o bioaktivnim medicinskim tekstilnim materijalima koji mogu da posluže kao flasteri, gaze, tamponi ili zavoji za previjanje, terapiju i slično. Regulisanje prenosa aktivne supstance sa tekstilnog materijala je značajno sa stanovišta brzine i količine njegovog dostavljanja na ciljno mesto (npr. na žarište oboljenja) i vremena produženog dejstva.

Razrađen je model koji prati difuzioni transport leka kroz tri međusobno povezana sloja:

- (1) polisaharidni hidrogel imobilisan na tekstilnom materijalu,
- (2) membranu i
- (3) fiziološki rastvor.

Matematički model je primenjen na različite lekove (antibiotik, anestetik, i kombinovano antibiotik-anestetik) koji su našli svoju primenu kao aktivne supstance u transdermalnim sistemima. Korišćeni lekovi su gentamicinsulfat, lidokain i kombinacija ova dva leka.

Aminoglikozidni antibiotik gentamicinsulfat ima širok spektar antimikrobnog dejstva i terapijski je važan za lečenje brojnih infekcija [28, 61-66, 160-168].

Lidokain je lokalni anestetik koji se ne može uzimati u obliku tableta i kapsula jer nakon apsorpcije prolazi kroz jetru gde se hidrolizuje, čime gubi dejstvo [135-141].

Kombinacija ova dva leka na bioaktivnom flasteru mogla bi da posluži za istovremeno antimikrobno dejstvo i suzbijanje bola nakon hirurških intervencija, kod lečenja opekotina, rana i sl [28].

Matematički model je korišćen za optimizaciju procesa transporta leka u uslovima *in vitro* sa ciljem da se u fiziološkom rastvoru održi optimalna koncentracija leka u određenom vremenskom periodu (najviše 5 dana). Ovako optimizovani procesni parametri u uslovima *in vitro* vezani su za izbor flastera tj. tekstilnog materijala i polimernog hidrogela i to njegovih

strukturnih svojstava koja minimiziraju međumolekulske interakcije između leka i hidrogela u cilju minimiziranja otpora transportu.

Optimizacija procesnih parametara uz primenu matematičkog modela u uslovima *in vitro* predstavlja prvi korak za razvoj transdermalnog sistema u uslovima *in vivo*.

Sa tim ciljem u ovom radu je razrađen matematički model desorpcije gentamicinsulfata i lidokaina iz polisaharidnog polimer nosača, hitozana, nanetog na netkani tekstilni materijal, PP/viskoza, koji se široko koristi u medicinske svrhe. Eksperimentalni rezultati su pokazali da je otpuštanje lekovite supstance permanentno, kontrolisano i prolongirano i da može obezbediti terapijsko dejstvo u željenoj koncentraciji za period od nekoliko dana.

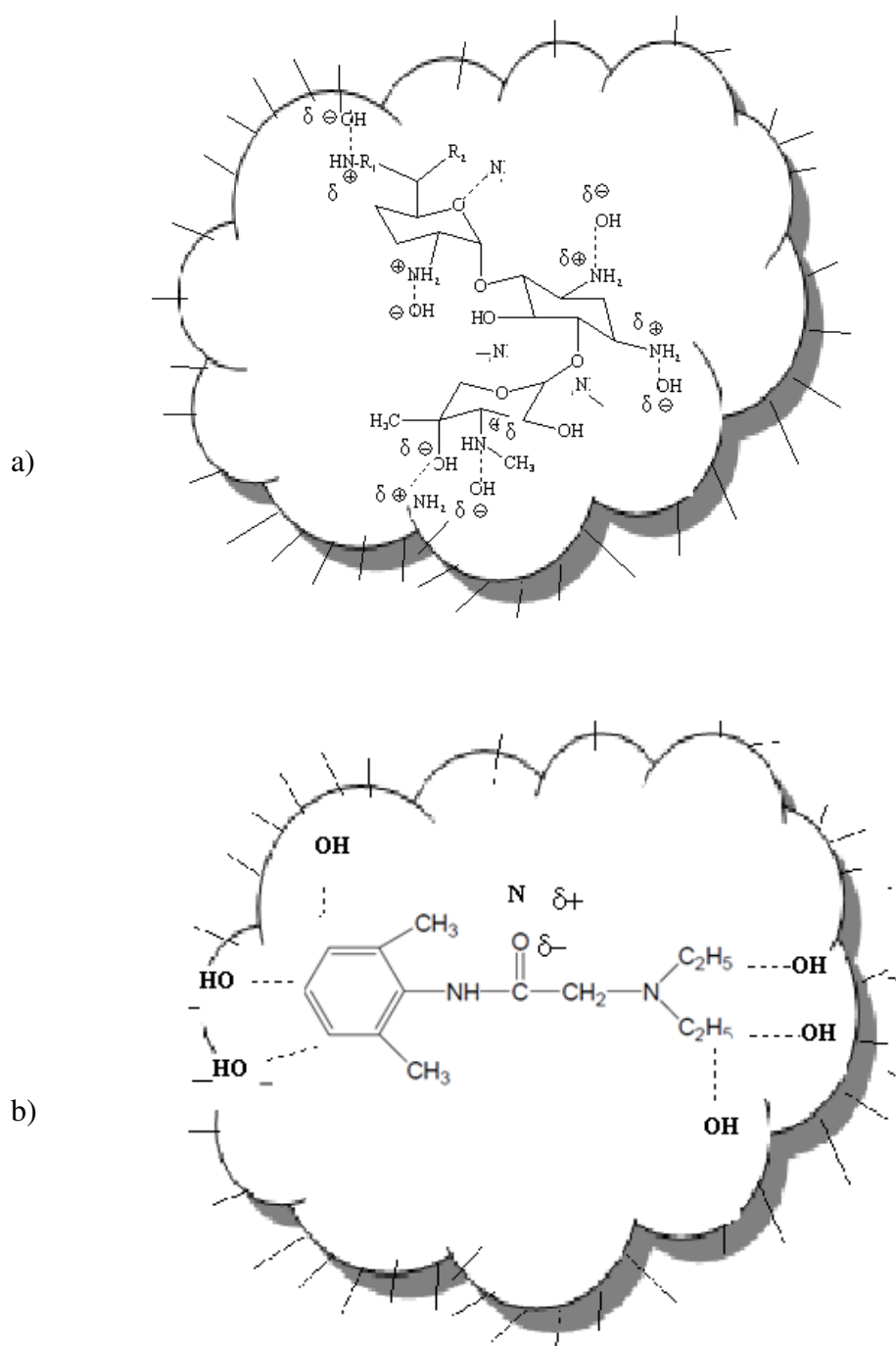
Gentamicinsulfat i lidokain su dobro rastvorljivi u vodi, fiziološkim rastvorima ili vodenim puferima koji, takođe, mogu da imaju medicinsku namenu.

Matematički model desorpcije treba da dá odgovor kojom brzinom se prenosi lek u fiziološki rastvor ili transdermalno u ljudski organizam ili da odgovarajućom matematičkom relacijom opiše proces smanjivanja koncentracije gentamicinsulfata na bioaktivnom flasteru ili zavoju. Postavljeni model treba da obezbedi mogućnost predviđanja odziva procesa desorpcije gentamicinsulfata sa tekstilnog materijala na izmene parametara u sistemu, sa ciljem da se regulacijom određenih parametara može obezbediti neophodna brzina otpuštanja gentamicinsulfata u spoljašnju sredinu (kožu, ranu), varirati vreme prolongiranog dejstva i smanjiti gubitke aktivne supstance uključujući i zaostali deo na tekstilnoj podlozi.

Dobijanje bioaktivnih flastera ili tekstilnih materijala za previjanje koji poseduju prolongirano lekovito dejstvo zahteva poznavanje brzine difuzije i desorpcije aktivne supstance (u ovom slučaju gentamicinsulfata i lidokaina) iz polimerne matrice u spoljašnju sredinu (npr. fiziološki rastvor, puferski rastvor, eksudat u rani).

Koncentracija aktivne supstance, gentamicinsulfata ili lidokaina, u polimer nosaču [mg cm^{-2}], brzina desorpcije i difuzije obezbeđuju njegovu terapijsku dozu, na koži, u rani ili tkivu u toku zadatog vremena. Koncentracija otpuštenog gentamicinsulfata i lidokaina na koži, u koži, u rani ili eksudatu se konstantno smanjuje kao rezultat njegove inaktivacije i unosa u krvotok. Ovo se može uporediti sa promenom koncentracije difuzanta u ograničenoj zapremini sredine *in vitro* uslovima.

Bioaktivni flaster sa imobilisanim gentamicinsulfatom na njegovoj površini prikazan je na slici 5.3. Šematski prikaz imobilizacije molekula gentamicinsulfata i lidokaina u polimernoj matrici hitozana dat je na slici 7.1. Predpostavljeno je da su čestice aktivne supstance (molekuli gentamicinsulfata ili lidokaina) ravnomerno raspoređene po celoj masi polimer nosača.



Slika 7.1. Šematski prikaz mogućih veza molekula a) gentamicinsulfata i b) lidokaina sa hitozan polimernom matricom

Sa slike 7.1. je očigledno da molekuli gentamicinsulfata i lidokaina nisu samo fizički uključeni u matricu polimer nosača već da između njih postoji i određena hemijska, odnosno fizičko-hemijska interakcija. Pored obrazovane jonske veze postoje i sekundarne vodonične i Van der Valsove veze. Hitozan poseduje amino i hidroksilne grupe koje mogu da obrazuju vodonične veze sa gentamicinsulfatom i lidokainom.

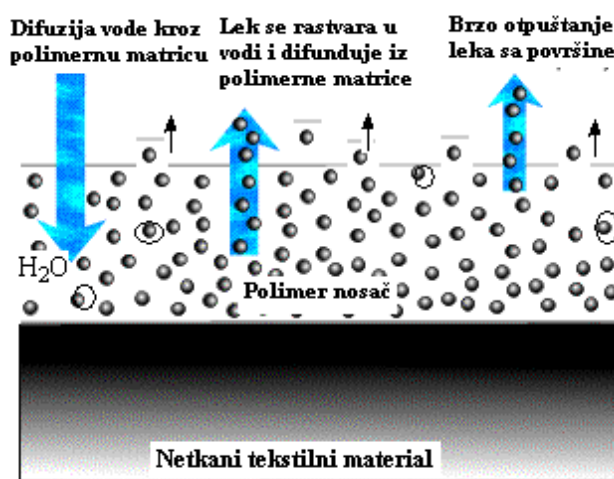
Molekuli gentamicinsulfata imaju tendenciju formiranja agregata pri većim koncentracijama [61]. Povezani molekuli gentamicinsulfata pri tom popunjavaju pore u hidrogelu hitozana što predstavlja barijeru pri transportu pojedinačnih molekula iz hidrogela u membranu (kožu).

Priroda pomenutih veza molekula aktivne supstance sa polimernosačem i nadmolekulska struktura, posebno mikroporozna struktura polimer nosača, određuju mogući mehanizam otpuštanja i desorpcije aktivne supstance u okolinu. Otpuštanje i desorpcija aktivne supstance iz bioaktivnog flastera je višestadijumskog karaktera. Uslovno, ovaj složeni fiziološko-hemijski proces moguće je podeliti na sledećih nekoliko stadijuma:

- difuziju molekula vode ili fiziološke tečnosti u polimer nosač aktivne supstance,
- bubrenje polimer nosača sa tendencijom povećanja porozne mikrostrukture,
- raskidanje primarnih i sekundarnih veza aktivne supstance i polimerne matrice polimer nosača,
- difuzija molekula aktivne supstance u porama polimer nosača,
- difuzioni transport aktivne supstance iz polimer nosača u okruženje, npr. na kožu ili membranu a transdermalnim putem u fiziološke tečnosti u organizmu (ili npr. u vodeni rastvor u *in vitro* eksperimentima).

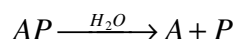
7.1.1 Prelaz aktivne supstance iz matrice polimer nosača u rastvor i njegova desorpcija u okruženje

Pretpostavimo da je molekul aktivne supstance vezan za polimer nosač jonskim i vodoničnim vezama. Polimer nosač, koji predstavlja aktivnu površinu flastera, u kontaktu sa vlažnom površinom ili vodenom sredinom sorbuje molekule vode ili datog vodenog rastvora. Mikroporozna struktura polimer nosača obezbeđuje da molekuli vode prodru u njegovu unutrašnjost po celoj masi, čime se obezbeđuje visoka verovatnoća da stupe i u interakciju sa fiksiranim molekulima aktivne supstance. Sa povećanjem stepena sorbovanja vode ili vodenih rastvora dolazi do povećanja mikroporoznosti matrice polimer nosača, stvaranja veće verovatnoće da imobilisani molekuli aktivne supstance stupe u interakciju sa polarizovanim molekulima vode. Stvaraju se uslovi da dođe do otkidanja molekula aktivne supstance sa zidova matrice polimer nosača koji kroz vodenu sredinu, kroz mikropore difunduju na površinu polimer nosača, odnosno u okruženje, slika 7.2.



Slika 7.2. Mehanizam desorpcije aktivne supstance iz matrice polimer nosača posmatranog flastera

Šematski reakcija kompleksa aktivna supstanca-polimer nosač (AP) sa molekulima vode može se prikazati sledećom relacijom:



$$[P] \gg [A]$$

$$K = \frac{[A] \cdot [P]}{[AP]}$$

Brzina prenosa mase, u ovom slučaju, oslobođenih molekula aktivne supstance može se definisati kao tok materije upravan na jediničnu površinu posmatranog flastera:

$$Q_{\text{prenos}} = \frac{1}{S} \frac{dN_A}{dt}$$

gde je :

S - jedinica površine flastera

N_A - masa ili koncentracija aktivne supstance A (ili broj molekula aktivne supstance A)

t - vreme

Brzina hemijske reakcije oslobađanja aktivne supstance iz kompleksa aktivna supstanca-polimer nosač može se definisati na isti način. Da bi došlo do difuzije molekula aktivne supstance u vodenu sredinu mora se ostvariti njihov kontakt sa polarizovanim molekulima vode.

$$V_A = \frac{1}{S} \frac{dN_A}{dt}$$

Difuzioni procesi u porama polimer nosača se mogu aproksimirati prenosom mase kroz vrlo dugačka valjkasta tela poluprečnika (r) za koje Fikova jednačina, u cilindričnim koordinatama glasi:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} D \frac{\partial c}{\partial r}$$

gde je:

C - koncentracija aktivne supstance u tački r u trenutku vremena t

D - koeficijent difuzije aktivne supstance kroz mikropore polimer nosača

$$D = D_0 \exp\left(-\frac{\Delta E_a}{RT}\right)$$

gde je:

E_a - energija aktivacije posmatranog difuzionog procesa.

Aktivna supstanca difunduje kroz mikropore polimer nosača napunjene vodom (ili fiziološkim rastvorom, ili puferom) do izlaska u okruženje. Okruženje je koža na kojoj se nalazi flaster ili propustljiva membrana instrumenta pomoću koga se meri kinetika desorpcije aktivne supstance.

Moguća šema mehanizma prenosa aktivne supstance kroz kožu ili membranu prikazana je na slici 7.3.

U kontaktu sa okruženjem (kožom) jedan broj molekula aktivne supstance se inaktivira stupajući u kontakt sa prisutnim mikroorganizmima (slika 7.3.) vršeći njihovu autolizu, a drugi (veći deo) prodire u kožu i kroz kožu pomoću fizioloških tečnosti dalje u organizam.



