**Содержание**

Введение

1 Раневые покрытия с антимикробным действием

1.1 Раневые повязки на основе целлюлозы и ее производных

1.2 Полимеры на основе альгината

1.3 Полимеры на основе коллагена

1.4 Раневые повязки на основе комбинируемых материалов

1.5 Гидрогелевые раневые покрытия

1.6 Средства для лечения ран в виде полимерных композиций

1.7 Раневые покрытия в виде биодеградируемых полимеров

1.8 Раневые покрытия на основе производных хитина

1.9 Раневые покрытия на основе поливинилового спирта

2 Раневые покрытия с протеолитическими ферментами

3 Раненые покрытия с протеолитическим и антимикробным действием

Заключение

Список используемых источников

**Введение**

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, пленко - композиции, губки, гидроколлоиды, гели, пасты и комбинации различных материалов [1, 2] .

Отправной точкой исследований явилось изменение взглядов на оптимальные условия заживления ран, согласно которым влажная среда благоприятствует протеканию репарационных процессов [4, 47—49]. Из этого следует, что раненое покрытие должно не только дренировать раненую 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 так свидетельствует же 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 местно-раздражающего 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 раненых покрытий объясняется широким спектром используемых полимеров, поскольку именно комплекс их физико-химических характеристик определяет свойства и функции повязки. Несмотря на то, что количество раневых покрытий довольно велико, повязкам, подходящей для всех типов ран, до сих пор не существует. Очевидно, это является закономерным, поскольку при консервативном лечении требуется принимать во внимание фазу и вариабельность течения раненого процесса [5]. Разнообразие перевязочных средств нового поколения привело к необходимости их систематизации. Классификация существующих раневых покрытий осуществляется по различным характеристическим признакам [6]. 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 [7]. 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 растворимости или биодеградируемость 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 .

**1.1 Раневые повязки на основе целлюлозы и ее производных**

Для первых работ в области создания раненых 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 модифицирование 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 раненого 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 ин 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 целлюлоз. 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. Хорошо известно применение монокарбоксилцеллюлозы в качестве кровоостанавливающей марли [9].

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 гиойно-воспалительных процессов различной локализации и происхождения, особенно при наличии диффузной кровоточивости тканей [10].

Карбоксиметилированному целлюлозному трикотажному полотну антимикробные свойства придавали путем импрегнирования раствором фурагина или хлоргексидина биглюконата и дополнительной обработки спиртовым раствора ментола [11]. Окисленную медицинскую марлю — диальдегидцеллюлозу использовали для ковалентного связывания лизоцима [12] .

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 [13, 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 [15, с. 218]. Это позволяет снизить расход лечебного препарата и токсичность материала. В работе [16] полигексаметиленгуанидин фосфат фиксируется путем комплексообразования с гиалуроновой кислоты, которой импрегнированна медицинская марля, предварительно активированная обработкой раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты.

**1.2 Полимеры на основе альгината**

Многие из этих полимеров обладают хорошей биосовместимостью и собственной физиологической активностью, К их числу относится альгинат, оказывающий стимулирующее действие на процессы регенерации [15, 16] . Альгинат образует высоковязкие гели‚степень их структурирования можно регулировать введением катионов, например кальция. Этот принцип положен в основу создания множества раненых покрытий в виде губок и волокон. Для повышения эластичности альгинатного покрытия в его состав вводят полиэтиленоксид. Для придания матрице антимикробных свойств может быть включено антимикробное вещество: фурацилин [17,с. 328], солуфур, йодопирон, катапол, диоксидин или эстоний.

Пролонгирование лечебного действия альгинатных материалов достигается разными путями. Так, кинетика выделения фурацилина из губки лимитируется низкой растворимостью лекарственного вещества в воде, а биологическое действие волокон [18] — 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 гомеостатического материала [18].

**1.3 Полимеры на основе коллагена**

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 растворимость в обычных для белка растворителях [19]. В большинстве случаев раненые покрытия на основе коллагена получают в форме губок путем лиофильной сушки композиций разного состава. Растворимость и плотность губок определяется технологией их получения. В работе [20] коллагеновые губки, содержащие антисептики, антибиотики и др., дополнительно структурируют в парах формальдегида.

