

© Коллектив авторов, 2006

Т. Н. Юданова<sup>1</sup>, И. В. Решетов<sup>2</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ: ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА (ОБЗОР)

<sup>1</sup> Московский государственный текстильный университет,

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена

В статье рассмотрены основные направления исследований в области создания раневых повязок. Характерной тенденцией современных работ является использование биосовместимых природных и синтетических полимеров и их композиций в качестве основы покрытий на рану. Это позволяет преодолевать недостатки, присущие традиционным текстильным перевязочным средствам, существенно изменять дизайн, придавать комплекс заранее заданных свойств, в том числе антимикробных, и благодаря этому — расширять их функции. Очевидные преимущества современных перевязочных средств с биологической активностью состоят в повышении атравматичности, лечебном воздействии на рану и сокращении сроков лечения.

В настоящее время производство перевязочных средств нового поколения, особенно за рубежом, превратилось в интенсивно развивающуюся отрасль химии полимеров медицинского назначения. Современные перевязочные средства по своему дизайну и свойствам существенно отличаются от традиционных. Под термином “раневое покрытие” подразумеваются не только привычные текстильные материалы (марля, сетка, трикотаж, нетканое полотно), но и пленки, пленкообразующие композиции, губки, гидроколлоиды, гели, порошки, пасты, комбинации различных материалов [1, 2].

Статья о раневых покрытиях “Колетекс”, опубликованная в “Химико-фармацевтическом журнале” [3], свидетельствует о прорыве и в вышеназванном сегменте отечественного производства. Однако повязка “Колетекс”, выполненная на традиционной текстильной основе, имеет существенные недостатки. Используемый в ее составе трикотажный материал высокой плотности не может обеспечить требуемой моделируемости на раневой поверхности и к тому же сохраняет неудобства, присущие традиционным ватно-марлевым повязкам (о них будет сказано ниже), что сужает область ее применения. Хотя, бесспорно, наличие гелевого слоя в некоторой степени снижает травматичность материала, а введение лекарственных веществ в его состав обеспечивает лечебное действие.

В то же время многочисленные публикации позволяют говорить о многообразии исследовательских направлений в этой области, а также о существовании актуальных и перспективных разработок.

Предлагаемая статья объясняет причины столь революционных изменений конструктивных и функциональных характеристик раневых покрытий и рассматривает некоторые аспекты их получения и

свойств, насколько это возможно сделать на основании опубликованных данных.

Отправной точкой исследований явилось изменение взглядов на оптимальные условия заживления ран, согласно которым влажная среда благоприятствует протеканию репарационных процессов [4, сс. 47 – 49]. Из этого следует, что раневое покрытие должно не только дренировать раневую поверхность, но и поддерживать оптимальный микроклимат, в частности паро- и воздухопроницаемость. Возросли и прочие требования к повязке, обусловленные развитием и усложнением медицинских технологий, необходимостью повышения эффективности оказания первой врачебной помощи, послеоперационного лечения, а также значимости эстетического результата. Для достижения поставленных целей повязка должна хорошо моделироваться на ране, быть атравматичной, обеспечивать возможность бесконтактного визуального контроля за раной, не оказывать токсического и местнораздражающего действия, быть устойчивой к стерилизации, комфортной в ношении, простой в обращении, длительно эксплуатироваться на ране. Кроме того, от перевязочного средства ожидается и лечебное действие, поэтому многие из них являются носителями биологически активных веществ, десорбируемых в рану в необходимой дозировке. Перечисленные свойства — признаки “идеальной повязки” [1, 4], которые можно рассматривать в качестве ориентира научно-исследовательских работ в этой области.

Главная роль в осуществлении перечисленных функций перевязочного средства принадлежит полимерной матрице. Многообразие созданных к настоящему времени раневых покрытий объясняется широким спектром используемых полимеров, поскольку именно комплекс их физико-химических характеристик опре-

деляет свойства и функции повязки. Несмотря на то, что количество раневых покрытий довольно велико, повязки, подходящей для всех типов ран, до сих пор не существует [5, 6]. Очевидно, это является закономерным, поскольку при консервативном лечении требуется принимать во внимание фазу и вариабельность течения раневого процесса [7]. Разнообразие перевязочных средств нового поколения привело к необходимости их систематизации. Классификация существующих раневых покрытий осуществляется по различным характеристическим признакам [8]. Наиболее многочисленной является группа лечебных повязок, содержащих биологически активные вещества и относящихся к классу повязок с повышенной степенью риска.

### 1. Раневые покрытия с антимикробным действием

Одна из главных функций раневых повязок — защита раны от проникновения патогенной микрофлоры из окружающей среды. Традиционная ватно-марлевая повязка обеспечивает лишь надежную механическую защиту, но, поглощая раневое отделяемое, она становится благоприятной средой для развития патогенной микрофлоры. Очевидно, что для профилактики гнойно-воспалительных осложнений целесообразно использование повязок с антимикробным действием [1, 2].

Основные принципы синтеза биологически активных полимеров и требования к полимерным носителям сформулированы в работе [9]. Однако область применения полимера, содержащего биологически активное вещество, обуславливает ряд особенностей, которые всегда следует принимать во внимание. Раневые покрытия — это одноразовые средства наружного применения, поэтому такие свойства как растворимость или биодegradуемость полимера-носителя теряют свою актуальность при одновременном сохранении функции выделения лекарственного вещества в количестве, достаточном для терапевтического действия, что может быть достигнуто за счет ионных и лабильных ковалентных связей, разрушаемых *in vivo*. По механизму действия раневые покрытия близки к трансдермальным терапевтическим системам [11].