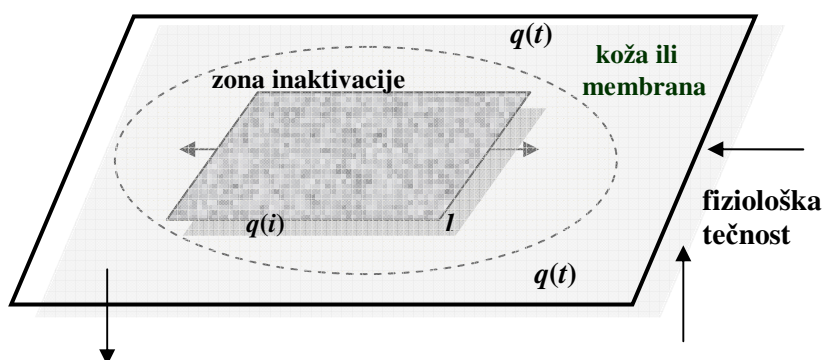
Slika 7.3. Moguća šema mehanizma prenosa aktivne supstance kroz kožu ili membranu

Mehanizma prenosa aktivne supstance kroz kožu ili membranu na slici 7.3. odnosi se na bioaktivne tekstilne materijale sa antimikrobnim i kombinovanim biološkim dejstvom, odnosno one koji sadrže inkorporiranu antimikrobnu aktivnu supstancu (gentamicinsulfat ili natrijumfusidat). Anestezijsko dejstvo tekstilnog materijala koji sadrži samo lidokain kao aktivnu supstancu podrazumeva prodiranje leka kroz kožu i pomoću fizioloških tečnosti dalje u organizam [171].

7.1.2. Bilans prenosa mase aktivne supstance sa posmatranog flastera

Proces prenosa mase aktivne supstance na primeru aktivnog sloja debljine l posmatranog flastera i njegove površine S u kojem je početna koncentracija aktivne supstance ravnomerno raspoređena (C_{A0}) prikazan je šematski na slici 7.4.

Flaster je postavljen na kožu pacijenta (ili membranu instrumenta) i prati se kinetika otpuštanja aktivne supstance na konstantnoj temperaturi i nekoj brzini odvođenja ili unosa aktivne supstance u okruženje.



Slika 7.4. Šema prenosa mase sa flastera na kožu ili kroz membranu

Brzina desorpcije i difuzije aktivne supstance obezbeđuje terapijsku dozu u spoljnoj sredini u toku zadatog ili nekog vremena. Aktivna supstanca kao lekoviti preparat dospeva na primer u ranu, u eksudat, sa površine postavljenog flastera. Spoljašnju sredinu (površinu kože, eksudat u rani) možemo posmatrati kao ograničenu zapreminu, koja može da odgovara kupatilu malog modula slično eksperimentima određivanja otpuštanja aktivne supstance u fosfatni pufer u *in vitro* uslovima. Koncentracija aktivne supstance u eksudatu se smanjuje zbog, sa jedne strane inaktivacije preparata i s druge strane zbog unosa u krvotok i odvođenje u organizam kao i šire okruženje. Analogno tome, koncentracija aktivne supstance se konstantno smanjuje u ili na flasteru sa vremenom u toku njegovog dejstva na kožu ili ranu, hirurški rez ili slično.

U toku terapije aktivna supstanca se raspoređuje između dve faze: unutrašnjoj - nabubrela polimer nosač pod dejstvom napr. tečnosti rane, u čijim porama se nalazi aktivna supstanca i spoljnoj - u ekstudatu.

Koeficijent raspodele aktivne supstance je uslovljen mnoštvom faktora iz kojih u osnovi sledi karakter prenosa mase aktivne supstance iz sloja polimerne komponente. Faktori koje bi trebalo uzeti u obzir mogu biti srodstvo aktivne supstance sa polimer nosačem, rastvorljivost aktivne supstance u vodi i fiziološkim tečnostima u organizmu pa i eksudatu rane, hemijski sastav i geometrija molekula aktivne supstance, mikrostruktura matrice polimer nosača, kao i viskozna svojstva fiziološke tečnosti ili eksudata u kojima je rastvorena aktivna supstanca. Prema koeficijentu raspodele moguće je izračunati srodstvo ili afinitet aktivne supstance prema polimer nosaču i prognozirati njen sadržaj u rani u uslovima bliskim ravnotežnim, tj. pri dužem vremenu terapije.

Vreme očuvanja koncentracije aktivne supstance u ciljnom mestu (npr. rani) na terapeutskom nivou ili prolongirano dejstvo lekovite supstance zavisi od kinetičkih parametara razmatranog sistema. Kinetički parametri su neophodni za prognozu efektivnosti dejstva aktivne supstance ili polazeći od pretpostavljenih parametara moguće je izraditi željeni flaster ili materijal za previjanje. U ovome se ogleda i suština postavljanja ili iznalaženja matematičkog modela desorpcije aktivne supstance sa flastera u *in vitro* i *in vivo* uslovima.

Prenos mase sa flastera u okolinu (koža, fiziološka tečnost) slika 7.4., čija površina iznosi S a debljina l u kojem je početna količina aktivne supstance Q_0 ravnomerno (homogeno) raspoređena u nekom vremenu t moguće je izračunati iz bilansa mase. Uravnoteženi bilans mase, za posmatrani bilans mase, za posmatrani flaster slika 7.4. može se predstaviti sledećom relacijom:

$$\frac{\partial C(t)}{\partial t} = -q(t)S - vC(t)$$

gde je:

$C(t)$ – izdvojena količina aktivne supstance u zapremini posmatranog okruženja;

$q(t)$ – tok materije ili količina aktivne supstance koja prelazi sa jedinice površine polimernog sloja flastera u posmatrano okruženje;

$vC(t)$ – količina materije, odnosno aktivne supstance koja je odvedena iz posmatranog okruženja pomoću fiziološke tečnosti (dalje u organizam) u svakom datom momentu vremena;

$v = \text{const.}$ - predstavlja brzinu odvođenja aktivne supstance iz bližeg u šire okruženje, ili drugačije rečeno brzinu nestajanja aktivne supstance iz npr. posmatranog aktivnog mesta, rane, hirurškog reza i slično.

Protok materija $q(t)$, predstavlja protok količine aktivne supstance kroz površinu sloja kože (ili membrane na instrumentu) na kojoj se nalazi flaster. Ova količina aktivne supstance je određena brzinom prenosa mase aktivne supstance i promenom koncentracije mase na granici faza flaster-vlaga (voda)-koža (membrana). Očigledno je da $q(t)$ zavisi od tekuće koncentracije aktivne supstance u polimer nosaču kao aktivnom sloju posmatranog flastera $C_{AS}(l,t)$, odnosno

$$q(t)|_{x=l} = f[C_{AS}(x,t)|_{x=l}]$$

Pri postavljanju i rešavanju prethodne jednačine potrebno je početi od sledećih pretpostavki:

1) da svaki molekul aktivne supstance koji je dospao na površinu sloja posmatranog flastera prelazi na kožu (ili membranu) a zatim transdermalno u organizam pomoću fizioloških tečnosti i

2) da koncentracija aktivne supstance u posmatranoj zapremini (fiziološka tečnost u organizmu ili fiziološki rastvor ili pufer u instrumentu za merenje koncentracije aktivne supstance) ne zavisi od koordinata (slika 7.4.).

U vezi sa prvom pretpostavkom smatra se da je sorpcija molekula aktivne supstance u membrani toliko mala da se može zanemariti. Takođe, polazi se od pretpostavke da se i broj molekula koji na koži stupi u interakciju sa mikroorganizmima može zanemariti (ovu pretpostavku ćemo naknadno potvrđivati ili osporavati u zavisnosti od eksperimentalnih rezultata; za sada je uslovno posmatramo). Sledeće uprošćavanje se odnosi na dužinu vremena procesa desorpcije, posmatrajući sam proces u vremenu od nekoliko sati, do nekoliko dana, ali ne više od 5 dana. Ovo tim pre što je posle izvesnog vremena moguće flaster zameniti novim. Polazeći od prirode desorpcije aktivne supstance iz matrice polimer nosača posmatranog flastera i mehanizma transdermalnog (ili transmembranskog) prenosa aktivne supstance onda je jasno da je proces prenosa aktivne supstance sa flastera u ciljno okruženje limitiran difuzijom.

Opšte je poznata činjenica da svaki molekul koji se nalazi slobodan u nekom vodenom rastvoru ili sredini ima karakterističnu frekvenciju kolebanja ν oko ravnotežnog položaja. To važi i za molekule koji su jednim svojim krajem vezani i za zid polimerne matrice koji se između ostalog usled hidrolitičkog raskidanja veze i pomenute pokretljivosti otkidaju sa zida i difunduju u vodenu sredinu u porama polimer nosača posedujući i dalje svoju karakterističnu frekvenciju kolebanja. Drugim rečima ν je jednaka graničnoj mogućnosti frekvencije prelaska molekula aktivne supstance s površine polimera u posmatranu sredinu (npr. u određenu zapreminu fosfatnog pufera pri izvršenim eksperimentalnim merenjima). Efektivna debljina površinskog sloja S , sa koga prelaze molekuli aktivne supstance iz sloja polimer nosača u spoljnu sredinu ne može biti manja od dimenzija tih molekula $10^{-8} - 10^{-7}$ cm.

Prvi izvod koncentracije aktivne supstance po vremenu $\partial C_{AS}(t)/\partial t$ praktično predstavlja brzinu desorpcije, odnosno prenosa aktivne supstance sa flastera u posmatranu sredinu.

Kao što su i rezultati merenja pokazali (tabele 6.4., 6.5., 6.6) na početku procesa koncentracija molekula aktivne supstance u zapremini posmatrane sredine raste najvećom brzinom, dostiže maksimum za $\partial C_{AS}(t)/\partial t = 0$, a zatim počinje da opada. Sa velikom pouzdanošću može da se tvrdi da će za granični uslov $t \rightarrow \infty$, $c(t) \rightarrow 0$.

Matematički model otpuštanja aktivne supstance (gentamicinsulfata i lidokaina) je formulisan na bazi drugog Fikovog zakona.

Koncept formulisanog bioaktivnog tekstilnog materijala, nije samo obezbediti neophodan stepen otpuštanja leka u odgovarajućoj količini na ciljano mesto, već i obezbediti prolongirano terapijsko dejstvo za period od nekoliko dana.

Količina gentamicinsulfata imobilisanog u polimernu matricu polimer nosača iznosila je:

- $0,09 \text{ mg/cm}^2$, i $0,10 \text{ mg/cm}^2$ ili $2,81 \cdot 10^4 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$ i $3,12 \cdot 10^4 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$;
- $0,90 \text{ mg/cm}^2$ i $1,00 \text{ mg/cm}^2$ ili $2,81 \cdot 10^5 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$ i $3,12 \cdot 10^5 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$.

Količina lidokaina iznosila je:

- $1,00 \text{ mg/cm}^2$ i $5,00 \text{ mg/cm}^2$ ili $3,12 \cdot 10^5 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$ i $1,56 \cdot 10^6 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$,

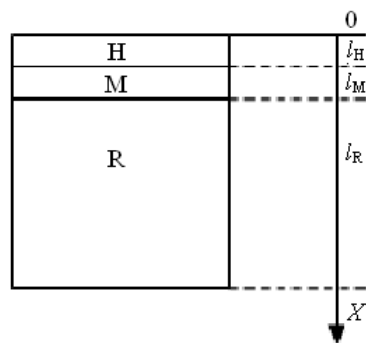
Količine gentamicinsulfata i lidokaina imobilisanog u kombinaciji po:

- $0,50 \text{ mg/cm}^2$ i $2,50 \text{ mg/cm}^2$ ili $1,56 \cdot 10^5 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$ i $7,58 \cdot 10^6 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$.

7.1. 3. Fenomenološke pretpostavke matematičkog modela

Razrađen je matematički model koji prati difuzioni transport leka kroz tri međusobno povezana sloja, slika 7.5. [166-1667, 172-175]:

- (1) polisaharidni hidrogel imobilisan na tekstilnom materijalu, (H)
- (2) membranu (M) i
- (3) fiziološki rastvor (R)



Slika 7.5. Šema promene koncentracije leka usled desorpcije

Bubrenje hitozana u obliku hidrogela mnogo je brže od otpuštanja gentamicinsulfata [172-174]. Nakon 5 min bubrenje je završeno, dok se otpuštanje gentamicinsulfata nastavlja 48 h. U početku ukupna količina leka nalazi se u nabubrelom hidrogelu. Otpuštanje leka kroz hidrogel i membranu u rastvor je sporo, kao i zamena dela rastvora što obezbeđuje približno konstantnu koncentraciju leka unutar rastvora za vreme od 48 h.

Bilansne jednačine formulisane su na bazi drugog Fikovog zakona, predstavljene u Dekartovom koordinatnom sistemu, uzimajući u obzir činjenicu da je R mnogo veće od H i M.

Bilansna jednačina nabubrelog hidrogela je:

$$\frac{\partial C_H(x,t)}{\partial t} = D_H \frac{\partial^2 C_H(x,t)}{\partial x^2} \quad (1)$$

gde je:

$C_H(x,t)$ - lokalna koncentracija gentamicinsulfata u hidrogelu izražena po zapremini nabubrelog hidrogela,

D_H - je koeficijent difuzije kroz hidrogel,

x - prostorna koordinata ($0 \leq x \leq l_H$, gde je l_H debljina nabubrelog gela).

Bilansna jednačina za membranu je:

$$\frac{\partial C_M(x^*, t)}{\partial t} = D_M \frac{\partial^2 C_M(x^*, t)}{\partial x^{*2}} \quad (2)$$

gde je:

$C_M(x, t)$ - lokalna koncentracija gentamicinsulfata u membrani izražena po zapremini membrane,

D_M - koeficijent difuzije kroz membranu,

$x^* = x - l_H$ - prostorna koordinata $0 \leq x^* \leq l_M$,

gde je:

$l_M - l_H$ debljina membrane.

Bilansna jednačina za rastvor je:

$$V_R \frac{\partial C_R(t)}{\partial t} = \left[-D_M \frac{\partial C_M(x^*, t)}{\partial x^{*2}} \right]_{x^*=l_M-l_H} R^2 \pi - k C_R(t) \quad (3)$$

gde je:

$C_R(t)$ - koncentracija gentamicisulfata u rastvoru izražena po zapremini rastvora,

V_R - zapremina rastvora,

$R^2 \pi$ - kontaktna površina između membrane i rastvora,

k - specifični koeficijent koji uzima u obzir zamenu rastvora.

Prvi uslov sa desne strane jednačine 3 predstavlja dovođenje leka, dok drugi predstavlja odvođenje. Jednačine 1-3 modela imaju početne granične uslove:

$$1) \text{ U } t = 0, \text{ za } x = 0, C_H(0,0) = C_{\max},$$

gde je C_{\max} maksimalna koncentracija leka u hidrogelu

$$2) \text{ U } t = 0, \text{ ukupna količina leka koji se nalazi u nabubrelom hidrogelu } m_T \text{ je}$$

eksperimentalno dobijena i zadovoljava uslov

$$m_T = R^2 \pi \int_0^{l_H} C_H(x,0) dx .$$

3) Za svako t , za $x = 0$, profil koncentracija leka ima maksimalne vrednosti:

$$\frac{\partial C_H(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=0} = 0 .$$

4) Za svako t na granici hidrogela i membrane

($x = l_H$, iz jednačine 1 i $x^* = 0$, iz jednačine 2) granične koncentracije leka treba da zadovolje uslov $C_M(0,t) = \alpha(t) C_H(l_H,t)$.