Дизайн коллагенового покрытия может быть различным. Второй слой губки выполняют в виде‚ мембраны (также из коллагена), а активный антибактериальный слой, содержащий гентамецин, 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 кожи» антибиотик введен не в прилегающую к ране коллагеновую губку, а в наружный силиконовый слой путем включения в его структуру микросфер поли-L-лактида, содержащих лекарственное вещество.

В составе коллагеновых покрытий используют полимеры иной химической природы, например хитозан. Структуре коллагеновой губки диспергирован порошкообразный сорбент из природных или синтетических полимеров (декстран, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан, частично сшитый поливиниловый спирт), или неорганические соединения.

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

**1.4 Раневые повязки на основе комбинируемых материалов**

В качестве основы или составных компонентов раневых покрытий используются и другие биополимеры: гиалуронат, его смесью с желатином или смесь желатина с коллагеном, хитозаном, альгинатом, которую сшивают для повышения устойчивости к действию коллагеназы in vitro. Покрытия могут содержать гентамицина сульфат, сульфадиазин серебра или другое биологически активное вещество, например фактор роста.

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 удерживание 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. Как правило, одни 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»).

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 раненой среде преобразуется в гель. Этот принцип используется при создании биологически активных повязок с коллагеновым, полисахаридным (альгинат. карбоксиметилцеллюлоза) или другим покрытием (“Колетекс”, “Активтекс”) [4, 6]. Разрешенные к применению лечебные повязки содержат фурагин или хлоргексидина биглюконат, диметилсульфоксид, метронидазол, мексидол и др. [4, 6].

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 или модифицированного крахмала с лизоцимом 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 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.

**1.5 Гидрогелевые раневые покрытия**

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. Невысыхающие гидрогелевые покрытия имеют ряд преимуществ над марлевыми повязками: заживление происходит быстрее, легче проводятся перевязки, т.к. гидрогель удаляется без повреждения регенерируемой поверхности [21]. Однако отмечается, что в том случае, когда гидрогелевые повязки не содержат антимикробного вещества, создаются благоприятные условия для инфицирования раны. 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 [21], выполнена из сшитого сополимера непредельной кислоты (акриловой, метакриловой, кротоновой,2-акриламидо-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-метиленбисакриламида, акриламида и/или акриламида натрия, а также поливинилпирролидон и пластификаторы- глицерин и пропандиол [2]. В качестве носителя для геля используется сетка, медицинская марля или иные натуральные или синтетические материалы. Гидрогелевую композицию для заживления ран, выполненную из смеси блоксополимера полистирол – полиэтиленбутилен и вазелина, при использовании также предлагается наносить на марлю. В составе может находиться биологически активный компонент из ряда противоспалительных, болеутоляющих средств, антибиотиков, противогрибковых, антибактериальных, антисептиков, анестезирующих, факторов роста.

В основе действия биоактивного поливинилспиртового гелевого покрытия использован принцип активирования полимера, содержащего химически связанный антибиотик, только в том случае инфицирования раны. Гентамицин связан с поливиниловым спиртом пептидной связью, содержащей a-D-Phe-Pro-Arg-фрагмент.

Протериазы экссудирующих ран гидролизуют связь между антибиотиком и поливиниловым спиртом только в присутствии Staphylococcus aureus или

Pseudomonas aeruginosa, и гентамицин выделяется в раненую среду.

Поскольку гидрогели представляют собой структурированные полимерные композиции, то при десорбции из полимерного носителя лекарственных веществ могут возникать диффузионные ограничения. В настоящее время 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.

**1.6 Средства для лечения ран в виде полимерных композиций**

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. 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 латекс каучука.

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) [ 2].

**1.7 Раневые покрытия в виде биодеградируемых полимеров**

Использование биодеградируемых полимеров — одно из направлений при создании раневых покрытий. 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 деградации полимера. В повязке прилегающих к ране слой выполнен в виде микроволокон из смеси полилактида и поливинилпирролидона, а защитный пленочный слой выполнен в виде микроволокон из смеси полилактида и поливинилпирролидона, а защитный пленочный слой – из сополимеров полилактида и капролактона или глюколида при содержании последних до 50%. В микроволокнистый слой могут быть включены антимикробные препараты (хлоргексидин) и др. лекарственные вещества.

Средство для очищения ран в виде биодеградируемого волокна из синтетических или биополимеров (полилактиды, полигликолиды, поливинилпирролидон, поливинилкапролактам, 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.