Для первых работ в области создания раневых покрытий характерно предварительное химическое модифицирование полимера для введения в его молекулу определенных функциональных групп, к которым затем присоединяли лекарственное вещество. Объектами многих исследований являлись материалы на основе природного полисахарида — целлюлозы и ее производных. Одна из причин этого — экономическая сторона вопроса. Дело в том, что высокая стоимость раневых повязок может явиться существенным препятствием на пути их широкого использования, которым можно пренебречь лишь в том случае, если эффективность материала позволяет значительно сократить сроки лечения. Преимуществом целлюлозных волокнистых материалов является наличие сырьевой базы и технологических процессов получения материалов различной формы: тканей (марли), нетканых и трикотажных полотен, ваты и т.п. Химическое моди-

фицирование готовых физических форм целлюлозных волокнистых материалов и последующее их использование в качестве носителей лекарственных веществ является наиболее технологичным, т.к. позволяет проводить процесс на существующем оборудовании. Именно в связи с дешевизной, повязки на основе целлюлозных волокон не утратили своего значения до сих пор. Однако известно, что марля обладает высокой адгезией к ране, при лечении гнойных ран приводит к окклюзии, скоплению под повязкой раневого отделяемого, развитию патогенной микрофлоры. В то же время нельзя отрицать высокие гигиенические, сорбционные и физико-механические свойства повязок на основе целлюлозных волокон, что дает им право на существование наряду с новыми перевязочными средствами. Поэтому многие исследования посвящены модификации традиционных перевязочных средств на основе целлюлозной марли с целью устранения имеющихся недостатков и придания новых свойств.

В ряде случаев целлюлоза после химической модификации приобретает собственную физиологическую активность, что позволяет ее использовать в качестве лечебной формы без присоединения лекарственных веществ. Интересным является применение вискозного волокна, частично гидролизованного с помощью целлюлаз [11]. Сорбция таким материалом стафилококка увеличивается на 90 % по сравнению с исходным волокном, что способствует снижению контаминации раны. Другое производное целлюлозы — карбоксиметилцеллюлоза, содержащая функциональные группы кислотного типа, способна связывать в раневой среде пептиды, в частности эластазу, и таким образом подавлять ее активность [12]. Хорошо известно применение монокарбоксилцеллюлозы в качестве кровоостанавливающей марли [13].

В то же время названные производные целлюлозы являются потенциальными матрицами для физической или химической иммобилизации биологически активных веществ. Путем многократной пропитки материала растворимым соединением монокарбоксилцеллюлозы с линкомицином получена так называемая пленка с линкомицином, которая разрешена к применению и предназначена для профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов различной локализации и происхождения, особенно при наличии диффузной кровоточивости тканей [14].

Карбоксиметилированному целлюлозному трикотажному полотну антимикробные свойства придавали путем импрегнирования раствором фурагина или хлоргексидина биглюконата и дополнительной обработки спиртовым раствором ментола [15]. Окисленную медицинскую марлю — диальдегидцеллюлозу использовали для ковалентного связывания лизоцима [16].

В промышленных условиях антимикробный целлюлозный волокнистый материал, содержащий четвертичное аммониевое основание — катамин-АБ, получен по непрерывной технологии, включающей предварительное активирование целлюлозной ткани или

марли дихлоризоциануратом натрия или пероксидом водорода. Такая марля проявляет выраженное антимикробное действие, ускоряет процесс эпителизации и не оказывает токсического действия на организм [17, сс. 113 – 114].

К целлюлозной матрице, модифицированной прививкой полиакриловой кислоты, авторы [18] присоединяли полимерное антимикробное вещество катионного типа — полигексаметиленгуанидина гидрохлорид. При этом был установлен важный факт: марля с содержанием 4,3 % активного вещества сохраняет антимикробный эффект при меньшей (в 2 раза) концентрации антимикробного вещества, чем материалы, полученные простой пропиткой [19, с. 218]. Это позволяет снизить расход лечебного препарата и токсичность материала. В работе [20] полигексаметиленгуанидин фосфат фиксируется путем комплексообразования с гиалуроновой кислотой, которой импрегнирована медицинская марля, предварительно активированная обработкой раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты.

В создании различных форм биологически активных повязок широко используется синтетический полимер — поливиниловый спирт, который обладает высокой биосовместимостью и гидрофильностью. Для присоединения лекарственного вещества (антибиотика, антисептика, анестетика) к поливинилспиртовым волокнам сначала проводили их этерификацию малеиновой кислотой и прививку акриловой кислоты [21]. Из полученных волокон изготавливали нетканые и вязаные тампоны и перевязочные ленты. Исследования кинетических свойств *in vitro* показали, что на 10 суток в материалах остается до 50 % лекарственных препаратов, в то время как из образцов, содержащих аналогичное количество препаратов, не связанных химической связью с матрицей, полная десорбция происходит за 1 – 3 суток [17, с. 112 – 113]. Однако эти результаты ставят под сомнение необходимость химической модификации поливинилспиртовых волокон, т.к. с практической точки зрения выделение лекарственного вещества из материала за 1 – 3 суток является вполне удовлетворительной характеристикой.

Длительность процесса получения многих перевязочных средств с антимикробным действием, складывающаяся из времени, необходимого для химического модифицирования полимерной матрицы и присоединения лекарственного вещества, делает их нетехнологичными [16, 18, 20, 21]. Поэтому большой интерес представляет включение биологически активных веществ в растворимые полимерные композиции и последующее формирование раневого покрытия заданной физической формы. Регулирование характера взаимодействий между компонентами таких систем путем подбора полимеров с различными функциональными группами позволяет влиять на кинетику десорбции биологически активных веществ и физико-механические свойства раневых покрытий.