Odgovarajući oblik funkcije $\alpha(t)$ je

$$\alpha(t) = \sin(bt)$$

gde je b parameter modela koji se određuje podešavanjem tako da zadovolji sledeće uslove:

a) za $t = 0$, $\alpha(0) = 0$ kao i $C_M(0,0) = 0$ i

b) $\alpha(t)$ se povećava kada se t povećava.

5) Za $t = 0$, $l_H \geq x^* \geq l_M$, koncentracija leka je $C_M(x^*,0) = 0$.

6) Za svako t , na granici između membrane i rastvora ($x^* = l_M - l_H$, iz jednačina 2-3) fluks

$$\left[-D_M \frac{\partial^2 C_M(x^*,t)}{\partial x^{*2}} \right] \Big|_{x^*=l_M-l_H} \text{ otpuštanja leka iz membrane u rastvor.}$$

Na osnovu graničnih uslova, može se formulisati profil koncentracije leka za svaki sloj.

Za hidrogel profil koncentracije leka može se izraziti kao:

$$C_H(x,t) = C_{\max} e^{-\lambda_H^2 t} \cos\left(\sqrt{\frac{\lambda_H^2}{D_H}} x\right) \quad (4)$$

gde je λ_H^2 specifični koeficijent smanjenja koncentracije.

Za membranu profil koncentracije leka može se izraziti kao:

$$C_M(x^*, t) = V(x^*, t) + W(x^*, t) \quad (5)$$

gde je funkcija $V(x^*, t) = C_{\max} e^{-\lambda_H^2 t} \sin(bt) \cos\left(\sqrt{\frac{\lambda_H^2}{D_H} l_H}\right) \cos(ax^*)$ i funkcija

$$W(x^*, t) = \sum_{k=1}^{\infty} I \left\{ \begin{array}{l} \xi b e^{-Q t} \left[\frac{e^{Q t}}{Q^2 + b^2} \left(Q \cos(bt) + b \sin(bt) - \frac{Q}{Q^2 + b^2} \right) \right] - \\ D_M \xi a^2 e^{-Q t} \left[\frac{e^{Q t}}{Q^2 + b^2} \left(Q \sin(bt) - b \cos(bt) - \frac{b}{Q^2 + b^2} \right) \right] \end{array} \right\} \sin\left(\frac{k\pi}{2} \frac{x^*}{l_M - l_H}\right)$$

gde su: $Q = D_M \left(\frac{k\pi}{2(l_M - l_H)}\right)^2$, $\xi = C_{\max} \cos\left(\sqrt{\frac{\lambda_H^2}{D_H} l_H}\right)$,

$$I = \frac{1}{2} \left[\frac{1}{\theta_1} (1 - \cos(\theta_1(l_M - l_H))) + \frac{1}{\theta_2} (1 - \cos(\theta_2(l_M - l_H))) \right], \theta_1 = \frac{k\pi}{2(l_M - l_H)} + a \text{ i}$$

$$\theta_2 = \frac{k\pi}{2(l_M - l_H)} - a \text{) konstante.}$$

Za rastvor profil koncentracije leka može se izraziti:

$$C_R(t) = A e^{-kt} \left\{ \frac{b}{\chi^2 + b^2} - \frac{e^{-\chi t}}{\chi^2 + b^2} [\chi \sin(bt) + b \cos(bt)] \right\} \quad (6)$$

gde su: $A = C_{\max} \cos\left(\sqrt{\frac{\lambda_H^2}{D_H} l_H}\right) \cos(a(l_M - l_H)) \frac{D_M}{V_R} R^2 \pi a$ i $\chi = \lambda_H^2 - k$ konstante.

Parametri modela određeni su u saglasnosti sa sledećim postupkom.

Parametar b mora biti dovoljno mali da zadovolji trend oscilovanja rastvora, dato jednačinom 6, što odgovara našim eksperimentalnim ispitivanjima. Vrednost koeficijenta difuzije u membrani D_M približno je ista kao vrednost koeficijenta difuzije u vodi što se slaže sa našim eksperimentalnim uslovima visoko propustljive membrane. Maksimalna koncentracija

leka uneta u hidrogel C_{\max} neznatno je veća od srednje početne koncentracije leka unutar već nabubrela hidrogela.

Vrednost koeficijenta difuzije D_H i parametar λ_H^2 moraju zadovoljiti uslov 2. Optimalna vrednost parametra modela λ_H^2 mora biti manja od vrednosti parametra k tako da obezbedi približno konstantnu koncentraciju leka u rastvoru za period od 48 h. Parametri modela a i k određeni su poređenjem eksperimentalnih rezultata (izmerene koncentracije leka u rastvoru) i predviđenih na osnovu modela, korišćenjem jednačine 6.

Predstavljeni matematički model otpuštanja aktivne supstance (gentamicinsulfata i lidokaina), opisuje uticaj različite početne koncentracije leka imobilisanog u hidrogel hitozana na proces njegovog otpuštanja [166-167].

Otpuštanje leka praćeno je merenjem njegove koncentracije u rastvoru u funkciji vremena (48 h za gentamicinsulfat i 6 h sa lidokain).

Vrednost koncentracije leka u rastvoru izračunate su preko jednačine 6.

Optimalni parametri modela dobijeni su nakon procedure fitovanja uz najbolju saglasnost sa eksperimentalnim rezultatima (tabele 6.4.-6.6.). Optimalne vrednosti ovih parametara iste su za sve eksperimentalne uslove. Predviđene vrednosti modela su u korelaciji sa eksperimentalnim podacima sa relativnom greškom od 10 %.

Parametri matematičkog modela za različite početne koncentracije leka prikazani su u tabelama 7.1-7.4.

Tabela 7.1. Parametri modela za gentamicinsulfat (GS)

No.	Količina GS, [mg·cm ⁻²]	D_H [cm ² ·h ⁻¹]	D_M [cm ² ·h ⁻¹]	λ_H [h ⁻¹]	a	b	k [h ⁻¹]	m_T [μg]	C_{\max} [μg·ml ⁻¹]	C_{sr} [μg·ml ⁻¹]
1.	0.09	0.031	0.072	$5 \cdot 10^{-2}$	10	0.01	1	$1.76 \cdot 10^3$	$2.83 \cdot 10^4$	$2.81 \cdot 10^4$
2.	0.10	0.030	0.072	$4 \cdot 10^{-2}$	10	0.01	1	$1.96 \cdot 10^3$	$3.13 \cdot 10^4$	$3.12 \cdot 10^4$
3.	0.90	0.030	0.072	$3 \cdot 10^{-2}$	10	0.01	1	$17.66 \cdot 10^3$	$2.83 \cdot 10^5$	$2.81 \cdot 10^5$
4.	1.00	0.024	0.072	$2 \cdot 10^{-2}$	10	0.01	1	$19.62 \cdot 10^3$	$3.13 \cdot 10^5$	$3.12 \cdot 10^5$

Tabela 7.2. Parametri modela za lidokain (L)

No.	Količina lidokaina, [mg·cm ⁻²]	D _H [cm ² ·h ⁻¹]	D _M [cm ² ·h ⁻¹]	λ _H [h ⁻¹]	a	b	k [h ⁻¹]	m _T [μg]	C _{max} [μg·ml ⁻¹]	C _{sr} [μg·ml ⁻¹]
1.	1.00	0.050	0.090	6·10 ⁻²	10	0.01	0.7	19.625·10 ³	3.16·10 ⁵	3.12·10 ⁵
2.	5.00	0.040	0.080	4·10 ⁻²	10	0.01	0.7	98.125·10 ³	1.58·10 ⁶	1.56·10 ⁶

Tabela 7.3. Parametri modela za GS u kombinaciji GS i L

No.	Količina GS, [mg·cm ⁻²]	D _H [cm ² ·h ⁻¹]	D _M [cm ² ·h ⁻¹]	λ _H [h ⁻¹]	a	b	k [h ⁻¹]	m _T [μg]	C _{max} [μg·ml ⁻¹]	C _{sr} [μg·ml ⁻¹]
1.	0.50	0.020	0.065	5·10 ⁻³	10	0.01	0.7	9.81·10 ³	1.57·10 ⁵	1.56·10 ⁵
2.	2.50	0.010	0.060	1·10 ⁻³	10	0.01	0.7	49.06·10 ³	7.90·10 ⁵	7.80·10 ⁵

Tabela 7.4. Parametri modela za L u kombinaciji GS i L

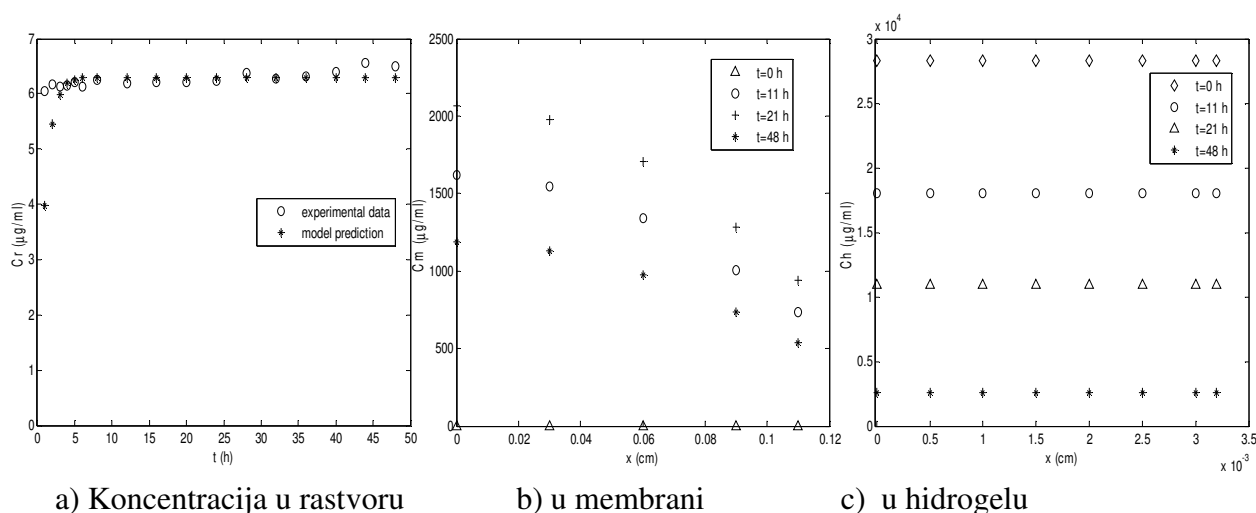
No.	Količina L, [mg·cm ⁻²]	D _H [cm ² ·h ⁻¹]	D _M [cm ² ·h ⁻¹]	λ _H [h ⁻¹]	a	b	k [h ⁻¹]	m _T [μg]	C _{max} [μg·ml ⁻¹]	C _{sr} [μg·ml ⁻¹]
1.	0.50	0.050	0.090	5·10 ⁻²	10	0.01	0.7	9.81·10 ³	1.57·10 ⁵	1.56·10 ⁵
2.	2.50	0.035	0.070	1·10 ⁻³	10	0.01	0.7	49.06·10 ³	7.90·10 ⁵	7.80·10 ⁵

Slika 7.6. pokazuje tipične profile promene koncentracije u hidrogelu, membrani i rastvoru, upotrebom navedenog matematičkog modela za različite početne koncentracije imobilisanog gentamicinsulfata (0.09 mg·cm⁻², 0.10 mg·cm⁻², 0.90 mg·cm⁻² i 1.00 mg·cm⁻²).

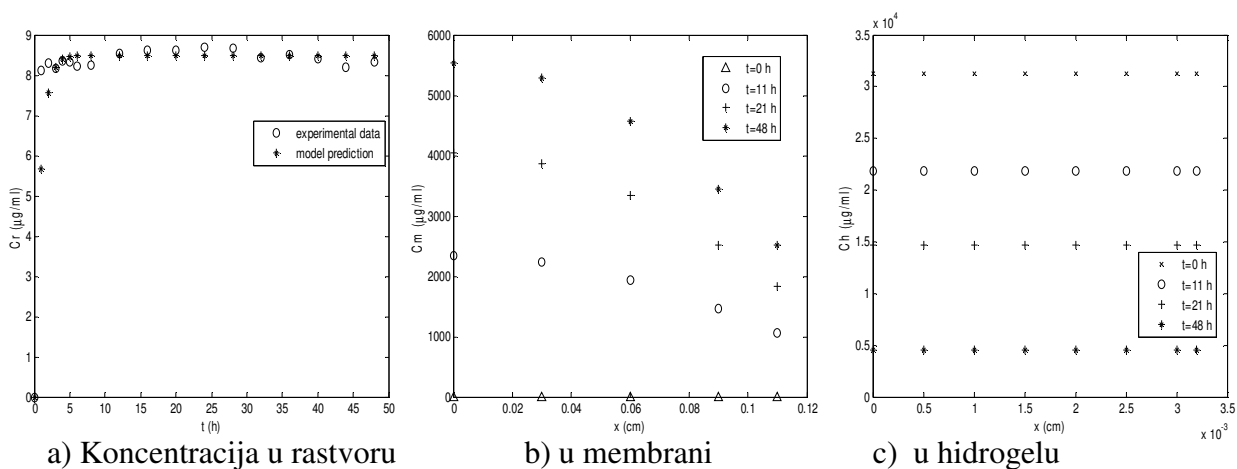
Jednačine 1-6 opisuju transfer gentamicinsulfata direktno u ranu ili kroz kožu čime je omogućeno predvideti, izračunati i kontrolisati otpuštanje odgovarajuće doze leka sa ovog terapijskog sistema (koncentracija u hidrogelu, slika 7.6. c), kroz kožu (koncentracija u membrani, slika 7.6. b) u rani (koncentracija u rastvoru, slika 7.6. a), prema datom kinetičkom modelu.

Otpuštanje gentamicinsulfata praćeno je preko promene koncentracije u fiziološkom rastvoru u funkciji vremena (48 h). Izmerene vrednosti koncentracije u fiziološkom rastvoru dostižu konstantnu vrednost posle 30 min za sve početne koncentracije leka u hidrogelu hitozana. Tipični profili promene koncentracije u hidrogelu (slika 7.6. c) pokazuju homogenu distribuciju, za razliku od profila promene koncentracije u membrani (slika 7.6. b) gde je očigledno značajno opadanje koncentracije gentamicinsulfata u poređenju sa hidrogelom za sve početne koncentracije gentamicinsulfata (slika 7.6. 1-4) [166].