Наряду с гидрофильными разрабатываются и гидрофобные покрытия в частности полиуретановые или полисилоксановые [13, сс 128-. 129]. К сожалению, в работе [13, 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. Поэтому полиуретан комбинируют с гидрофильными полимерами, например, создают коллагеновый или фибриновый слой.

В двухслойном материале слой из нетканого материала (смесь вискозного и полиэфирного волокон) с высокой адсорбирующей способностью до 20г/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 [22], в силиконовую мембрану включают гидрогелевые частицы N-изопропилакриламида, которые служат каналами для диффузии лекарственного вещества. Сорбционная способность полученного материала составляет 1 г/г.

**1.8 Раневые покрытия на основе производных хитина**

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 биодеградируемый полимер с собственной физиологической активностью. Физическая форма перевязочных средств из хитозана самая различная: волокнистая, в виде пленок, губчатой асимметричной мембраны. Большинство покрытий не содержит лекарственных веществ.

Для улучшения физико-механических свойств хитозановых покрытий в их состав вводят полимеры иной химической природы. Хитозановая пленка с антимикробным действием, может содержать до 20% другого гидрофильного полимера (например, поливинилового спирта, желатина, коллагена, полиакриловой кислоты, полиметакриловой кислоты), который повышает прочность пленки и ее адгезию. Сшивка полимера, например эпихлоргидрином, добавки позволяет регулировать адсорбирующую способность пленке, от 500-1500%.

Получены раневые покрытия на основе комплекса хитозана и альгината, как в виде пленки, так и в виде губки, импрегнированной сульфодиазином серебра. 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. Неприлипающее раневое покрытие состоит из двух слоев, верхний слой карбоксиметилхитиновый гидрогель, нижний слой - биоматериал, импрегнированный антимикробным веществом. Гидрогелевый слой действует как механический и микробный барьер и сорбирует раненой экссудат (4г/г). Нижний слой, выполненный из пены ацетата хитозана, импрегнирован хлоргексидином глюконатом. Состав оптимизирован таким образом, что в условиях in vivo антимикробное вещество выделяется в раненую среду в течение 24 ч.

Из хитозанового покрытия 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 vitro покрытие эффективно подавляет рост патогенной микрофлоры в течение недели.

**1.9 Раневые покрытия на основе поливинилового спирта**

В создании различных форм биологически активных повязок широко используется синтетический полимер — поливиниловый спирт, который обладает высокой биосовместимостью и гидрофильностью. Достоинством таких полимеров является пластичность, обеспечивающие хорошее моделирование повязки на раневой поверхности. В том случае, если пленки прозрачны, предоставляется возможность осуществлять визуальный контроль за состоянием раны.

Для присоединения лекарственного вещества (антибиотика, антисептика, анестетика) к поливинилспиртовым волокнам сначала проводили их этерификацию малеиновой кислотой и прививку акриловой кислоты .

Из полученных волокон изготавливали нетканые вязаные тампоны и перевязочные ленты. Исследования кинетических свойств in vitro показали, что на 10 сутки 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 [13 ,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 — З 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 [12, 14, 16]. Поэтому большой интерес представляет включение биологически активных веществ в растворимые полимерные композиции и последующее формирование раневого покрытия заданной формы. Регулирование характера взаимодействия 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, белков) предоставляют широкие возможности для новых конструкционных решений раневых покрытий.

На кинетику десорбции из них антимикробных веществ влияет сродство лекарственного вещества к полимеру – носителю. Из пленок, содержащих йод, катапол или диоксидин [23,24], в модельных условиях (физраствор, 200 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. Введение в состав пленки высоконабухающего полимера – карбоксиметилцеллюлозы 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.

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

Добавки тетрабората натрия в поливинилспиртовой пленки, содержащей хлоргексидина биглюконат и лизоцим, обеспечивают оптимальные характеристики степени поглощения (до 2г/г), прочности во влажной среде и десорбции лекарственных веществ [25]. 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 а-цианакрилата и полиакриловой кислоты , 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 диоксидина и прочной фиксацией других антимикробных веществ, так и повышенным водопоглощением (6,2 тыс. — 20 тыс. %). Повязка исполняется из нескольких слоев пленок, скрепленных друг е другом перфорацией.

На основе коллагеновой пленки “Биокол” разработаны многослойные материалы, применяемые для лечения ожогов, трофических язв и тп. Полимерная матрица является носителем слоя фибробластов или двух клеточных слоев — кератиноцитов и фибробластов [4,сс. 64— 65].