Особенности химического строения и надмолекулярной структуры биополимеров (полисахаридов, бел-

ков) предоставляют широкие возможности для новых конструктивных решений при создании раневых покрытий. Многие из этих полимеров обладают хорошей биосовместимостью и собственной физиологической активностью. К их числу относится альгинат, оказывающий стимулирующее действие на процессы регенерации [19, 22]. Альгинат образует высоковязкие гели, степень их структурирования можно регулировать введением катионов, например кальция. Этот принцип положен в основу создания множества раневых покрытий в виде губок и волокон [22 – 25]. Для повышения эластичности альгинатного покрытия в его состав вводят полиэтиленоксид [25]. Для придания матрице антимикробных свойств может быть включено антимикробное вещество: фурацилин (“Альгипор”) [26, с. 328], солафур, йодопирон, капапол, диоксидин или этоний [27]. Пролонгирование лечебного действия альгинатных материалов достигается разными путями. Так, кинетика выделения фурацилина из губки “Альгипор” лимитируется низкой растворимостью лекарственного вещества в воде, а биологическое действие волокон [27] — скоростью их рассасывания, которая регулируется степенью сшивки альгината катионами кальция или меди. Полученные из волокна нетканые альгинатные салфетки рекомендованы к применению в хирургии в качестве гемостатического материала [27].

Из числа натуральных полимеров в качестве основы или компонента раневых покрытий довольно часто используется коллаген. Основным препятствием к широкому использованию нативного коллагена является почти полная нерастворимость в обычных для белка растворителях [28]. В большинстве случаев раневые покрытия на основе коллагена получают в форме губок путем лиофильной сушки композиций разного состава [29, 30]. Растворимость и плотность губок определяется технологией их получения. В работе [31] коллагеновые губки, содержащие антисептики, антибиотики и др., дополнительно структурируют в парах формальдегида.

Дизайн коллагенового покрытия может быть различным. Так, авторы [29] второй слой губки выполняют в виде мембраны (также из коллагена), а активный антибактериальный слой, содержащий гентамицин, амикацин или другой антибиотик с ограниченной растворимостью, помещают между губкой и мембраной. В условиях *in vitro* антибиотик выделяется из покрытия в течение 3 дней. В “искусственной коже” [32] антибиотик введен не в прилегающую к ране коллагеновую губку, а в наружный силиконовый слой путем включения в его структуру микросфер поли-L-лактоида, содержащих лекарственное вещество.

В составе коллагеновых покрытий используют полимеры иной химической природы, например хитозан [33 – 35]. В структуре коллагеновой губки [35] диспергирован порошкообразный сорбент из природных или синтетических полимеров (декстран, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан, частично сшитый поливиниловый спирт), или из неорганических соединений. Губка

может содержать антимикробное (например фурагин) [33, 35] и/или анестезирующее вещество [35]. Такое покрытие обеспечивает дренаж отделяемого и сохраняет форму, однако авторы отмечают, что лизис прилегающего к ране слоя и прилипание создают сложности при перевязке.

Для придания коллагеновому покрытию, содержащему антимикробное вещество, устойчивости в раневой среде его обрабатывают сшивающим реагентом: генипином (природного происхождения) [36], глутаровым альдегидом или глиоксалем и дополнительно вводят альгинат натрия [37].

В качестве основы или составных компонентов раневых покрытий используются и другие биополимеры: гиалуронат [38], его смесь с желатином [39] или смесь желатина с коллагеном [40–42], хитозаном [43], альгинатом [44], которую сшивают для повышения устойчивости к действию коллагеназы *in vivo* [39, 40, 45]. Покрытия могут содержать гентамицина сульфат, сульфадиазин серебра или другое биологически активное вещество, например фактор роста [41, 42].

Как уже отмечалось, в дизайне раневых покрытий активно используется принцип многослойности. При этом комбинируются полимерные материалы различной химической природы и физической формы, так как это позволяет в полной мере использовать их свойства. Обычно прилегающий к ране слой является атравматичным, он обеспечивает максимальный отток отделяемого и удержание его в слое сорбента. Простейшим вариантом таких средств являются повязки, представляющие собой комплект материалов, где первый слой — полиэфирная сетка или медицинская марля, а сорбционный — нетканое полотно [4, сс. 96–97]. Как правило, один из слоев повязки содержит антимикробное вещество, количество и скорость десорбции которого регулируют, варьируя строение лекарственного вещества, тип волокнистого материала и химической связи между активным компонентом и материалом. Для повышения атравматичности на сетчатую основу наносят восковое покрытие и мазь с лекарственным веществом (повязки “Воскопран”) [8, сс. 91–93].

В другом типе многослойных повязок слои нельзя отделить, т.к. один из них (марля, трикотажный материал и т.п.) является носителем другого — полимерного слоя, частично проникающего в первый. Полимерный слой в раневой среде преобразуется в гель. Этот принцип используется при создании биологически активных повязок с коллагеновым, полисахаридным (альгинат, карбоксиметилцеллюлоза) или другим покрытием (“Колетекс”, “Активтекс”) [4, 8]. Разрешенные к применению лечебные повязки содержат фурагин или хлоргексидина биглюконат, диметилсульфоксид, метронидазол, мексидол и др. [4, 8].

Для других повязок на текстильной основе с полимерным покрытием характерно отсутствие ярко выраженной двухслойности, поскольку в результате импрегнирования исходной марли раствором коллагена с

гентамицина сульфатом [46] или модифицированного крахмала с лизоцимом [47] компоненты проникают вглубь волокна. Обработка матрицы полимерной композицией придает ей повышенную смачиваемость и обеспечивает пролонгированное лечебное действие в течение 2–3 суток.