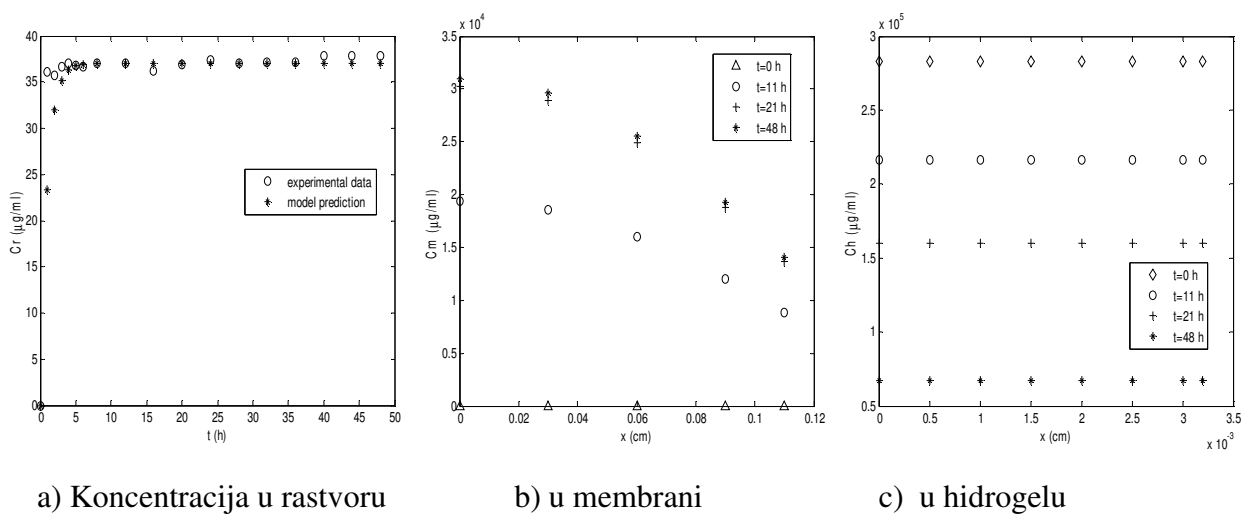
1) $0.09 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ gentamicin sulfata ili $2.83 \cdot 10^4 \text{ } [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$



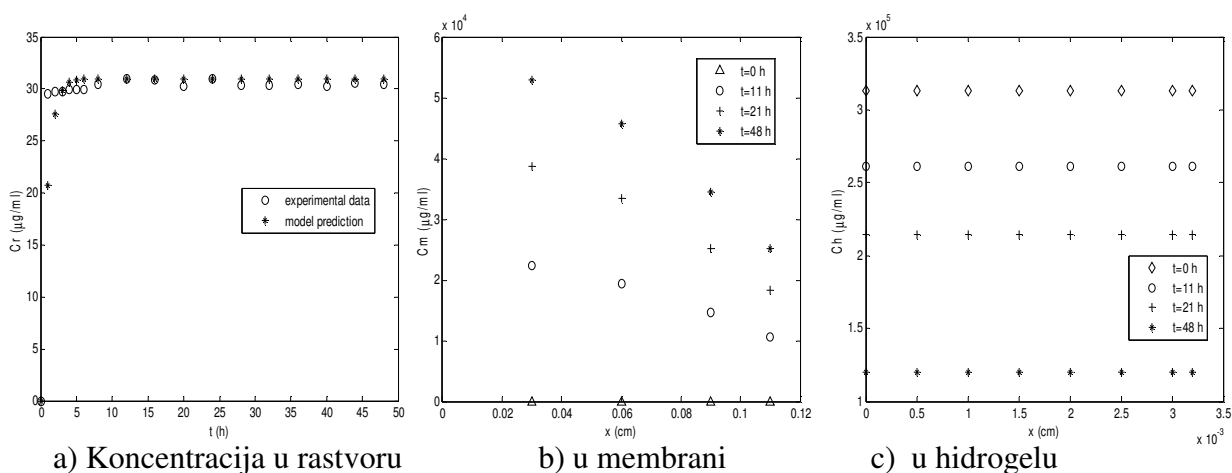
2) $0,1 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ gentamicin sulfata ili $3.13 \cdot 10^4 \text{ } [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$



3) $0.9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ gentamicin sulfata ili $2.83\cdot 10^5 [\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}]$



4) $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ gentamicin sulfata ili $3.13\cdot 10^5 [\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}]$



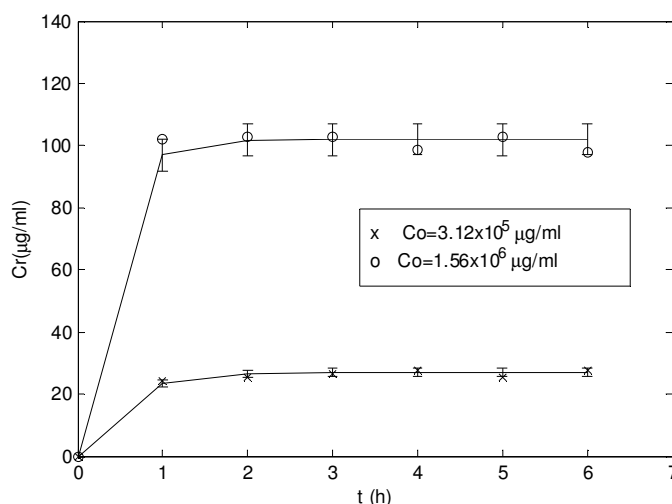
Slika 7.6. Tipični profili promene koncentracije gentamicinsulfata u rastvoru a), membrani b) i hidrogelu c) upotrebom predloženog matematičkog modela, za različite početne koncentracije gentamicinsulfata

Slika 7.7. pokazuje tipične profile promene koncentracije u rastvoru (slika 7.7. a) membrani (slika 7.7. b) i hidrogelu (slika 7.7. c) upotrebom navedenog matematičkog modela za različite početne koncentracije imobilisanog lidokaina ($1.00 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ i $5.00 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$).

Jednačine 1-6 opisuju transfer lidokaina direktno u ranu ili kroz kožu čime je omogućeno predvideti, izračunati i kontrolisati otpuštanje odgovarajuće doze leka sa ovog transdermalnog terapijskog sistema, u rani (koncentracija u rastvoru, slika 7.7. a), kroz kožu (koncentracija u membrani, slika 7.6. b) i (koncentracija u hidrogelu, slika 7.7. c), prema datom kinetičkom modelu [166].

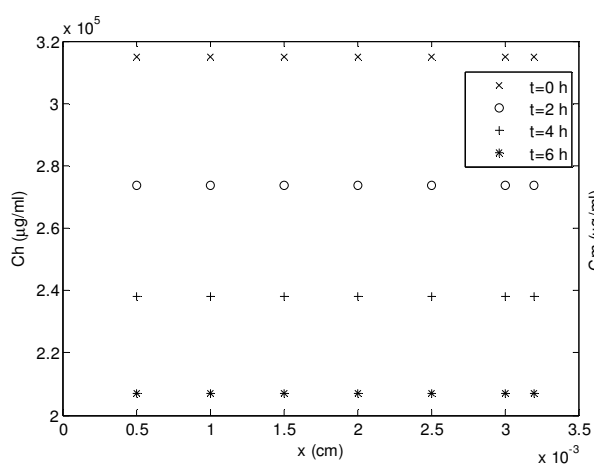
Otpuštanje lidokaina praćeno je preko promene koncentracije u fiziološkom rastvoru u funkciji vremena (6 h). Izmerene vrednosti koncentracije u fiziološkom rastvoru dostižu konstantnu vrednost posle 60 min za obe početne koncentracije leka u hidrogelu hitozana. Tipični profili promene koncentracije u hidrogelu (slika 7.7. c) pokazuju homogenu distribuciju, za razliku od profila promene koncentracije u membrani (slika 7.7. b) gde je očigledno značajno opadanje koncentracije lidokaina u poređenju sa hidrogelom za obe početne koncentracije gentamicinsulfata (slika 7.7. 1-4) [167].

Parametri a i b su isti kao u prethodnim eksperimentima sa gentamicinsulfatom.

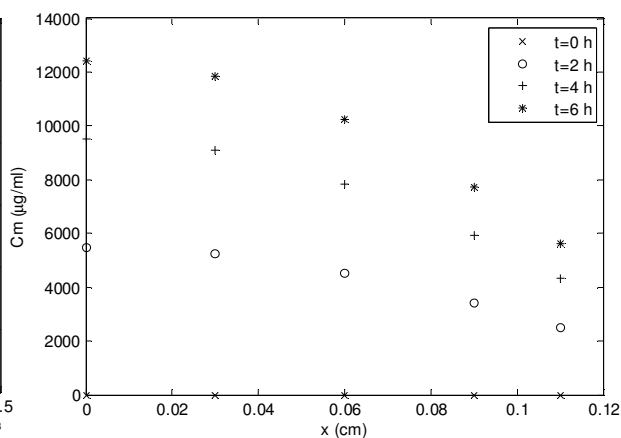


a) Tipični profili promene koncentracije u fiziološkom rastvoru u funkciji vremena za različite početne koncentracije lidokaina $1.0 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ i $5.0 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ ili $3.16 \cdot 10^5 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$ i $1.56 \cdot 10^6 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$

Lidokain $1.0 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ ili $3.16 \cdot 10^5 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$

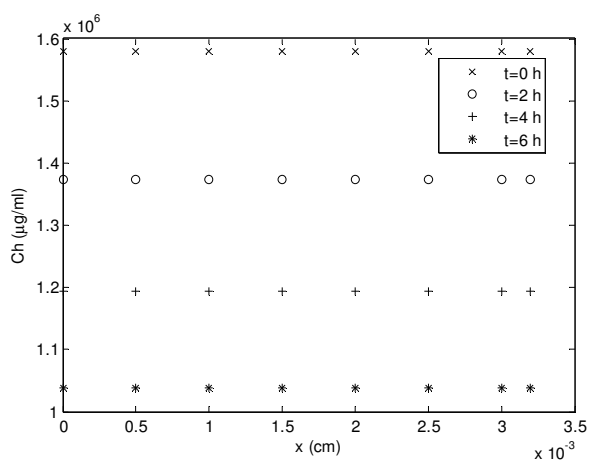


b) u hidrogelu

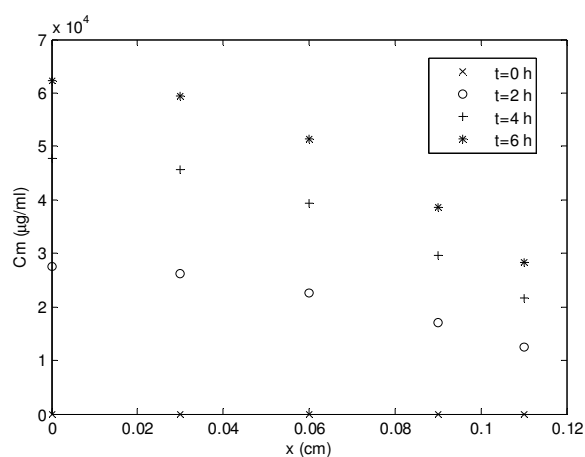


c) u membrani

Lidokain $5.0 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ ili $1.56 \cdot 10^6 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$



b) u membrani



c) hidrogelu

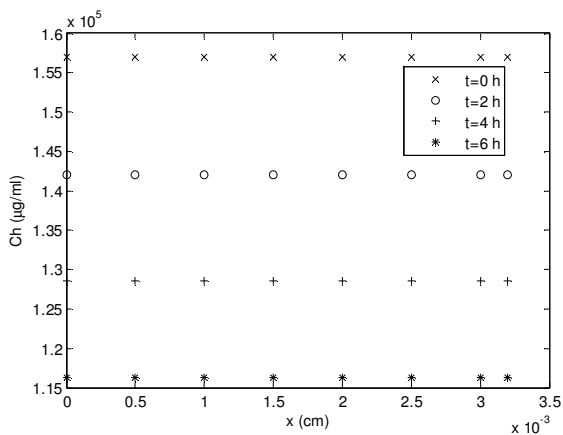
Slika 7.7. Tipični profili promene koncentracije lidokaina u rastvoru a), membrani b) i hidrogelu c), upotrebom predloženog matematičkog modela za različite početne koncentracije lidokaina

Navedeni matematički model korišćen je i za određivanje tipičnih profila promene koncentracije lidokaina i gentamicina u hidrogelu a), membrani b) i rastvoru c) kod uzoraka netkanog tekstilnog materijala sa kombinovanim biološkim dejstvom. Početne koncentracije

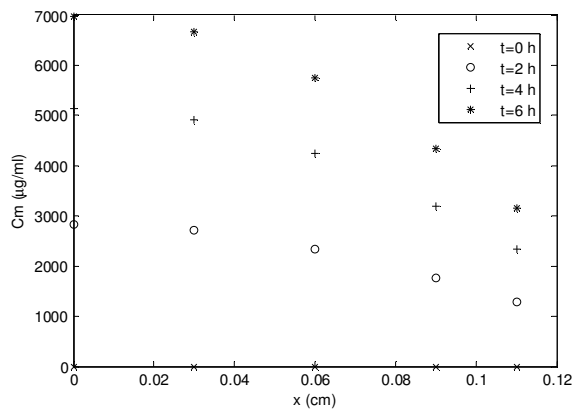
anestetika (lidokaina) i antibiotka (gentamicinsulfata) iznosile su po 0.5 mg/cm^2 i 2.5 mg/cm^2 (slika 7.8 i 7.9).

Kombinacija lidokain + gentamicin (po $0.5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ ili $1.57 \cdot 10^5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)

lidokain

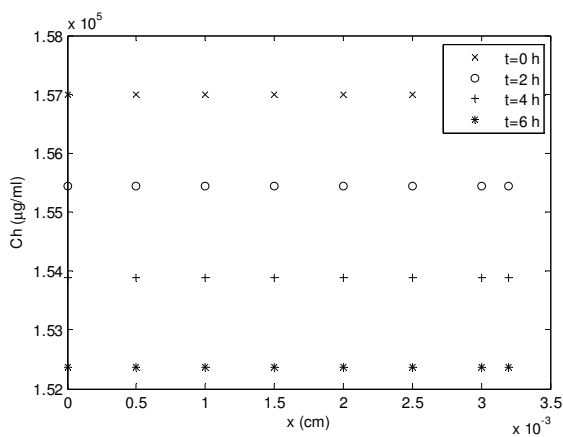


a) u hidrogelu

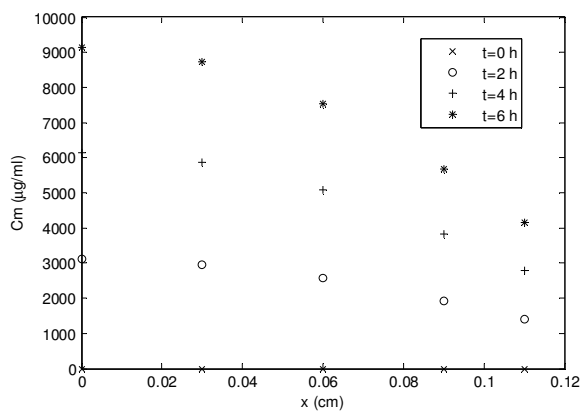


b) u membrani

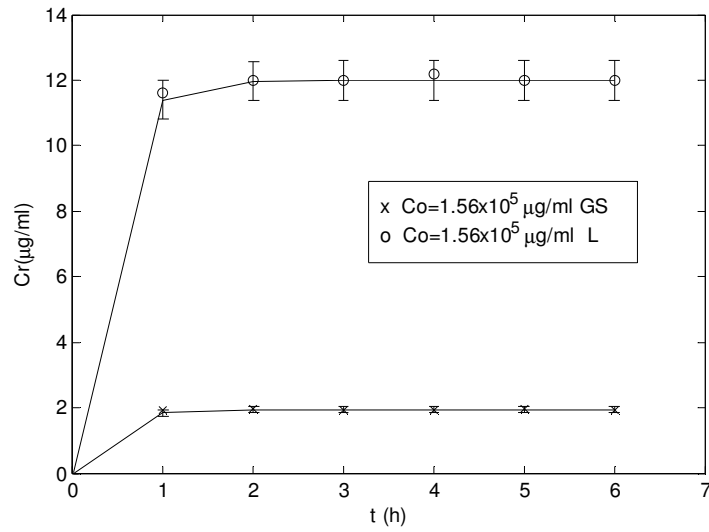
gentamicin:



a) u hidrogelu



b) u membrani

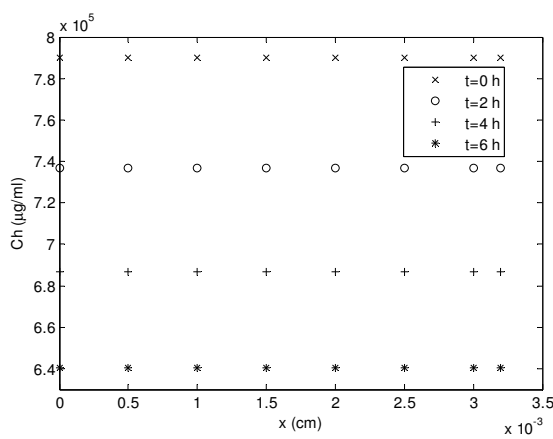


c) u rastvoru

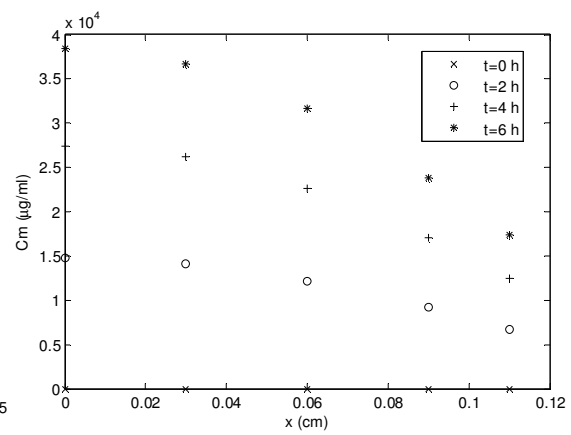
Slika 7.8. Tipični profili promene koncentracije gentamicina i lidokaina u hidrogelu a), membrani b) i rastvoru upotrebom predloženog matematičkog modela za koncentracije po $0.5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$

Kombinacija lidokain+gentamicin (po $2.5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ ili $7.80 \cdot 10^5 \text{ µg} \cdot \text{ml}^{-1}$)

lidokain

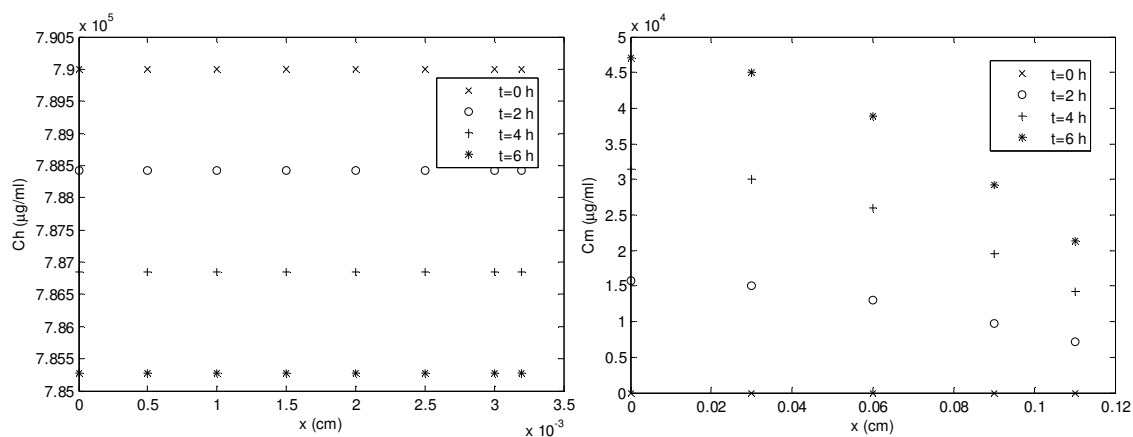


a) u hidrogelu



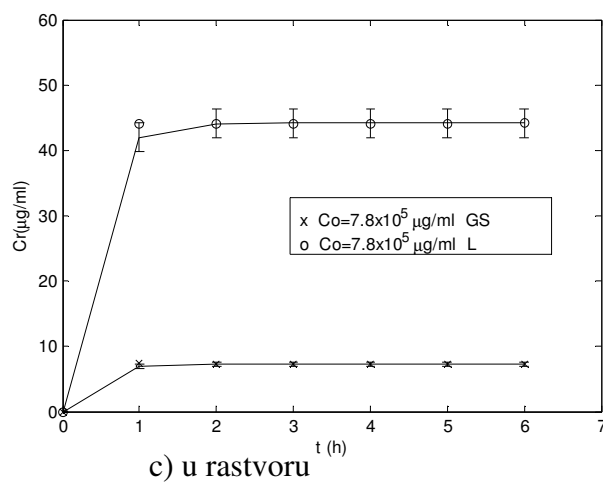
b) u membrani

gentamicin



a) u hidrogelu

b) u membrani



c) u rastvoru

Slika 7.9. Tipični profili promene koncentracije gentamicina i lidokaina u hidrogelu a), membrani b) i rastvoru upotrebom predloženog matematičkog modela za koncentracije po $2.5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$

Rezultati pokazuju da su izračunate vrednosti koeficijenta difuzije za gentamicinsulfat kroz hitozan hidrogel matricu približno iste za sve početne koncentracije što pokazuje Tabela 7.5.

Tabela 7.5. Izračunate vrednosti koeficijenta difuzije za gentamicinsulfat kroz hitozan hidrogel

Vrednosti parametra modela		Koeficijent difuzije GS
$C_0 [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$	$\lambda_H [\text{h}^{-1}]$	$D_H [\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}]$
2.81×10^4	$(5 \pm 1) \times 10^{-2}$	0.031 ± 0.01
3.12×10^4	$(4 \pm 1) \times 10^{-2}$	0.030 ± 0.01
2.81×10^5	$(3 \pm 1) \times 10^{-2}$	0.030 ± 0.01
3.12×10^5	$(2 \pm 1) \times 10^{-2}$	0.024 ± 0.01

Koeficijent difuzije za najveću početnu koncentraciju antibiotika u hidrogelu ima najnižu vrednost i 1,18 puta manju od koeficijenta difuzije za najnižu početnu koncentraciju antibiotika. Veća količina gentamicinsulfata dovodi do intenzivnije interakcije između molekula, veće mogućnosti formiranja aglomerata i povećanja otpora što utiče na transport mase. Gentamicinsulfat ima tendenciju obrazovanja agregata pri većim koncentracijama [61], pa je koeficijent difuzije manji kao rezultat sternih smetnji. Povezani molekuli leka popunjavaju pore hidrogela hitozana i predstavljaju barijeru za transport pojedinačnih molekula iz hidrogela u membranu.

Predviđanja profila leka u hidrogelu i membrani izračunavaju se iz jednačina 4-5. Lek u hidrogelu pokazuje približno istu tendenciju bez obzira na početnu koncentraciju što pokazuju slike 7.6. Osim toga, profil koncentracije leka u hidrogelu pokazuje homogenu distribuciju (slike 7.6 c), dok profil koncentracije leka u membrani, koja simulira kožu, pokazuje značajno smanjenje koncentracije (slike 7.6. b) u poređenju sa hidrogelom.

Dobijene vrednosti za koeficijent difuzije to i pokazuju. Koeficijent difuzije za gentamicinsulfat u hidrogelu 2.4 puta je manji od koeficijenta difuzije u membrani. Matematički model preko analitičkih rešenja bilansa mase za tri sloja (hidrogel, membranu i rastvor) daje mogućnost uspostavljanja veze između početne koncentracije leka u hidrogelu i koeficijenta difuzije leka u hidrogelu.

Konstantna koncentracija leka u rastvoru, za vreme od 48 h, za sve početne koncentracije leka u hidrogelu, pokazuje uzročno-posledične veze između početne koncentracije leka u hidrogelu i odgovarajuće vrednosti koeficijenta difuzije. Za manje vrednosti početne

koncentracije koeficijent difuzije je konstantan. Značajno povećanje početne koncentracije (10 puta), dovodi do smanjenja koeficijenta difuzije 1,18 puta (tabela 7.1 i 7.5).

Optimizacijom procesa otpuštanja gentamicinsulfata iz hidrogela hitozana obezbeđuje se konstantna i odgovarajuća koncentracija u rastvoru za period od 48 h.

Slično ponašanje pokazuju i koeficijenti difuzije lidokaina kroz hidrogel hitozana. Povećana koncentracija lidokaina, 5 puta, uzrokuje smanjenje koeficijenta difuzije 1,25 puta (tabela 7.2).

Kombinovanje ova dva leka u hidrogelu, dovodi do značajnih promena koeficijenta difuzije kroz hidrogel hitozana. Pri niskim koncentracijama koeficijent difuzije lidokaina se ne menja, dok se koeficijent difuzije gentamicinsulfata značajno smanjuje Tabele 7.3 i 7.4. Sterne smetnje su manje, obzirom na veličinu molekula, pa molekuli lidokaina lakše difunduju kroz hidrogel.

Povećanje koncentracije oba leka dodatno smanjuje koeficijent difuzije, naročito kod velikog molekula gentamicinsulfata, što se može objasniti i pojačanom molekulskom interakcijom, obrazovanjem aglomerata gentamicinsulfata i sve većom sternom smetnjom. Brzine su manje, ukoliko je koncentracija imobilisanog gentamicinsulfata veća, što pokazuje i matematički model kroz vrednosti koeficijenta difuzije, tabela 7.1.

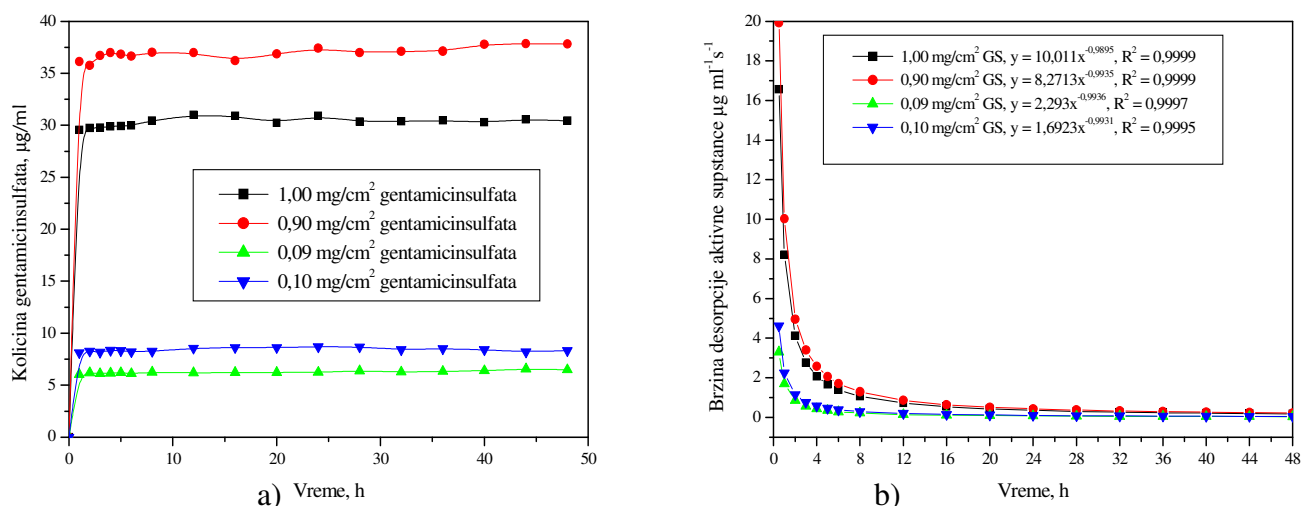
Na osnovu izmerenih i prikazanih eksperimentalnih rezultata, koji se odnose na dvodnevno praćenje otpuštanja gentamicinsulfata, pokazalo se da bi ovaj lekoviti depo sistem mogao biti aktivan za duži vremenski period od 21-66 dana u zavisnosti od sadržaja aktivne supstance. Povećanje koncentracije imobilisanog gentamicinsulfata deset puta dovodi do približno trostrukog smanjenje njegove brzine otpuštanja sa bioaktivnog kompozitnog materijala.

Rezultati *in vitro* ispitivanja otpuštanja leka preko Francove ćelije pokazuju podudarnost sa rezultatima ispitivanja antimikrobne aktivnosti koji su pokazali da bioaktivni flasteri zadržavaju antimikrobno dejstvo i nakon mesec dana provedenih u fiziološkom rastvoru (slike 6.17 i 6.18).

Na osnovu matematičkog modela, rezultati u tabeli 7.1 i slika 7.6 pokazuju, da sa porastom koncentracije gentamicinsulfata u hidrogelu hitozana koeficijent difuzije opada, od $1.8 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ do $1.5 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. Sporije otpuštanje, pritom, obezbeđuje prolongirano i kontrolisano dejstvo ovog biološki aktivnog transdermalnog sistema.

Proces desorpcije gentamicin sulfata iz hidrogela može se posmatrati preko promene koncentracije gentamicin sulfata u rastvoru u toku vremena, t . Rezultati koji se odnose na promenu koncentracije gentamicin sulfata u rastvoru pri različitim početnim koncentracijama imobilisanog leka, i promenu brzine desorpcije prikazani su na slici 7.10 a) i b).

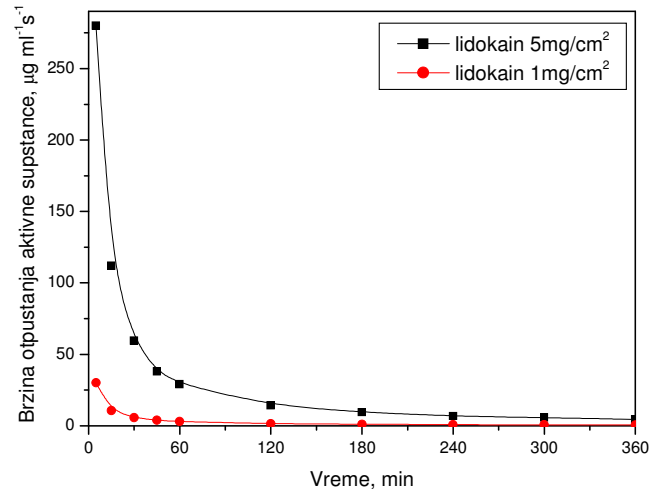
Matematičkim modelovanjem se može uspostaviti profil promene koncentracije gentamicin sulfata u hidrogelu, membrani i rastvoru i odrediti koeficijent difuzije D gentamicin sulfata, kao veličine koja značajno definiše tok i brzinu desorpcije. Eksperimentalno dobijeni rezultati pokazali su visoku saglasnost sa matematičkim modelom što su pokazali i koeficijenti korelacije 99.9 % za brzinu desorpcije.