Весьма оригинальным является использование в качестве прозрачного раненого покрытия полиэтиленовой перфорированной пленки с нанесенной на ее внутреннюю поверхность пудры, содержащей 95 % талька и 5% смеси 11 антибиотиков и антисептика (цефалолексин, стрептомицин, эритромицин, тетрамицин, тетрациклин, вибромицин, синтомицин, неомицин, канамицин, нистатин, дактарин, канестин, ривинол) [26,сс 64-65]. Смесь дополнительно может содержать порошок на основе водорастворимого кератина (белок, получаемый из шерсти) при равном соотношении компонентов в смеси лекарственных препаратов. Пленка не является паропроницаемой, что, безусловно, обеспечивает создание влажной среды и, по словам авторов, способствует бесрубцовому заживлению ожоговых ран. Однако отсутствие какого-либо типа фиксации лекарственных веществ на поверхности гидрофобной пленки может привести как к неравномерному их распределению на раненой поверхности, так и удалению из раны вместе с раненым отделяемым.

Одним из обязательных требований к раненым 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 работах. Так, авторами [23,24] установлено, что радиационная стерилизация (доза 25кГр) не влияет на антимикробную активность поливинилспиртовых пленок с йодом и катаполом и снижает на 30 % активность диоксидина, что свидетельствует о его низкой радиорезистевтиости. Биологическая активность пленки [25] практически полностью сохраняется после радиационной стерилизации и последующего длительного хранения.

**2 Раневые покрытия с протеолитическими ферментами**

На стадии очищения раны от некротических тканей целесообразно применение раневых покрытий, содержащих протеолитические ферменты [1,2]. Сложность получения таких материалов состоит в том, что в результате иммобилизации фермента на полимерных носителях изменяются не только его активность и стабильность, но и в ряде случаев — физико-химические характеристики. Причем результат химического модифициро- вания фермента может быть неожиданным в отношении его свойств. К сожалению, лишь в немногих опубликованных работах представлены экспериментальные данные, касающиеся исследования рН и температурной зависимости активности раневых покрытий, содержащих фермент, а также об их устойчивости к инактивирующим факторам, в том числе и к стерилизации. Эти вопросы имеют первостепенное значение при создании полимерных раненых покрытий, содержащих протеазу.

Способы иммобилизации ферментов хорошо изучены, и на основе большого объема исследовательского материала, посвященного анализу свойств иммобилизованных ферментов, сформулированы принципы их стабилизации и причины инактивации. Однако эти взгляды не могут быть положены в основу разработки общих методов стабилизации ферментов, потому что существующая связь между методом иммобилизации и свойствами иммобилизованного фермента индивидуальна для каждого фермента. Это обусловлено уникальной структурой его молекулы и активного центра. В то же время, очевидно, что для повышения стабильности ферментов требуется сделать нативную конформацию белковой глобулы более жесткой путем наложения сшивок, химическим присоединением к носителю или механическим включением в структуру матрицы. В каждом случае при решении задачи иммобилизации конкретного фермента возникает необходимость оптимизации процесса для достижения заданных характеристик биополимера.

Способ иммобилизации фермента и выбор полимера - носителя в первую очередь должны определяться особенностями эксплуатации раневых покрытий. Сравнительные медико-биологические испытания перевязочных средств с иммобилизованными ферментами показали, что для эффективности их действия in vivo необходимо наличие лабильной связи между матрицей и ферментом [5]. В большинстве случаев именно такой подход и используется при получении раневых покрытий с ферментативной активностью. Реализуемые при этом типы реакций позволяют провести иммобилизацию ферментов в мягких условиях, минимизирующих денатурацию белка. Путем образования азометиновых связей с полимерной матрицей осуществлена иммобилизация трипсина, лизоамидазы, коллитина, коллагенолитического комплекса из гепатопанкреаса камчатского краба, террилитина на диальдегидцеллюлозе (в виде марли) и трипсина – на модифицированном поликапроамидном материале (в виде трикотажного полотна) [6]. Установлено, что значение рН-оптимума активности иммобилизованного на диальдегидцеллюлозе трипсина и террилитина не изменяется.

Перспективным является использование в качестве носителей полимеров, в макромолекулах которых уже имеются ионизующиеся группы, что устраняет необходимость их модифицирования. В частности, на основе альгината получено губчатое раневое покрытие, содержащее террилитина.