По характеру структуры материалы [46, 47] можно отнести к композиционным. Следует отметить, что в последнее время среди новых раневых повязок композиционные материалы преобладают. В виде гелей, пленок, пластин, порошков их получают из смеси полимеров иногда с различной термодинамической совместимостью. Преимущество таких материалов состоит в возможности изменения состава и структуры в широком диапазоне, что позволяет регулировать свойства полимерной матрицы и уровень биологической активности. К такому типу повязок относятся гидрогелевые в виде пластин плотного геля с защитным слоем или аморфного геля, который наносится на рану, а сверху накрывается салфеткой [48, 49]. Невысыхающие гидрогелевые покрытия имеют ряд преимуществ над марлевыми повязками: заживление происходит быстрее, легче проводятся перевязки, т.к. гидрогель удаляется без повреждения регенерируемой поверхности [50]. Однако отмечается, что в том случае, когда гидрогелевые повязки не содержат антимикробного вещества, создаются благоприятные условия для инфицирования раны [32, 50]. Поэтому перспективными являются гидрогелевые повязки, содержащие антимикробные вещества.

Для получения гидрогелей используют синтетические и природные полимеры. Гелеобразная лекарственная форма с хлоргексидином для лечения повреждений кожных покровов, описанная в работе [51], выполнена из сшитого сополимера неопределенной кислоты (акриловой, метакриловой, кротоновой, 2-акриламида-2-метилпропансульфокислоты) и винилпирролидона. Композиция обладает повышенной поглощающей способностью и атравматичностью.

Ряд лекарственных форм с антисептиком или антибиотиком, разрешенных к применению (“Апполо”), созданы на основе гидрогеля, который содержит сшитый сополимер N,N-метиленабисакриламида, акриламида и/или акрилата натрия, а также поливинилпирролидон и пластификаторы — глицерин и пропандиол [2, 52]. В качестве носителя для геля используется сетка, медицинская марля или иные натуральные или синтетические материалы. Гидрогелевую композицию для заживления ран [53], выполненную из смеси блоксополимера полистирол-полиэтиленбутилен и вазелина, при использовании также предлагается наносить на марлю. В составе может находиться биологически активный компонент из ряда противовоспалительных, болеутоляющих средств, антибиотиков, противогрибковых, антибактериальных, антисептиков, анестезирующих, факторов роста.

В основе действия биоактивного поливинилспиртового гелевого покрытия [54] использован принцип активирования полимера, содержащего химически свя-

занный антибиотик, только в случае инфицирования раны. Гентамицин связан с поливиниловым спиртом пептидной связью, содержащей  $\alpha$ -(D)-Phe-Pro-Arg-фрагмент. Протеиназы экссудующих ран гидролизуют связь между антибиотиком и поливиниловым спиртом только в присутствии *Staphylococcus aureus* или *Pseudomonas aeruginosa*, и гентамицин выделяется в раневую среду.

Поскольку гидрогели представляют собой структурированные полимерные композиции, то при десорбции из полимерного носителя лекарственных веществ могут возникать диффузионные ограничения. В работе [55] изучена кинетика выделения веществ различной химической природы (гидрофильных, гидрофобных, белков) из гидрогеля, полученного на основе композиции человеческого сывороточного альбумина и полиэтиленгликоля. Установлено, что время полувыведения из такого носителя теофиллина составляет 0,8 ч, а лизоцима 4,2 ч. Десорбцию активного вещества из матрицы, содержащей более 96 % воды, можно регулировать, изменяя ее пористость и толщину.

Разработаны средства для лечения ран в виде полимерных композиций на основе смеси полисахаридов. В их состав входят водорастворимое производное целлюлозы (метилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или их смесь), альгиновая кислота и по меньшей мере еще один полисахарид из группы: каррагинан, пектин, фукоидин, зостерин, гуммиарабик, ксантангам, трагакант [56, 57]. Композиция образует на ране эластичное, паропроницаемое покрытие, не требующее дополнительной фиксации. В качестве антимикробного вещества используются антисептики (мирамистин, хлоргексидин), антибиотики (линкомицин, гентамицин) и др. вещества. В состав повязки может быть включен латекс каучука [58].

К числу дренирующих сорбентов, используемых на стадии дегидратации раны и преобразующихся при этом в гель, относятся средства, изготовленные из сополимеров винилацетата и винилглутарата в виде порошка с размером частиц 10 – 1500 мкм (сорбенты “Диовин”, “Анилодиовин”) с добавками антимикробного (диоксидина) или другого лекарственного вещества (анилокаина) [59, 2].

Использование биodeградируемых полимеров — одно из направлений при создании раневых покрытий [60 – 62]. Хотя целесообразность применения таких материалов для наружного использования можно считать спорной или довольно ограниченной, поскольку в этом случае наряду с продуктами метаболизма в ране скапливаются и продукты дегградации полимера. В повязке [61] прилегающий к ране слой выполнен в виде микроволокон из смеси полилактида и поливинилпирролидона, а защитный пленочный слой — из сополимеров полилактида и капролактона или гликолида при содержании последних до 50 %. В микроволокнистый слой могут быть включены антимикробные препараты (например хлоргексидин) и др. лекарственные вещества.

Средство для очищения ран в виде биodeградируемого волокна из синтетических или биополимеров

(полилактиды, полигликолиды, поливинилпирролидон, поливинилкапролактан, коллаген, альгинат, хитозан и др.) и порошкообразного сорбента на основе сшитых полисахаридов, полиакрилатов, эфиров целлюлозы, производных поливинилового спирта, содержащее дополнительно лекарственные вещества (антимикробные и др.), может формироваться непосредственно на раневой поверхности [62].