Slika 7.10. a) Desorpcija gentamicinsulfata i b) brzina desorpcije u funkciji vremena

Slična tendencija javlja se i kod lidokaina. Otpuštanje ovog leka je nešto brže u odnosu na gentamicinsulfat, ali su otpuštene količine ravnomerne (24,4 μg i 100 μg) i konstantne. Povećanje količine imobilisanog leka u hitozan hidrogelu, takođe, dovodi do smanjenja koeficijenta difuzije (tabele 7.2-7.4).

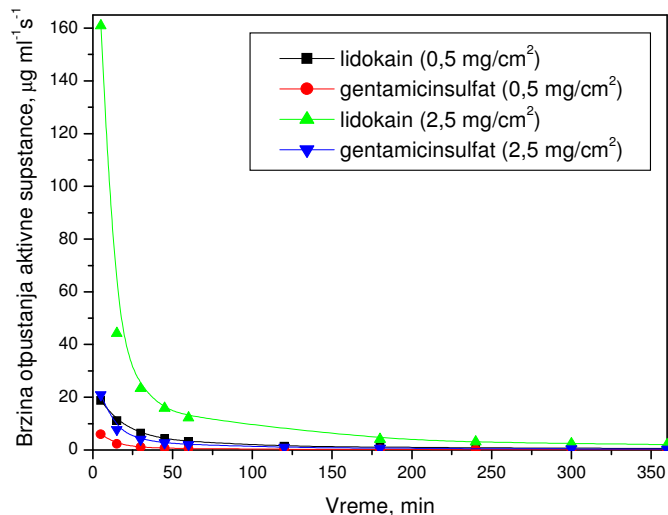
Dijagram na slici 7.11. pokazuje brzine otpuštanja lidokaina u funkciji vremena za različite koncentracije leka.



Slika 7.11. Brzina desorpcije lidokaina u funkciji vremena

Povećanje koncentracije imobilisanog lidokaina pet puta smanjuje koeficijent difuzije 1,25 puta, tabela 7.2.

Kombinovanjem bioaktivnih komponenti na biomedicinskom tekstilnom materijalu unutar hidrogela hitozana dolazi do promene, smanjenja, koeficijenta difuzije gentamicinsulfata, dok se koeficijent difuzije lidokaina pri nižoj koncentraciji ne menja, a pri većoj koncentraciji promena je mala, što pokazuju tabele 7.3. i 7.4.



Slika 7.12. Brzina desorpcije gentamicinsulfata i lidokaina u funkciji vremena

Manji molekul lidokaina lakše difunduje kroz hidrogel, i značajno otežava difuziju velikog molekula gentamicinsulfata, pri čemu se smetnje još veće sa povećanom koncentracijom i jednog i drugog leka. Ova promena dovodi do prolongiranog aktivnog dejstva ovakvih

bioaktivnih sistema i za lidokain, i značajno duži vremenski period za gentamicinsulfat. Dijagram na slici 7.12 pokazuje različite brzine otpuštanja aktivne supstance (lidokaina i gentamicinsulfata) u funkciji vremena za različite koncentracije leka kod bioaktivnih flastera sa kombinovanim dejstvom.

8.

ZAKLJUČAK

Na bazi teorijskih razmatranja i eksperimentalnih, fizičko hemijskih, biohemijskih i pretkliničkih *in vitro* i *in vivo* i ispitivanja, kao i *in vivo* kliničkih ispitivanja tekstilnih materijala za medicinsku namenu sa antimikrobnim i kombinovanim biološkim dejstvom, u okviru ove doktorske disertacije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Razvijen je postupak za dobijanje medicinskih tekstilnih materijala sa antimikrobnim i kombinovanim (antimikrobnim i anestezijskim) biološkim dejstvom
- Razvijeni biomedicinski antimikrobni tekstilni materijali mogu biti širokog spektra dejstva i selektivnog dejstva u zavisnosti od primenjene aktivne supstance ili leka, efikasni su i imaju sposobnost inhibicije rasta patogenih gram-pozitivnih, gram-negativnih mikroorganizama i gljivica.
- Ovi materijali su pogodni za izradu flastera različitih dimenzija i različite geometrije koji se mogu koristiti kako za prevenciju infekcija čistih rana, tako i za lečenje inficiranih kožnih promena i rana.
- Mogu da budu efikasni u odgovarajućoj antimikrobnoj terapiji za duži vremenski period kako u pogledu aplikacije, tako i u pogledu roka trajanja (postojanosti antimikrobnog dejstva).
- *in vitro* rezultati indeksa kvalitativnih promena morfologije ćelija u ispitivanjima citotoksičnosti, pokazali su da je izazvani citotoksični efekat vrlo blag, pa se dobijeni antimikrobni tekstilni materijal može okarakterisati kao efikasan i netoksičan biomaterijal.
- *in vivo* rezultati ispitivanja kutane iritacije su pokazali da se vlaknasti antimikrobni tekstilni materijal ponaša kao neiritirajući bioaktivni materijal. Prema dobijenim rezultatima ispitivanja i izračunatog indeksa senzibilizacije sledi da antimikrobni tekstilni materijal u obliku flastera ne izaziva senzibilizaciju.
- Dobra biokompatibilnost, postojanje korelacije između *in vitro* i *in vivo* rezultata ispitivanja u pogledu efikasnosti kvalifikuje ove antimikrobne biomaterijale za kliničku upotrebu.

- Klinička *in vivo* ispitivanja na 26 pacijenata na Medicinskom fakultetu u Beogradu nisu pokazala alergijske promene i lokalne zapaljenske promene kod ispitanika na mestu i oko mesta aplikacije biomedicinskog tekstilnog materijala.
- Razvijen je matematički model koji opisuje proces desorpcije leka i daje dodatne informacije vezane za difuziju leka kroz polimernu matricu (hidrogel), membranu (kožu) i rastvor (fiziološku tečnost) *in vitro* uslovima.
- Na osnovu matematičkog modela izračunati su koeficijenti difuzije leka (gentamicinsulfata i lidokaina) pri desorpciji pri pojedinačnoj i kombinovanoj inkorporaciji.
- Rezultati su pokazali da desorpcija gentamicinsulfata iz biološki aktivnog tekstilnog materijala teče sporo, čime je obezbeđeno prolongirano terapijsko dejstvo od 21-66 dana u zavisnosti od količine imobilisanog leka.
- Matematički model desorpcije gentamicinsulfata opisuje proces dajući profile promene koncentracije u rastvoru, membrani (koži) i hitozanskom hidrogelu kao i ogovarajuće koeficijente difuzije.
- Desorpcija gentamicinsulfata iz biološki aktivnog tekstilnog materijala kao transdermalnog sistema teče sporo, pa se može zaključiti da se programiranom količinom imobilisanog leka pri dizajniranju transdermalnog sistema organizam može obezbediti terapijskom dozom u željenom vremenskom periodu.
- Koristeći navedeni matematički model, eksperimentalne rezultate, i specijalni kompjuterski program, moguće je izračunati radni vek ovog terapijskog sistema i uspostaviti vezu između sadržaja leka u biološki aktivnom tekstilnom materijalu i rani tako da kreirani biološki aktivan sistem ima željena terapijska svojstva determinisana medicinskim indikacijama.
- Saglasnost između eksperimentalnih rezultata i modela u pogledu prolongiranog i kontrolisanog otpuštanja leka potvrđuje njihovu bezbednu kliničku aplikaciju.

Opšti zaključak: pretklinička i klinička ispitivanja su pokazala visoku efikasnost antimikrobnog dejstva razvijenih biomedicinskih materijala dobijenih osvojenim postupcima, odličnu biokompatibilnost, ne izazivaju citotoksičnost, senzibilizaciju i iritaciju. Alergijske promene kao i lokalne inflamatorne promene na mestu aplikacije nisu zapažene kod ispitanika pri *in vivo* ispitivanjima. Razvijeni biomedicinski tekstilni materijali mogu da se primene :

- U hirurgiji za hirurške i postoperativne zahvate
- U ginekologiji
- Pri kateterizaciji
- Za zaštitu otvora na koži pri vađenju krvi iz vene, i sl.
- Za zaštitu površinskih kožnih ozleda, rana i opekotina
- Kao terapijsko sredstvo u obliku transdermalnog sistema
- Kao antimikrobni flaster opšteg tipa za masovnu namenu

9.

LITERATURA

Literatura

1. Alistair J. Righy, Subhash C. Anand, Medical textiles, Handbook of technical textiles, Bolton Institute, 2001, Bolton, pp. 407- 424
2. Robert Czajka, Development of Medical Textile Market, Fibers and Textiles in Estearn Europe, Vol.13, No.1(49), 2005, pp. 13-15
3. T. Ramachandran, K. Rajendrakumar, R. Rajendran, Antimicrobial Textiles, overview, IE(I) Jornal-TX, Vol.84, February 2004, 42-47
4. Petrulyte Salvinija, Advanced textile materials and biopolymers in wound management, Danish medical bulletin, Vol. 55, No.1, February 2008, 72-77
5. N.D. Oltarzhevskaya, G.E. Krichevskii, New medical textile materials koletex: effective multifunctional depot systems, Pharmaceutical Chemistry Journal, Vol. 39, No. 3, 2005., pp. 42-50
6. S. C. Anand, J. F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran, in Medical and halthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., pp 1
7. T. L. Lin, F.M. Lu, S. Conroy, M. S. Sheu, S.H.Su, L. Tang, Antimicrobial Coatings: A Remedy for Medical Device-Related Infections, October 2001
8. B. S. Gupta, Medical Textile Structures: An Overview, Medical Plastic and Biomaterials Magazine, januar 1998, p.16-21
9. U. Wollina, M. Heide, W. Müller-Litz, D. Obenauf, J. Ash, Functional Textiles in Prevention of Chronic Wounds, Wounds Healing and Tissue Engineering, Textiles and the Skin, Karger, 2003, vol 31, pp 82-97
10. S. C. Anand, S. Rajendran, Healthcare and hygiene products: an overview, in Medical and halthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., pp 137-139
11. S. Rajendran, Infection control and barrier materials, an overview, in Medical and halthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., pp 3-6
12. <http://www.tessileesalute.it/flex/files/e3789e28beed93a11642.ppt#374,30>, Slide 30, 12. 06. 2010
13. S. C. Anand, Bandaging and Pressure garments: an overview, in Medical and halthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., pp 257-262
14. M. Miraftab, Wound care materials: an overview, in Medical and halthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., pp 193- 197
15. R. Scarlet, R. Deliu, L. R. Manea, Implantable medical textiles: characterization and applications, 7th International Conference - TEXSCI 2010 September 6-8, Liberec, http://wjoe.hebeu.edu.cn/sup.2010/Clothing%20Science%20and%20Technology/8_p_Scarlet.pdf

16. S. Rajendran, Implantable materials: an overview, in Medical and healthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Mirafteb, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambridge, CRC, Press LLC, 2010., pp 329-333
17. J. F. Kennedy, C.J. Knill, Textile-based medical devices: an overview, in Medical and healthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Mirafteb, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambridge, CRC, Press LLC, 2010., pp 385-391
18. R. J. Minns, Tissue Engineering synthetic scaffolds for tissue Repair- A Textile Approach to Implant Design, Medical textiles: Proceedings of the 2nd International Conference, 24th & 25th August 1999, Bolton Institute, UK Woodhead Publishing, Cambridge, 2000, p 30-35
19. N. Angelova, D. Hunkeler, Rationalizing the design of polymeric biomaterials, TIBTECH, Vol.17, October, 1999, pp. 409-420
20. J. Jagur-Grodzinski, Polymers for tissue engineering, medical devices and regenerative medicine. Concise general review of recent studies, Polymers for Advanced Technologies, 17, 2006, pp. 395-418
21. T. L. Vigo, Antimicrobial Polymers and Fibers: Retrospective and Prospective, in Bioactive Fibers and Polymers, Editori: J. V. Edwards, T. L. Vigo, ACS symposium series American Chemical Society, Washington, DC, 2001, p 175-199
22. C. C. Chu, Biologically Active Biodegradable Biomaterials, in Bioactive Fibers and Polymers, Editori: J. V. Edwards, T. L. Vigo, ACS symposium series American Chemical Society, Washington, DC, 2001, pp. 155-173
23. R. L. Shishoo, Opportunities and Challenges for fibrous Products in Healthcare and Medical Application, Medical textiles: Proceedings of the 2nd International Conference, 24th & 25th August 1999, Bolton Institute, UK Woodhead Publishing, Cambridge, 2000, p 30-35
24. I. Metzmacher, Enzymatic Degradation and Drug Release Behavior of Dense Collagen Implants, PhD, University of Munich, 2005, http://edoc.ub.uni-muenchen.de/4549/1/Metzmacher_Iris.pdf
25. P. A. Tarantili, A.G. Andreopoulos, Design of biodegradable polymer for drug release application, Proceeding of the 8th Polymer for Advanced Technologies International Symposium, Budapest, Hungary, 2005.
26. L. A. Volf, Volokna s osobimi svojstvami, Himija, Moskva, 1980.
27. L. A. Volf, A. I. Meos, Volokna spetsialnogo naznachenja, Himija, Moskva, 1971
28. „Razvoj biomedicinskih tekstilnih materijala i proizvoda programiranih svojstava“, Projekat Ministarstva nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije, TR-6713 B (2005-2008), Rukovodilac projekta: Prof. dr. Petar Škundrić, TMF Beograd
29. „Razvoj biološki-aktivnih polisaharidnih vlakana i materijala kao veštačkih depoa proteina male molekulske mase za različite medicinske namene (u terapijama hormonskih poremećaja, virusnih infekcija, neuroloških i malignih oboljenja, ortopediji i stomatologiji)“, Projekat Ministarstva za nauku, Republika Srbije, TR 19009 (2008-2011); Rukovodilac projekta: Prof.dr. Petar Škundrić, TMF Beograd

30. A. Medović, Prilog proučavanju fenomena procesa dobijanja vlakana sa programiranom biološkom aktivnošću, doktorska disertacija, Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, 2006
31. A. Pathiraja, Gunatillake and Raju Adhikari, Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering, P A Gunatillake & R Adhikari Polymers for tissue engineering European Cells and Materials Vol. 5. 2003, p 1-16
32. D. Raković, D. Uskoković i dr., Biomaterijali, Institut tehničkih nauka SANU Beograd, 2010
33. N. Gomathi, A. Sureshkumar, S. Neogi, RF plasma-treated polymers for biomedical applications, Current Science, Vol. 94, No. 11, 2008, pp. 1478-1486
34. P. Skundrić, A. Medović, M. Kostić, Lj. Simović, B. Pejić, J. Purić, M. Kuraica, B. Obradović, Surface modification of fibrous and textile materials for medical application using plasma (DBD) treatment, 5th World Textile Conference AUTEX 2005, Portorož, Slovenia, June 27-29, Book 1, 2005, p 227
35. L. Černáková, D. Kováčik, A. Zahoranová, M. Černák, M. Mazúr, Surface Modification of Polypropylene Non-Woven Fabrics by Atmospheric-Pressure Plasma Activation Followed by Acrylic Acid Grafting, Plasma Chemistry and Plasma Processing, 2005, 25, p 427-437
36. T. Yuranova, A. G. Rincon, A. Bozzi, Antibacterial textile prepared by RF-plasma and vacuum-UV mediated deposition of silver, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 2003, 161, p 27-34
37. R. France, R. Short, Plasma treatment of polymers, J.Chem.Soc. Faraday Trans., 1997, 93 (17), 3173-3178
38. H. Höcker, Plasma treatment of textile fibers, Pure Appl. Chem., 2002, Vol. 74, No. 3, pp. 423-427.
39. J. Buchenska, PAN Fibres with Antibacterial Properties, Fibres & Textiles in Eastern Europe, Vol 4 No 1 (1996), pp 53-59
40. A. Madović, Proučavanje dobijanja vlakana sa programiranom biološkom aktivnošću, Magistarska teza, Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, 1998
41. D. Aibibu, S. Hoius, M. Sri Harworko, Th. Gries, Textile for tissue engineering-near future or just vision, in Medical and healthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Mirafteb, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambridge, CRC, Press LLC, 2010., pp 355
42. P. Škundrić, Lj. Simović, A. Medović, M. Kostić, T. Mihailović, Antimikrobna biološki-aktivna vlakna za medicinsku namenu, Tekstilna industrija, 2006, vol.54, br 7-9, p 5-20
43. <http://www.scribd.com/doc/48867148/Medical-Textiles>
44. G. Sung, Durable and Regenerable Antimicrobial Textile, in Bioactive Fibers and Polymers, Editori: J. V, Edwards, T. L. Vigo, ACS symposium series American Chemical Society, Washington, DC, 2001, p 243
45. S. Rajendran, S. C. Anand, Development of a versatile Antimicrobial Finish for Textile Materials for Healthcare and Hygiene Application, Medical textiles: Proceedings of the 2nd International Conference, 24th & 25th August 1999, Bolton Institute, UK Woodhead Publishing, Cambridge (April 2000), p 107-116