В связи с этим большой интерес представляют работы по исследованию условий получения и свойств раненых покрытий на основе полимерных композиций, где стабилизация фермента может достигаться за счет взаимодействий различного типа между ее компонентами. Хорошо известно о важной роли в стабилизации фермента водородных связей [13]. Это подтверждено при получении атравматичных раненых пленок на основе водорастворимого поливинилового спирта, содержащих террилитин [7, 14], коллитин [7], протеазу “С” [7]. В то же время в результате сравнительного анализа характеристик трипсина и террилитина, иммобилизованных в структуре пленок из карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта, установлено, что трипсин, включенный в пленку из карбоксиметилцеллюлозы, обладает большей термостабильностью за счет образования дополнительно стабилизирующих макромолекулу фермента ионных связей с полимером [14]. Поэтому для стабилизации а-химотрипсина в растворе триацетата целлюлозы в метиленхлориде, предназначенном для получения пленки, фермент сначала модифицировали карбоксиметиловым эфиром декстрана [14]. Варьирование молекулярной массы полисахарида позволило регулировать скорость десорбции из пленки а-химотрипсина и его стабильность: с увеличением молекулярной массы полисахарида с 60 до 2000 кДа скорость десорбции фермента замедлялась, а наибольший эффект стабилизации наблюдался при использовании производного декстрана с молекулярной массой 60 кДа.

Результаты комплексного изучения состава полимерных композиций на основе поливинилового спирта и свойств, получаемых из них пленок, в том числе структурных особенностей, свидетельствуют о том, что не всегда можно установить однозначную зависимость между молекулярной массой модифицирующего полимера, дополнительно вводимого в полимерную композицию, и активностью, стабильностью и физико-химическими свойствами иммобилизованного фермента [7]. Характер зависимости определяется природой фермента, конформацией макромолекул модифицирующего полимера, соотношением компонентов, наличием сшивающих реагентов и может иметь Сложны полимодальный характер, поскольку получаемые полимерные материалы имеют различную надмолекулярную структуру. Это подтверждает необходимость оптимизации состава полимерных композиций, содержащих фермент, для достижения заданных свойств раневого покрытия.

В большинстве рассмотренных выше работ иммобилизацию ферментов проводят в условиях, когда в реакциях участвуют аминогруппы белковой молекулы, поскольку считается, что они играют второстепенную роль в поддержании структуры и функции ферментов [4]. Наряду с этим показано, что использование в качестве носителей поликатионов (полиэтиленимина, солей полигексаметилегуанвдина) позволяет получать высокоактивные и стабильные формы иммобилизованных ферментов (трипсина, террилитина, протеазы коллитина) [7].

Привлекательными с химической точки зрения являются производные хитина и хитозана, содержащие набор функциональных групп, в том числе основного типа, и обладающие собственной биологической активностью [15, 16]. В работе [16] трипсин иммобилизован в хитозановые пленки, наружные слои которых представляют Собой нерастворимый полиэлектролитмый комплекс додецилсульфат натрия — хитозан, что обеспечивает высокую степень набухания модифицированной хитозановой пленки (более 4000 %). Фермент входит как в состав оболочки, так и внутреннего водорастворимого слоя, проявляя суммарную активность на уровне 42 % от введенной.

В структуру пленок и губок из карбоксиметилового эфира хитина иммобилизованы террилитин и коллагеназы панкреаса краба. В оптимальных для каждого фермента условиях иммобилизации активность иммобилизованного террилитина составляла 80 —90 % от нативного и была примерно в 2 раза выше активности коллагеназы, включенной в структуру пленки. Увеличение молекулярной массы полимера-носителя приводило к снижению активности иммобилизованного террилитина с 95 до 80 %, а коллагеназы — с 80 до 50 %, что может объясняться экранированием активного центра объемными макромолекулами карбоксиметилхитина. В то же время при иммобилизации ферментов в структуре губок, получаемых лиофильной сушкой, молекулярная масса полимера на активность ферментов не влияла, что, по мнению авторов, объясняется отсутствием существенного взаимодействия между компонентами системы. Возможно, что в процессе низкотемпературной сушки происходит формирование надмолекулярной структуры, не влияющей на диффузионные затруднения при определении активности.