Наряду с гидрофильными разрабатываются и гидрофобные покрытия, в частности полиуретановые [63, 66] или полисилоксановые [17, сс 128 – 129]. К сожалению, в работе [17, сс. 128 – 129] не приводятся кинетические характеристики десорбции лекарственных веществ, что представляет большой интерес в связи с гидрофобностью полимерной матрицы. В ряде работ показано, что гидрофобные материалы по многим характеристикам уступают материалам из гидрофильных полимеров. Так, при сравнительном исследовании коллагеновых и полиуретановых пленок отмечено отсутствие дискомфорта и более быстрое заживление ран (на 5 суток) при применении коллагеновых покрытий [66, 67]. Поэтому полиуретан комбинируют с гидрофильными полимерами [64, 67 – 69], например создают коллагеновый [64] или фибриновый слой [69]. В двухслойном материале [69] слой из нетканого материала (смесь вискозного и полиэфирного волокон) с высокой адсорбирующей способностью до 20 г/г ламинируют раствором полиуретана в изопропиловом спирте, в котором диспергирован антибиотик N-(1,3-диазин-2-ил)сульфанидамид соль серебра (серебро сульфур диазин).

Поскольку скорость диффузии лекарственных веществ из полярных гидрофильных сред значительно выше, чем из липофильных неполярных [70], в силиконовую мембрану включают гидрогелевые частицы N-изопропилакриламида [71], которые служат каналами для диффузии лекарственного вещества. Сорбционная способность полученного материала составляет 1 г/г.

В отдельную группу можно выделить раневые покрытия на основе производных хитина, в частности хитозана. Уникальность хитозана как носителя лекарственных веществ заключается в его химической природе — катионный биodeградируемый полимер с собственной физиологической активностью [72 – 74]. Физическая форма перевязочных средств из хитозана самая различная: волокнистая [75, 76], в виде пленок [77, 78], губчатой асимметричной мембраны [79], геля [80]. Большинство покрытий не содержит лекарственных веществ [75 – 77, 79, 80].

Для улучшения физико-механических свойств хитозановых покрытий в их состав вводят полимеры иной химической природы. Хитозановая пленка с антимикробным действием, описанная в работе [78], может содержать до 20 % другого гидрофильного полимера (например поливинилового спирта, желатина, коллагена, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, полиакриловой кислоты, полиметакриловой кислоты), который повышает прочность пленки и ее адге-

зию. Сшивка полимера, например эпихлоргидрином, позволяет регулировать адсорбирующую способность от 500 до 1500 %.

Получены раневые покрытия на основе комплекса хитозана и альгината как в виде пленки [77], так и в виде губки, импрегнированной сульфадиазином серебра [81]. Равновесная сорбция губки и выделение лекарственного вещества контролируются условиями образования полиэлектролитного комплекса хитозан/альгиновая кислота.

Путем комбинации хитозановых материалов различной физической формы получены двухслойные покрытия [82, 83]. Неприлипающее раневое покрытие [82] состоит из двух слоев, верхний слой — карбоксиметилхитиновый гидрогель, нижний слой — биоматериал, импрегнированный антимикробным веществом. Гидрогелевый слой действует как механический и микробный барьер и сорбирует раневой экссудат (4 г/г). Нижний слой, выполненный из пены ацетата хитозана, импрегнирован хлоргексидина глюконатом. Состав оптимизирован таким образом, что в условиях *in vivo* антимикробное вещество выделяется в раневую среду в течение 24 ч.

Из хитозанового покрытия [83] с плотным верхним слоем и губчатым нижним, содержащим сульфадиазин серебра, в первый день лекарственное вещество выделяется ударной дозой, а затем — с намного меньшей скоростью. В эксперименте *in vivo* покрытие эффективно подавляет рост патогенной микрофлоры в течение недели.

Особый интерес представляют раневые покрытия пленочного типа, в частности из поливинилового спирта, достоинством которых является пластичность, обеспечивающая хорошее моделирование повязки на раневой поверхности. В том случае, если пленки прозрачны, предоставляется возможность осуществлять визуальный контроль за состоянием раны. На кинетику десорбции из них антимикробных веществ влияет сродство лекарственного вещества к полимеру-носителю. Из пленок, содержащих йод, катапол или диоксидин [84, 85], в модельных условиях (физраствор, 20 °С) диоксидин выделяется быстрее других антимикробных веществ: к концу суточной экспозиции в пленке остается примерно 20 % антисептика.

Показано, что степень выделения антимикробного вещества из поливинилспиртовых пленок уменьшается с увеличением его молекулярной массы и степени набухания пленки, поэтому для пролонгирования десорбции используют полимерное антимикробное вещество — диметилбензилалкиламмониевую соль сополимера кротоновой кислоты с винилпирролидоном [86, 87]. Введение в состав пленки высоконабухающего полимера — карбоксиметилцеллюлозы [88] также замедляет десорбцию лекарственного вещества (трихопола, йода, леворина), но в то же время снижает ее прочность, которую, однако, можно повысить введением сшивающего реагента — борной кислоты [88].

Сшивающие реагенты в составе полимерных матриц используются для достижения различных целей.

Добавки тетрабората натрия в поливинилспиртовой пленке, содержащей хлоргексидина биглюконат и лизоцим, обеспечивают оптимальные характеристики степени поглощения (до 2 г/г), прочности во влажной среде и десорбции лекарственных веществ [89]. Такое пленочное покрытие обладает ограниченной паропроницаемостью, а экссудат отводится через перфорационные отверстия, благодаря чему поддерживается оптимальная влажность.