46. W. Bender, P. Stutte, Antimicrobials for Synthetic Fibers, in Bioactive Fibers and Polymers, Editori: J. V, Edwards, T. L. Vigo, ACS symposium series American Chemical Society, Washington, DC, 2001, p 218
47. J. Gresham Beth, Determining Antimicrobial Efficacy and Biocompatibility of Treated Articles Using Standard Test Method, in Bioactive Fibers and Polymers, Editori: J. V, Edwards, T. L. Vigo, ACS symposium series American Chemical Society, Washington, DC, 2001, p 201
48. P. Skundric, A. Medovic., M. Kostic, Fibrous systems with programmed biological-activity and their application in medical practice, Autex Research Journal, 2002, Vol.2, No 2
49. P. Skundric, A. Medovic, M. Kostic, Biologically activated fibres as controlled drug delivery systems, Textile Chemistry-2000, Ivanovo (Russia), September 19-21, 2000., Summaries, p 49-50
50. T. Mikolajczyk, D. Wolowska – Czapnik, Multifunctional Alginate Fiber with Anti-bacterial Properties, Fiber&Textiles in Eastern Europe, 2005, Vol.13, 3 (51) p 35-40
51. M. Vuorio , J.A. Manzanares , L. Murtomaki , J. Hirvonen , T. Kankkunen, K. Kontturi, Ion-exchange fibers and drugs: a transient study, Journal of Controlled Release Vol 91, p: 439–448, (2003)
52. S. Hideharu, Modification of Medical Device Surface to attain Anti-Infection, Trends Biomater. Artif. Organs, 2004, Vol 18 (1), pp 1-8
53. A. M. Grancarić, L. Marković, A. Tarbuk, Aktivni multifunkcijski pamuk obrađen nanočesticama zeolita, Tekstil, Vol. 56, 543-553 (2007)
54. W. C. White, R. A. Monticelio, Antimicrobial Treatments: Technological, Regulatory and Marketing Considerations, AATCC New England Regional Technical Conference, Mystic, CT., May 1-3, 2003
55. M. Ožegović, Farmakodinamička svojstva antimikrobnih celuloznih vlaknastih materijala širokog spektra dejstva, diplomski rad, Tehnološko metalurški fakultet, Beograd, 2005
56. N. Staletović, Farmakodinamička svojstva antimikrobnih sintetičkih tekstilnih materijala širokog spektra dejstva, diplomski rad, Tehnološko metalurški fakultet, Beograd, 2005
57. S. Vukosavljević, *In vitro* ispitivanja farmakodinamičkih svojstva antimikrobnih tekstilnih materijala, diplomski rad, Tehnološko metalurški fakultet, Beograd, 2005
58. Jose A. Vazquez, MD, FACP, FIDSA, The Emerging Problem of Infectious Diseases: The Impact of Antimicrobial Resistance in Wound Care, 2006, 1-17 http://www.woundsresearch.com/files/docs/SN_WOUNDS_1106.pdf WOUNDS
59. Robert Langer, Nicholas A. Peppas, Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology, AIChE Journal, December 2003 Vol. 49, No. 12, pp. 2990-3006
60. J. Winsent Edvards, Tyrone L. Vigo, Bioactive Fibers and Polymers, in Bioactive Fibers and Polymers, Editori: J. V, Edwards, T. L. Vigo, ACS symposium series American Chemical Society, Washington, DC, 2001, p 175-199

61. Appleton, Lange, A Lange clinical manual Clinical Pharmacology, A Publishing Division of Prentice Hall, 1988, Langeov klinički priručnik Klinička farmakologija, Savremena administracija, 1992, Beograd, 159-220, 515-519
62. L. I.Giannola, V.De Caro, E.Adragna, G. Giandelina, G.Giannola, N. D'Arpa, B. Napoli, A new delivery system of antibiotics in the treatment of burn wounds, Annals of Burns and Fire Disasters, Vol-XII-n, Mart 1999
http://www.medbc.com/annals/review/vol_12/num_1/text/vol12n1p14.htm
63. E. Diez-Pena, G. Frutos, P. Frutos, J. M. Barrales-Rienda, Gentamicin Sulphate Release from a Modified Commercial Acrylic Surgical Radiopaque Bone Cement. I. Influence of the Gentamicin Concentration on the Release Process Mechanism, Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(9) p1201-1208
64. M. Y. Krasko, J. Golenser, A. Nyska, M. Nyska, Y. S. Brin, A. J. Domb, Gentamicin extended release from an injectable polymeric implant, Journal of Controlled Release, 2007, 117, p 90-96
65. H. I. Chang, Y. Perrie, A.G.A.Coombes, Delivery of the antibiotic gentamicin sulphate from precipitation cast matrices of polycaprolactone, Journal of Controlled Release, 2006, 110, p 414-421
66. P. M. Singh, J. Stefko, A. Lumpkin, J. Rosenblatt, The effect of electrostatic Charge interactions on release Rates of gentamicin from collagen matrices, Pharmaceutical Research, 1995, Vol.12, No.8, p 1205-1210
67. H. Gollwitzer, I. Karim, H. Meyer, W. Mittelmeier, R. Busch, A. Stemberger, Antibacterial poly(D,L-lactic) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, Vol.50, p 585-591
68. S. T. Lim, B. Forbes, G. P. Martin, M. B. Brown, *In vivo* and *in vitro* characterization of novel micromarticultates based on hyaluron and chitosan hydroglutamate, AAPS PharmSciTech, 2001,2(4), article 20
69. D. Casemore, Gentamicin as a bactericidal agent in virological tissue cultures, Journal of Clinical Pathology, 1967, 20, p 298-299
70. K. Yoshimitsu, S. Akiniko, S. Yoshiteru, N. Nobuakai, Y. Yoshiaki, T. Yasuo, S. Nobuyuki, Development of a new wound dressing with antimicrobial delivery capability, Wound Rep Reg, 1994, 2, 122-129
71. S. Paddila, R.P. del Real, M. Vallet-Regi, *In vitro* release gentamicin from OHAp/PEMA/PMMA samples, Journal of Controlled Release, 83, 2002
72. S. Plontke, A. Wood, A. Salt, Analysis of Gentamicin Kinetics in Fluids of the Inner Ear with Round Window Administration, Otology and Neurotology, 2002, 23, p 967-974
73. R. Engelman, D. Shahian, R. Shemin, T. Sloane Guy, D. Bratzler, F. Edwards, M. Jacobs, H- Fernando, C. Bridges, The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice, Ann Thorac Surg, 2007, 83, p 1569-1576
http://www.sts.org/sites/default/files/documents/pdf/guidelines/AntibioticProphylaxisCardiacSurgeryPart_IIAntibiotic_Choice.pdf

74. Ö. Friberg, R. Svedjeholm, B. Söderquist, H. Granfeldt, T. Vikerfors, J. Källman, Local Gentamicin Reduces Sternal Wound Infections After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial, *Ann Thorac Surg*, 2005, 79, p-154
http://www.eusapharma.com/downloads/support_material_pdfs/Friberg%20Ann%20Thor%20Surg%20010105.pdf
75. V. Wynn, Metabolic Effects of the Steroid Antibiotic Fusidic Acid, *British medical journal*, 1965, p 1400-1404,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2166332/pdf/brmedj02396-0028.pdf>
76. M. Carey, D. Smalls, Micellar properties of sodium fusidate, a steroid antibiotic structurally resembling the bile salts, *Journal of lipid research*, 12, 1971, p 604
<http://www.jlr.org/content/12/5/604.full.pdf>
77. S. Torvaldsen, T. Riley, Emerging Sodium Fusidate Resistance in Western Australian Methicillin-resistant *S. aureus*, *CDI*, 1996, Vol 20/No. 23, p 492-494
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1996%20issues-1/\\$FILE/cdi2023a.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1996%20issues-1/$FILE/cdi2023a.pdf)
78. H. Ishibashi, N. Matsumura, M. Hirano, M. Matsuoka, H. Shiratsuchi, Y. Ishibashi, Y. Takao, K. Arizono, Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin, *Aquatic Toxicology*, 2004, 67, p 167–179
79. I. Chopra, The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59, 587–590
80. <http://www.biocote.com/silver.htm>, 3.8.2009
81. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:MRSA7820.jpg>
82. <http://www.hydrofiber.co.uk/engb/cvthy-products/hy-internapag/0/accessser/0/3389/8003/hydrofiber-technology-aquacel-ionicaquacel-ag-dres.html#biblio10>, 19. 07.2010.
83. http://www.mef.it/en/polyester/pdf/sani_con00.pdf
84. www.coloplast.com.au/ECompany/AUMed/.../contreetbrochure.pdf
85. www.coloplast.com.au
86. A. Montali, Antibacterial coating systems, *INJURY, Int.J. Care*, 2006, vol.37, pp. 581-586
87. D. R. Monteiroa, L. F. Gorupb, A. S. Takamiyaa, A. C. Ruvollo-Filhob, E. R. de Camargob, D. Barros Barbosaa, The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2009, 34, p103–110
88. E. K. Mooney, C. Lippitt, J. Friedman, Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee, *Silver Dressings*, Volume 117, Number 2, pp. 666-669
89. E. Deitch, A. Marino, V. Malakanok, J. Albright, Sylver Nylon Cloth: *In vitro* and *in vivo* Evaluation of Antimicrobial Activity, *The Journal of Trauma*, Vol. 27, No.3, pp. 301-304

90. R. Babu, J. Zhang, E. J. Beckman, M. Virji, W. A. Pasculle, A. Wellsa, Antimicrobial activities of silver used as a polymerization catalyst for a wound-healing matrix, *Biomaterials*. 2006, 27(24), p 4304–4314. Published online 2006 April 24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.03.038. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2077300>, 24.08.2009
91. U. C. Hipler, P. Eisner, J. Fluhr, Antifungal and antibacterial Properties of a silver-Loaded Cellulosic Fiber, *J. Biomedical Material Research Part B, Appl Biomaterial*, 2006,77B, p 158-163
92. R. Kumar, Specialty Antimicrobial Polymers (SPAN), Helmut Münstedt, Silver ion release from antimicrobial polyamide/silver Composites, *Biomaterials*, 2004
93. J. J. Blakera, S. N. Nazhatb, A. R. Boccaccinia, Development and characterisation of silver-doped bioactive glasscoated sutures for tissue engineering and wound healing applications, *Biomaterials*, 2004, 25, p 1319–1329
94. E. J. Smith, J. T. Williams, S. E. Walsh, P. Painter, Comparison of antimicrobial textile treatment, in *Medical and halthcare textiles*, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran, Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010, p 38-47
95. Y. Qin, C. Zhu, Antimicrobial properties of silver-containing chitosan fibers, in *Medical and halthcare textiles*, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran, Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., p 7-13
96. Katsuya Kawai, Shigehiko Suzuki, Yasuhiko Tabata, Tsuguyoshi Taira, Yoshito Ikada, Yoshihiko Nishimura, Development of an artificial dermis preparation capable of silver sulfadiazine release, *J. Biomed. Mater. Res.*, 2001, p 346-357 <http://www.science.fau.edu/chemistry/Seminar/JBiomedMaterRes346-2001.pdf>
97. G. Borkow, A. Felix, J. Gabbay, Cooper-impregnated antimicrobial textiles; an innovative weapon to fight infection, in *Medical and halthcare textiles*, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran, Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., p 14-22
98. www.kimica.jp/eng-chitosan-2.htm
99. S. H. Lim, S. M. Hudson, Application of Fiber-reactive Chitosan Derivate to Cotton Fabricas an Antimicrobial Textile Finish, *Carbohidrate Polymers*, 2004, 56, p 227
100. M. Wisnewska-Wrona, A. Neikraszewicz, H. Struszczyk, K. Guzinska, Estamation of Polimer Compositions Containing Chitosan for Veterinary Application, *Fiber&Textiles in Eastern Europe*, 2002, p 82-85
101. S. Senel, S. J. McClure, Potential applications of chitosan in veterinary medicine, *Advanced Drug Delivery*, 2004, 56, p 1467-1480
102. C. J. Knill, J. F. Kennedy, J. Mistry, M. Miraftab, G. Smart, M. R. Groocock, H. J. Williams, Alginate fibres modified with unhidrolised and hidrolises chitosans for wound dressings, *Carbohidrate Polymers*, 2004, 55(1), p 65-76
103. http://www.ft.tul.cz/science/konference/indoczech-conference/conference_proceedings/fulltext/Turkey_05.pdf, N. Onar, M. Sariisik, USING AND PROPERTIES BIOFIBERS BASED ON CHITIN AND CHITOSAN ON MEDICAL APPLICATIONS, 10.08.2009