**3 Раненые покрытия с протеолитическим и антимикробным действием.**

Для повышения лечебного воздействия на рану перевязочных средств с ферментативным действием в их состав дополнительно вводят антимикробное вещество. Применение таких материалов способствует процессу очищения гнойной раны, подавлению микрофлоры и созданию условий для последующей репарации. В последнее время появилось много патентов, которые не содержат данных о совместимости ферментов с другими лекарственными веществами, часто указывается лишь фармгруппа без конкретных названий, хотя очевидно, что нельзя игнорировать высокую реакционную способность антимикробных веществ по отношению к белкам. Так, в работе [7] представлены данные, свидетельствующие о влиянии основности антимикробных соединений на активность и стабильность иммобилизованных ферментов, а также на кинетическую стабильность полимерных композиций, обусловленную типом химических взаимодействий в системе.

Из анализа более ранних работ в этой области следует, что при получении материалов, содержащих фермент и антимикробное вещество, чаще всего иммобилизацию лекарственных веществ проводили в две последовательных стадии, что исключало возможность инактивации белковых препаратов вследствие химического взаимодействия с антимикробным веществом в реакционной смеси. Таким способом на основе окисленной йодной кислотой волокнистой целлюлозы получены вата и ряд раненых покрытий в виде марли [6,7], в состав которых входят трипсин и лекарственное вещество другого типа: фурадонин, гумизоль, гексаметазон, мочевина, хлоргексидина биглюконат, инсулин, лизоцим, унитиол, металлокомплексы серебра, мексидол, медь и др.

Перевязочные средства в виде порошка, содержащие антибиотик и протеолитический фермент (трипсин, хитотрипсин, химопсин или террилитин) получены на основе производных Целлюлозы (монокарбоксилцеллюлозы, фосфата целлюлозы) и крахмала [17].

Предложен способ получения материала с комплексным биологическим действием, состоящий в напылении на диальдегидцеллюлозу (в виде марлевой салфетки), содержащую иммобилизованный трипсин, пудры из антибиотиков (цефаликсина, стрептомицина, эритромицина, террамицина, тетрациклина, доксициклина, левомицетина, неомицина, камамицина, нистатина, клотримазола, ривамола) [18]. Вызывает сомнение необходимость применения такого большого количества антибиотиков, кроме того, отсутствие фиксации пудры на носителе неизбежно приведет к неравномерному распределению ее по площади носителя и, следовательно, раны.

В последние годы используется принцип совместного введения фермента с антимикробным веществом в полимерную композицию, а затем в ряде случаев осуществляется химическое модифицирование всей композиции для достижения поставленных целей, например для придания устойчивости в биологической среде, изменения кинетических характеристик - десорбции и т.д. Так, одновременной сорбцией биологически активных веществ из раствора, содержащего линкомицин основание и химотрипсин, получен полимер-лекарственный комплекс на основе тканевой формы окисленной целлюлозы, содержащей карбоксильные группы [19]. Предварительно установлено, что растворение химотрипсина в водных растворах линкомицина не вызывает уменьшения протеолитической активности. Террилитин и диоксидин одновременно введены в состав гидрогелевой композиции, которая содержит сшитый сополимер N,N-ме-тиленбисакриламида, акриламида и/или акрилата натрия, поливинилпирролидон и пластификаторы — глицерин и пропандиол. К сожалению, не названы лекарственные вещества, входящие в состав биодеградируемых раневых покрытий на основе полилактида.

Биорезорбируемые раненые покрытия с комбинированным действием изготавливают из коллагена, полисахаридов (альгиновая кислота, хитин, хитозан и др.) и их производных. В состав коллагеновых губок включены одновременно фермент (трипсин, дигестаза или др.) и антимикробное вещество (сангвиритрин). Содержание фермента и антимикробного вещества в композиции довольно высокое: на 1 г коллагена вводится 30 г фермента и 10 г сангвиритрина, что, возможно, обусловлено низкой десорбцией лекарственных веществ из структурированных уплотненных губок. Структурирование коллагеновой губки без последующего уплотнения позволило уменьшить количество вводимых биологически активных веществ в 1000 раз, а отказ от структурирования — повысить активность, что, очевидно, объясняется снижением диффузионного фактора.

Важным результатом медико-биологических испытаний является установление факта существенного снижения расхода фермента на лечение (примерно в 10— 50 раз) наряду с устранением аллергического действия [6— 8]. Кроме того, установлено отсутствие прямой зависимости между активностью ферментсодержащего материала и сроками очищения и заживления ран: увеличение активности раневого покрытия может приводить к увеличению сроков лечения [7], что может объясняться полимодальной зависимостью доза — ответная реакция организма.