В повязке для лечения ран, ожогов и пролежней на основе поливинилового спирта и сополимера  $\alpha$ -цианакрилата и полиакриловой кислоты [90], содержащей диоксидин (3 – 30 %), структурирование полимерной матрицы проводится с целью повышения адсорбирующей способности. В качестве регуляторов степени набухания используют биологически активные вещества — фурагин, нитрат серебра или тримекаин в количестве 2 – 30 %. Следует отметить очень высокое суммарное содержание лекарственных веществ в составе повязки, что может быть обусловлено как низкой растворимостью диоксида и прочной фиксацией других антимикробных веществ, так и повышенным водопоглощением (6,2 тыс. — 20 тыс. %). Повязка выполняется из нескольких слоев пленок, скрепленных друг с другом перфорацией.

На основе коллагеновой пленки “Биокол” разработаны многослойные материалы, применяемые для лечения ожогов, трофических язв и т.п. Полимерная матрица является носителем слоя фибробластов или двух клеточных слоев — кератиноцитов и фибробластов [4, сс. 44].

Весьма оригинальным является использование в качестве прозрачного раневого покрытия полиэтиленовой перфорированной пленки с нанесенной на ее внутреннюю поверхность пудры, содержащей 95 % талька и 5 % смеси 11 антибиотиков и антисептика (цефалолексин, стрептомицин, эритромицин, тетрациклин, вибромицин, синтомицин, неомицин, канамицин, нистатин, дактарин, канестин, ривинол) [91, сс. 64 – 65]. Смесь дополнительно может содержать порошок на основе водорастворимого кератина (белок, получаемый из шерсти) при равном соотношении компонентов в смеси лекарственных препаратов [92]. Пленка не является паропроницаемой, что, безусловно, обеспечивает создание влажной среды и, по словам авторов, способствует безрубцовому заживлению ожоговых ран. Однако отсутствие какого-либо типа фиксации лекарственных веществ на поверхности гидрофобной пленки может привести как к неравномерному их распределению на раневой поверхности, так и удалению из раны вместе с раневым отделяемым.

Одним из обязательных требований к раневым повязкам является их стерильность. Поэтому выбор способа стерилизации и изучение его влияния на стабильность как полимерной матрицы, так и биологически активных веществ, является одним из важных вопросов в общем решении задачи создания новых раневых покрытий. Однако результаты исследований о влиянии

стерилизации на физико-химические и биологические свойства материалов, содержащих антимикробные вещества, приведены в немногих работах. Так, авторами [84, 85] установлено, что радиационная стерилизация (доза 25 кГр) не влияет на антимикробную активность поливинилспиртовых пленок с йодом и катаполлом и снижает на 30 % активность диоксидина, что свидетельствует о его низкой радиорезистентности. Биологическая активность пленки [89] практически полностью сохраняется после радиационной стерилизации и последующего длительного хранения.

Анализ представленной литературы свидетельствует о продолжающемся поиске новых решений в создании “идеальной повязки” для лечения ран. Характерной тенденцией исследований на современном этапе является последовательный отказ от традиционной текстильной основы и расширение сырьевой базы, позволяющей улучшить свойства повязки и расширить ее функции. Очевидные преимущества современных перевязочных средств состоят в повышении атравматичности, снижении расхода лекарственных средств, благодаря высокой эффективности их использования за счет дозированной подачи, и в удобстве при использовании.