104. M. H. Strusycyzk, K. Brzoza-Malczewskaya, M. Szalczynska, A Nonwovens Coated By Chitosan with Potential Anti-microbial Behaviour-Preliminary Results, *Fiber&Textiles in Estearn Europe*, 2007, Vol. 15, No. 5-6, p 163-166
105. E. Mangala, T. Suresh Kumar, S. Baskar, K. Panduranga Rao, Development of chitosan/ poly(vinyl alcohol) blend membranes as burn dressings, *Trands Biomater. Artif. Organs*, 17, 2003, p 34-40
106. D. Jocić, *Smart Textile Materials by Surface Modification with Biopolymeric Systems*, RJTA Vol. 12 No. 2 2008
107. N. Milosavljević, N. Milašinović, J. Filipović, M. Kalagasidis Krušić, Sinteza i karakterizacija semi-interpenetrirajućih mreža hitozana i poli(N-vinil -2-pirolidona), *Hem. ind.* 64, 2010, p 511–517
108. M. N. V. Ravi Kumar, A review of Chitin and Chitosan applications, *Reactive and Functional Polymers*, 46 (2000) 1-27
109. Hitoshi Sashiwa, Sei-ichi Aiba, Chemically modified chitin and chitosan as biomaterials, *Prog. Polym. Sci.* 29, 2004, 887–908
110. M. Joshi, R. Purwar, S. Wazed Ali, S. Rajendran, Antimicrobial textiles for health and hygiene application based on eco-friendly natural product, in *Medical and halthcare textiles*, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran, Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., pp 84-92
111. R. Rathinamoorthy, L. Sasikala, Polysaccharide fibers in wound management, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2011, Vol 3, 3, p 38-44
112. C. K. S. Pillai, Chandra P. Sharma, Electrospinning of Chitin and Chitosan Nanofibres, *Trends Biomater. Artif. Organs*, 2009, Vol 22, (3), pp 179-201
113. K. Mihajlovski, Proučavanje i izbor prirodnih jedinjenja za proizvodnju tekstilnih materijala sa antimikrobnim svojstvima, magistarska teza, Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, 2007
114. J. G. Beth, Determining Antimicrobial Efficacy and Biocompatibility of Treated Articles Using Standard Test Method, in *Bioactive Fibers and Polymers*, Editori: J. V. Edwards, T. L. Vigo, ACS symposium series American Chemical Society, Washington, DC, 2001, p 201
115. C.J. Knill, J.F.Kennedy, Directives, regulations and standards for tehe medical device industry: an overview, in *Medical and halthcare textiles*, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran, Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., p 519-522
116. W. Curtis White, Antimicrobial Performance of Medical Textiles, *ÆGIS Environments of Midland, Michigan*, 1-14
http://tetradyn.com/products/bioprotection/Antimicrobial_Performance_of_Medical_Textiles.pdf
117. W. Curtis White, Jerry M. Olderman, ANTIMICROBIAL TECHNIQUES FOR MEDICAL NONWOVENS: A CASE STUDY, *ÆGIS Environments of Midland, Michigan*, 1-13
http://www.microbeshield.co.uk/pdf/medical_nonwovens_a_case_study.pdf

118. U. Müller, In Vitro Biocompatibility Testing of Biomaterials and Medical Devices, Medical Device Technology, <http://www.hightechviews.com/index.php?sectionID=19&articleID=175>
119. I. V. Sevastianov, Biocompatible Biomaterials: Current Status and Future Perspectives, Trends Biomater. Artif. Organs., 2002, Vol. 15 (2), p 20-30
120. V. Zhukovsky, Bioactive Surgical Sutures, AUTEX Research Journal, 2003, Vol. 3, No1., <http://www.autexrj.org/No1-2003/0040.pdf>
121. J. Clark, S. King, Z. Fullagar, J. Dale, R. Sylvester. S. Duggan, J. Dale, J. Hoodo, V. Shaw, Wound care manual, 2005, 1-64 http://www.peterborough.nhs.uk/documents/Freedom%20of%20Information/Policies_and_procedures/Clinical_Policies_N_Z/Wound_Management_Formulary_-_2010.pdf?preventCache=03%2F11%2F2010+15%3A46
122. R. Kumar, A. Philip, Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, March 2007, 6 (1), p 633-644
123. E. Keleb, R. Kumar Sharma, E. Bmosa, A. Zaljahwi, Review Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation, International J. of Advances in Pharm. Sciences, 2010, 1, p 201-211
124. A. Heather, E. Benson, Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques, Current Drug Delivery, 2005, 2, p 23-33
125. <http://www.pharmainfo.net/reviews/transdermal-drug-delivery-systems-review>, 4.09.2009.
126. www.iptonline.com/articles/public/IPTFIVE92NP.pdf, 4.09.2009
127. L. Schulmeister, Transdermal drug patches, Nursing, Volume 35, 2005, 48-52
128. S. Kandavilli, V. Nair, R. Panchagnula, Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems, Pharmaceutical Technology, 2002, 5, p 62-80
129. A. Mehdizadeh, T. Toliata, M. Reza Rouini, S. Abashzadeh, F. Dorkoosh, Design and *in vitro* evaluation of new drug-in-adhesive formulations of fentanyl transdermal patches, Acta Pharm, 2004, 54, p 301-317
130. A. K. Tiwary, B. Sapra, S. Jain, Innovations in Transdermal Drug Delivery: Formulations and Techniques, Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 2007, 1, p 23-36
131. G. Cleary, E. Beskar, Transdermal and Transdermal-like Delivery System Opportunities, <http://www.touchbriefings.com/pdf/890/ACF19FE.pdf>
132. M. R. Henzl, Optimizing delivery of therapeutics: percutaneous technologies, Bratisl Lek Listy, 103 2002, 144-151
133. J. Jain, A. Bhandari, D. Shah, Novel Carriers For Transdermal Drug Delivery: A Review, International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences, 2010, 1, 62
134. „Funkcionalizacija, karakterizacija i primena celuloze i derivata celuloze“ Projekat Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj, Republika Srbija, OI 172029 (2011-2014), Rukovodilac projekta dr Mirjana Kostić, van. Prof., TMF Beograd

135. Y. Cui, Enhanced release of lidocaine from supersaturated solutions of lidocaine in a pressure sensitive adhesive, dissertation, Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Doctor of Philosophy in the Graduate School of The Ohio State University, Ohio, 2003
136. J. Varshosa, F. Jaffari, S. Karimzadeh, Development of bioadhesive chitosan gels for topical delivery of lidocaine, *Scientia Pharmaceutica (Sci. Pharm.)* 2006, 74, pp. 209-223
137. H. Okamoto, T. Sakai, K. Danjo, Effect of Sucrose Fatty Acid Esters on Transdermal Permeation of Lidocaine and Ketoprofen, *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28, p 1689-1694
138. T. Kinoshita, T. Shibai, M. Umino, Transdermal delivery of lidocaine *in vitro* by alternating current, *Journal Med. Dent. Sci.* 2003, 50, p 71-77
139. M. Carafa, E. Santucci, G. Lucania, Lidocaine-loaded non-ionic surfactant vesicles: characterization and *in vitro* permeation studies, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 231, p 21–32
140. G. Sh. Makysh1, L. A. Bimendina, Interaction of a new anesthetic drug richlocain with linear and weakly crosslinked poly-N-vinylpyrrolidone, *Journal of Applied Polymer Science*, 2003, Volume 89, Issue 11, p 2977–2981
141. J. Varhoshaz, S. Karimzadeh, Development of cross-linked chitosan films for oral musocal delivery of lidocaine, *Research in Pharmaceutics Science*, 2007, 2, p 43-52
142. J. V. Walker, Nonwoven-The choice for the Medical Industry into the next millennium, *Medical Textile, Proceedings of the International Conference*, 16-18 August, 1999, Bolton, UK
143. Application of nonwovens in medical field Nonwovens & Technical Textiles Features, The ITJ.mht http://www.textileworld.com/Articles/2009/July/NWTT/Nonwovens_for_medical_applications.html
144. S. J. Russel, Man N., Anisotropic Fluid Transmission in Nonwoven Wound Dressing, *Medical Textile, Proceedings of the International Conference*, 16-18 August, 1999, Bolton, UK
145. S. F. Hayes, W. C. White, How Antimicrobial Treatment Can Improve Nonwovens, *ÆGIS Environments of Midland, Michigan*, 1-12 <http://www.aegisasia.com/pdfnew/Case-Study-Fungal-affected-Hospital-after-6-months.pdf>
146. http://www.technicaltextiles.net/secure/assets/p20060824.324685_44ed55cdfca7.pdf , Broad perspective offered on future of performance nonwovens
147. http://www.textileworld.com/Articles/2009/July/NWTT/Nonwovens_for_medical_applications.html
148. M. Mitkovic, D. Mladenovic, Z. Qolubovic, M. Stanojkovic, S. Milenkovic, L. Micić, S. Karalejić, V. Jovanović, T. Ciric, P. Stojiljković, K. Kutlešić, L. Kostic, M. Mandic, D. Anđelović, G. Soldatović, S. Arandelović, S. Ristić, I. Milic, R. Jevtic, K. Velićkovic, M. Mitkovic, B. Branković, Novi koncept totalne

- endoproteze kuka i rezultati biomehaničkog ispitivanja i kliničke primene, Acta Fac. Med. Naiss. 2002; 19 (3-4), p 222-229
149. M. Dauner, Nonwoven technologies for medical implants, Institut für Textil- und Verfahrenstechnik Denkendorf, Germany
<http://www.tessileesalute.it/flex/files/af163d1c6a85b2258916.pdf>
 150. http://www.borealisgroup.com/pdf/literature/borealis/brochure/IN0045_GB_FF_2004_09_B.pdf
 151. I. Krucińska, A. Komisarczyk, M. Chrzanowski, D. Paluch, Producing Wound Dressing Materials from Chitin Derivatives by Forming Nonwovens Directly from Polymer Solution, FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe, Vol. 15, 2007, p 64 – 65
 152. M. H. Struszczyk, M. Ratajska, K. Brzoza-Malczewska, Films and Non-wovens Coated by Chitosan for Special Applications: Biological Decomposition Aspect, Fibers & Textiles in Eastern Europe, 2007, Vol. 15, p 105-109
 153. A. Brochocka, K. Majchrzycka, Technology for the Production of Bioactive Melt-Blown Filtration Materials Applied to Respiratory Protective Devices, FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe, 2009, Vol. 17, p 92-98
 154. M. Akalin, I. Usta, D. Kocak, M. Ozen, Investigation of the filtration properties of medical masks, in Medical and healthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran, Woodhead publishing Ltd, Cambridge, CRC, Press LLC, 2010., pp 93-99
 155. D. H. Müller, A. Krobjilowski, Meltblown Fabrics From Biodegradable Polymers, http://www.inda.org/subscrip/inj01_1/winter01.pdf
 156. Grupa autora, Jugoslovenska farmakopeja I-III, izdavač Savremena administracija, Beograd 2000, peto izdanje, p 126-128
 157. A. Jena, K. Gupta, "Liquid Extrusion techniques for pore structure evaluation of nonwovens"
http://www.pmiapp.com/publications/docs/Liquid_Extrusion_2003.pdf
 158. H. Epps, K. K. Leonas, Pore Size and Air Permeability Of Four Nonwoven Fabrics, Int. Nonwovens J. vol. 9(2), 2002, pp. 55-62
 159. S. Lukić, A. Milutinović-Nikolić, Lj. Simović, Porozna struktura netkanih tekstilnih materijala za biomedicinsku namenu, ETRAN, Budva, 2005
 160. Lj. M. Simović, P. D. Škundrić, M. M. Kostić, G. M. Tasić, Z. Ž. Kojić, B. D. Milaković, Efficiency and biocompatibility of antimicrobial textile material of broad spectrum activity, Journal of Applied Polymer Science, 2011, Vol. 120, p 1459–1467
 161. P. Skundric, A. Medovic, Lj. Simovic, S. Dimitrijevic, M. Kostic, 'Development And Characterization Of Antibacterial Bioactive Fibers As Transdermal Therapeutic Systems', 5th World Textile Conference AUTEX 2005, Portorož, Slovenia, June 27-29, Book 1, (2005), p 232
 162. P. Skundric, A. Medovic, Lj. Simovic, S. Dimitrijevic, M. Kostic, M. Janicijevic, B. Milakovic, Biomedical Antimicrobial Textile Materials of Broad Spectrum Activity, V International Conference MEDTEX 2005, p 24-27

163. Lj. Simović, P. Škundrić, A. Medović, M. Kostić, S. Dimitrijević, M. Janićijević, B. Milaković, P. Đorđević Prolongated action of biomedical antimicrobial fibers, 1st South East European Congress of Chemical Engineering, SEECChE 1, Belgrade, Serbia and Montenegro, September 25-28, Book of Abstract, p 200, (2005)
164. P. Skundric, Lj. Simovic, M. Kostic, A. Medovic, K. Milosevic and S. Dimitrijevic, Antimicrobial Bioactive Band-Aids with Prolonged and Controlled Action, in Medical and healthcare textiles, Editori: S.C. Anand, J.F. Kennedy, M. Miraftab, S. Rajendran Woodhead publishing Ltd, Cambrige, CRC, Press LLC, 2010., pp 31-37
165. Lj. Simović, P. Škundrić, A. Medović, M. Kostić, S. Dimitrijević, S. Lukić, A. Milutinović Nikolić, Z. Vuković, Biomedical nonwoven textile material of programmed action, The seventh Yugoslav Materials Research Society Conference, YUCOMAT 2005, Herceg Novi, September, 12-16, 2005., p.168
166. Lj. Simovic, P. Skundric, I. Pajic-Lijakovic, Katarina Ristic, Adela Medovic, Mathematical Model of Gentamicin Sulfate Release from a Bioactive Textile Material as a Transdermal System Under *In Vitro* Conditions, Journal of Applied Polymer Science, Vol. 117, 2010, 1424–1430
167. Lj. Simovic, P. Skundric, A. Medovic Baralic, I. Pajic-Lijakovic, A. Milutinovic Nikolic, Characterization and behavior of anesthetic bioactive textile complex in vitro condition, Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2011, DOI: 10.1002/jbm.a.33234
168. S. Šiler-Marinkovic, S. Dimitrijevic, Lj. Mojovic, M. Rakin, P. Skundric, Lj. Simovic, (2005), Antimicrobial activity of autochthones essential oils impregnated in biomedical textile, V International Conference MEDTEXT, Poland, Proceedings, p 122-126
169. T. Mihailovic, K. Asanovic, Lj. Simovic, P. Skundric, Influence of an antimicrobial treatment on the strength properties of polyamide/elastane weft-knitted fabric, Journal of Applied Polymer Science, 2007, 103, 6 , p 4012-4019
170. K. Asanovic, T. Mihailovic, P. Skundric, Lj. Simovic, Some Properties of Antimicrobial Coated Knitted Textile Material Evaluation, Textile research journal, 2010, 80, (16), p 1665-1674
171. A. Medović, P. Škundrić, M. Kostić, Lj. Simović, P. Đorđević, M. Janićijević, B. Milaković, M. Stupar, Prolonged Anaesthetical Effect of Biomedical fiber, 1st South East European Congress of Chemical Engineering, SEECChE 1, Belgrade, Serbia and Montenegro, September 25-28, Book of Abstract, 2005, p 199
172. Y. N. Dai, P. Li, J. P. Zhang, A. Q. Wang, Q. Wei, Swelling Characteristics and Drug Delivery Properties of Nifedipine-Loaded pH Sensitive Alginate-Chitosan Hidrogel Beads, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, March (2008), p 493-500
173. D. Hariharan, N. A. Peppas, R. Bettini, P. Colombo, Mathematical Analysis of Drug Delivery from swellable systems with partial physical restriction or impermeable coatings, [International Journal of Pharmaceutics](#), 1994, 112, 1, p 47-54

174. B. Amsden, Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models, *Macromolecules*, 1998, Vol 31, p 8382–8395.
175. C. C. Lin, A. T. Metters, Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2006, Vol 58, p 1379–1408.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Изјављујем да је докторска дисертација под насловом

**Tekstilni materijali za medicinsku namenu
sa kombinovanim biološkim dejstvom**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис

У Београду, 12.11.2015

Јованка Срећковић

Прилог 2.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Tekstilni materijali za medicinsku namenu sa kombinovanim biološkim dejstvom

која је моје ауторско дело.

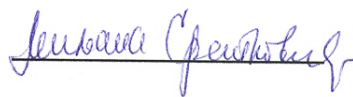
Сагласан/на сам да електронска верзија моје дисертације буде доступна у отвореном приступу.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци дат је на следећој страници.)

Потпис



У Београду, 12.11.2019