**Заключение**

Анализ представленной литературы свидетельствует о продолжающемся поиске 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.

**Список используемых источников**

1 Рана. Повязка***.*** Больной.Руководство для медсестер / Г**.**И.Назаренко, И. Ю. Сугурова**,** С.П.Глянцев- М.: Медицина**,** 2002.

2 Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротическихран*/* Под ред. В. Д. Федорова– М.: МЭ РФ, 2000

3 Н. Д**.** Олтаржевская, Г**.** Е. Кричевский, Хим.-фарм. журн,39(3),42-50, 2005.

4Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалови полимерных имплантатов/Материалы II межд. конф-М.: МЭ РФ,1995

5 Раны ираневаяинфекция,/ Под ред. М. И.Кузин, Б. М.Костюченок – М.: Медицина, 1981

6 Современные подходы к разработке клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерныхимплантатов,/Материалы IV межд. конф.- М.: МЭ РФ,2001

7 Н.А. Платэ, А. Е. Васильев, физиологически активные полимеры – М.: Химия,1986

8 А. Е. Васильев, А. А. Краснюк, **С.** Равикумар, В.Н. Тохмачи / Хим.-фарм.журн., 35(11), 29—42,2001

9 Лекарственные препараты наоснове производных целлюлозы/ Под ред. Ф. Н.Калуцкий**,** Т. Л.Юркштович – Минск,Университетское, 1989

10 Лекарственные препараты наоснове модифицированных полисахаридов/ Тезисыдокл. межд. симп., НИИ ФХГТ, Минск, 1998

11 Б.Л. Холоденко, Пат. RU 98105384, 2000

12 В. Н.Филатов, В. В. Рыльцев, Биологически активные текстильныемавтервалы,Информэлектре, Москва(2002).

13 Современные подходы кразработке эффективных перевязочных средств и шовных материалов/ Материалы Iвсесоюз. конф.,- М.: МЭ СССР, 1989

14 И. Ф.Скокова, А. Д. Вирник, Н. С**.** Плоткина и др., Текст. пром-сть, 8,66-70,1977

15 Г. Е. Афиногенов, Е. Ф. Панарин,Антимикробные полимеры - С-Пб.:Гиппократ, 1993

16 Л. И.Стекольникова, Е. Г. Корнилова, RU 2048817, А 611.15/20, Бюл**.** изобрет.,.К933, 1995

17М.Д. Машковский, Лекарственные средстват. 1,2- Харьков,Торсинг, 1997

18В. А. Хохлова, Т.Н.Калинова, Е. Л**.** Илларионова, Т. И. Чуфаровская /Тез. докл. межд. кон ф.- Тверь: «Химволокна-2000», 2000

19 М.П.Васильев, Л.А.Вольф,Хим. волокна**,**6, 39—41,1990

20 Л.П.Истранов, Р.К.Абоянц, Е.В.Истранова, Пат. 2118176, Бюл.изобрет., №24, 1998

21Г. Я.Кивман, Ю, В. Ляшенко, 3.3. Рабинович, Л. И. Флейлерман/Хим*.-*фарм.журн.,28(9), 1994

22Ю. М. Самчевко, 3. Р.Ульберг, С. А. Комарский и др. Пат. RU 2191034, Бюл.изобрет.№ 29, 2002

22 В. С.Маркин, А. А. Иорданский, М. М. Фельдштейн и др.,/Хим..фарм.журн.,29(10), 38—45, 1994

23 В. Я. Богомольный, Е. Л. Бодунова, Г. Е. Афиногенов и др., Гидрофильные полимеры медицинского назначения- Л.:ОНПО“Пластполимер”, сс. 42—49,1989

24 В. Я. Богомольный, Т. Т.Даурова, Г. Е. Афиногенов и др.,Тез.докл. всесоюз. Симп**.**«Синтетическиеполимеры медицинскогоназначения»- Алма-Ата, 1983 сс. 111 — 113

25 И. В.Решетов, Т. Н. Юданова, О. В. Маторин,Д. С. Морозов/ Хим.-фарм. журн.,38(7), 41 —43**,** 2004

26 Современные подходык разработке эффективных перевязочныхсредств, шовных материалов и полимерных имплантатов*,*МЭ РФ,Москва, 1998