## ЛИТЕРАТУРА

- Г. И. Назаренко, И. Ю. Сугурова, С. П. Глянецев, *Рана. Повязка. Больной. Руководство для медсестер*, Медицина, Москва (2002).
- Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран*, В. Д. Федоров (ред.), МЗ РФ, Москва (2000).
- Н. Д. Олтаржевская, Г. Е. Кричевский, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(3), 42 – 50 (2005).
- Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов*, Материалы II междунар. конф., МЗ РФ, Москва (1995).
- Y. M. Qin, *J. of the Textile Institute*, **92**(1), 127 – 138 (2001).
- C. Hansson, *Drugs & Aging*, **11**(4), 271 – 284 (1997).
- Раны и раневая инфекция*, М. И. Кузин, Б. М. Костюченко (ред.), Медицина, Москва (1981).
- Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов*, Материалы IV междунар. конф., МЗ РФ, Москва (2001).
- Н. А. Платэ, А. Е. Васильев, *Физиологически активные полимеры*, Химия, Москва (1986).
- А. Е. Васильев, А. А. Краснюк, С. Равикумар, В. Н. Тохмачи, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(11), 29 – 42 (2001).
- L. Y. Tereschchenko, I. I. Shamolina, *J. of the Textile Institute*, **89**(3), 570 – 578 (1998).
- J. V. Edwards, S. L. Batiste, E. M. Gibbins, S. C. Goheen, *J. of Peptide Research*, **54**(6), 536 – 543 (1999).
- Ф. Н. Капуцкий, Т. Л. Юркштович, *Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы*, Университетское, Минск (1989).
- Лекарственные препараты на основе модифицированных полисахаридов*, Тез. докл. междунар. симп., НИИ ФХП, Минск (1998).
- Б. Л. Холоденко, Пат. RU 98105384 (2000).
- В. Н. Филатов, В. В. Рыльцев, *Биологически активные текстильные материалы*, Информэлектро, Москва (2002).
- Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств и шовных материалов*, Материалы I всесоюз. конф., МЗ СССР, Москва (1989).
- И. Ф. Скокова, А. Д. Вирник, Н. С. Плоткина и др., *Текст. пром-сть*, **8**, 66 – 70 (1977).
- Г. Е. Афиногенов, Е. Ф. Панарин, *Антимикробные полимеры*, Гиппократ, С-Пб. (1993).
- Л. И. Стекольников, Е. Г. Корнилова, Пат. RU 2048817, А 61 L 15 / 20, *Бюл. изобрет.*, № 33 (1995).
- Т. Н. Калинина, Г. А. Хацкевич, В. А. Хохлова, Л. М. Штыгина, *Хим. волокна*, **5**, 10 – 12 (1992).
- J. W. Doyle, N. P. Roth, R. M. Smith, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **32**(4), 561 – 568 (1996).
- Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **48**(4), 522 – 527 (1999).
- A. Thomas, K. G. Harding, K. Moore, *Biomaterials*, **21**(17), 1797 – 1802 (2000).
- Б. Ю. Бронштейн, А. Л. Комиссарова, В. С. Якубович, Пат. RU 2170590 (2001).
- М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, т. 1, 2 (1997).
- В. А. Хохлова, Т. Н. Калинина, Е. Л. Илларионова, Т. И. Чуфаровская, *Тез. докл. междунар. конф. “Химволокна-2000”*, Тверь (2000).
- М. П. Васильев, Л. А. Вольф, *Хим. волокна*, **6**, 39 – 41 (1990).
- J. Grzybowski, W. Kolodziej, E. A. Trafny, J. Struzyna, *J. Biomed. Mater. Res.*, **36**(2), 163 – 166 (1997).
- А. А. Адамян, С. В. Добыш, Г. В. Поликахина и др., Пат. RU 2071788, А 61 L 15 / 32, *Бюл. изобрет.*, № 2 (1997).
- Л. П. Истранов, Р. К. Абоянц, Е. В. Истранова, Пат. RU 2118176, *Бюл. изобрет.*, № 24 (1998).
- K. Matsuda, S. Suzuki, N. Isshiki, et al., *Biomaterials*, **13**(2), 119 – 122 (1992).
- I. A. Chekmareva, *Bul. Exper. Biol. Med.*, **133**(2), 192 – 195 (2002).
- Y. S. Son, Y. H. Youn, S. I. Hong, et al., PCT WO 00 / 16817 (Korea) (2000).
- А. А. Адамян, П. М. Голованова, С. В. Добыш, Пат. RU 2154497, *Бюл. изобрет.*, № 29 (1997).
- C. K. Lin, H. W. Sung, PCT WO 98 / 19718 (US) (1998).
- А. А. Адамян, П. М. Голованова, С. В. Добыш и др., Пат. RU 2104038, *Бюл. изобрет.*, № 4 (1998).
- L. Ruizcardona, Y. D. Sanzgiri, L. M. Benedetti, et al., *Biomaterials*, **17**(16), 1639 – 1643 (1996).
- Y. S. Choi, S. R. Hong, Y. M. Lee, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **48**(5), 631 – 639 (1999).
- K. Tomihata, K. Burczak, K. Shiraki, Y. Irada, *ACS Symposium Series*, **540**, 275 – 286 (1994).
- S. R. Hong, S. J. Lee, J. W. Shim, et al., *Biomaterials*, **22**(20), 2777 – 2783 (2001).
- K. Ulubayram, A. N. Cakar, P. Korkusuz, et al., *Biomaterials*, **22**(11), 1345 – 1356 (2001).
- M. G. Tucci, G. Ricotti, M. Mattiolibelmonte, et al., *J. of Bioactive and Compatible Polymers*, **16**(2), 145 – 157 (2001).
- Y. S. Choi, S. R. Hong, Y. M. Lee, et al., *Biomaterials*, **20**(5), 409 – 417 (1999).
- J. P. Draye, V. Delaey, A. Vandevoorde, et al., *Biomaterials*, **19**(18), 1677 – 1687 (1998).
- Т. М. Икоев, Н. И. Синицына, А. П. Лебедев, Пат. RU 2114639, *Бюл. изобрет.*, № 19 (1998).
- Е. А. Миронов, Д. Ю. Гусев, Р. В. Васильев и др., Пат. RU 17000 (2001).
- An environment for healing: the role of occlusion, T. J. Ryan (ed.), *The Royal Society of Medicine*, London (1985).
- Beyond occlusion: wound care proceedings*, T. J. Ryan. (ed.), The Royal Society of Medicine Services, London (1988).
- Г. Я. Кивман, Ю. В. Ляшенко, Э. З. Рабинович, Л. И. Флейдерман, *Хим.-фарм. журн.*, **28**(9) (1994).
- Ю. М. Самченко, З. Р. Ульберг, С. А. Комарский, Пат. RU 2191034, *Бюл. изобрет.*, № 29 (2002).
- Л. И. Валуев, Г. А. Сыгов, А. А. Адамян и др., Пат. RU 2157243, *Бюл. изобрет.*, № 28 (2000).

53. А. Гийеме, Ф. Жанод, Пат. RU 2093190, *Бюл. изобрет.*, № 29 (1997).
54. Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, et al., *Asaio J.*, **43**(5), 854 – 857 (1997).
55. J. C. Gayet, G. Fortier, *J. Control. Rel.*, **38**(2–3), 177 – 184 (1996).
56. Б. К. Гаврилюк, И. Б. Гаврилюк, Пат. RU 2180856, *Бюл. изобрет.*, № 9 (2002).
57. Б. К. Гаврилюк, И. Б. Гаврилюк, Пат. RU 2194535, *Бюл. изобрет.*, № 35 (2002).
58. Б. К. Гаврилюк, В. Б. Гаврилюк, Пат. RU 2193896, *Бюл. изобрет.*, № 34 (2002).
59. А. А. Адамян, В. А. Кузнецова, М. Э. Розенберг и др., Пат. RU 2115436, *Бюл. изобрет.*, № 20 (1998).
60. H. Kobayashi, S. H. Hyon, Y. Ikada, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**(12), 1481 – 1494 (1991).
61. Б. Г. Беленькая, В. Н. Полепов, А. А. Адамян, В. И. Сахарова и др., Пат. RU 2120306, *Бюл. изобрет.*, № 29 (1998).
62. А. А. Адамян, В. Н. Полепов, Л. Е. Килимчук и др., Пат. RU 2031661, *Бюл. изобрет.*, № 8 (1999).
63. W. L. J. Hinrichs, E. J. C. M. P. Lommen, C. R. H. Wildevuur, J. Feijen, *J. Applied Biomaterials*, 3 – 4, 287 – 303 (1992).
64. M. Pavlova, M. Draganova, *Biomaterials*, **14**(13), 1024 – 1029 (1993).
65. K. Matsuda, S. Suzuki, N. Isshiki, Y. Ikada, *Biomaterials*, **14**(13), 1030 – 1035 (1993).
66. R. E. Horch, G. B. Stark, *Scandinavian J. of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, **32**(4), 407 – 413 (1998).
67. M. Tsunoda, T. Kobayashi, *Nippon Kagaku Kaishi*, **11**, 761 – 766 (1998).
68. C. A. Bense, K. A. Woodhouse, *J. Biomed. Mater. Res.*, **46**(3), 305 – 314 (1999).
69. M. Tsunoda, H. Sato, K. Yamada, H. Noguchi, *Nippon Kagaku Kaishi*, **11**, 767 – 773 (1998).
70. В. С. Маркин, А. А. Иорданский, М. М. Фельдштейн и др., *Хим.-фарм. журн.*, **28**(10), 38 – 45 (1994).
71. Z. B. Hu, C. J. Wang, K. D. Nelson, R. C. Eberhart, *Asaio J.*, **46**(4), 431 – 434 (2000).
72. P. A. Sandford, A. Steinnes, *ACS Symposium Series*, **467**, 430 – 445 (1991).
73. G. Biagini, A. Bertani, R. Muzzarelli, et al., *Biomaterials*, **12**(3), 281 – 286 (1991).
74. W. Paul, C. P. Sharma, *STP Pharma Sciences*, **10**(1), 5 – 22 (2000).
75. B. Nielsen, PCT WO 01 / 24840 A1, (2001).
76. S. Hirano, T. Nakahira, M. Nakagawa, S. K. Kim, *J. Biotechnol.*, **70**(1–3), 373 – 377 (1999).
77. L. H. Wang, E. Khor, A. Wee, L. Y. Lim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **63**(5), 610 – 618 (2002).
78. S. S. Kordestani, PCT WO 01 / 41820 A1 (GB) (2001).
79. F. L. Mi, S. S. Shyu, Y. B. Wu, et al., *Biomaterials*, **22**(2), 165 – 173 (2001).
80. M. Ishihara, K. Ono, M. Sato, et al., *Wound Repair and Regeneration*, **9**(6), 513 – 521 (2001).
81. H. J. Kim, H. C. Lee, J. S. Oh, et al., *J. Biomaterials Science-Polymer Edition*, **10**(5), 543 – 556 (1999).
82. W. K. Loke, S. K. Lau, L. L. Yong, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **53**(1), 8 – 17 (2000).
83. F. L. Mi, Y. B. Wu, S. S. Shyu, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **59**(3), 438 – 449 (2002).
84. В. Я. Богомольный, Е. Л. Бодунова, Г. Е. Афиногенов и др., *Гидрофильные полимеры медицинского назначения*, ОНПО “Пластполимер”, Ленинград, сс. 42 – 49 (1989).
85. В. Я. Богомольный, Т. Т. Даурова, Г. Е. Афиногенов и др., *Тез докл. VI всесоюз. симп. “Синтетические полимеры медицинского назначения”*, Алма-Ата (1983) сс. 111 – 113.
86. В. Я. Богомольный, Г. Е. Афиногенов, М. В. Соловский и др., Пат. SU 1080447, *Бюл. изобрет.*, № 14 (1995).
87. В. Д. Паутов, Е. В. Ануфриева, М. Г. Краковяк и др., Пат. SU 1674552, *Бюл. изобрет.*, № 14 (1996).
88. Г. У. Островидова, Д. Н. Показеев, *Ли Чул-Тэ*, Пат. RU 2184571, *Бюл. изобрет.*, № 19 (2002).
89. И. В. Решетов, Т. Н. Юданова, О. В. Маторин, Д. С. Морозов, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(7), 41 – 43 (2004).
90. А. Я. Акимова, А. Н. Чигирь, В. Д. Солодовник, Пат. RU 2107516, *Бюл. изобрет.*, № 9 (1998).
91. *Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов*, Материалы III между. конф., МЗ РФ, Москва (1998).
92. В. А. Мензул, Пат. RU 2106154, *Бюл. изобрет.*, № 7 (1998).

Поступила 28.03.05

## MODERN WOUND DRESSINGS: MAKING AND PROPERTIES

T. N. Yudanova<sup>1</sup> and I. V. Reshetov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow State Textile University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Herten Cancer Research Institute, Moscow, Russia

The main directions of research aimed at the development of new wound dressings are considered. The modern trend is the use of biocompatible natural and synthetic polymers and their compositions as the bases of wound coatings. The new products are free of the disadvantages of traditional textile materials, have new design, and possess combined properties (including antimicrobial activity), which expands their functions. Important advantages are the atraumatic character, effective curative action, and reduced terms of therapy.