

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
**Первый Московский государственный медицинский
Университет имени И. М. Сеченова**
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**На тему: «Исследование совместимости лекарственных препаратов
и их введения в пористую структуру перевязочных материалов»**

Направление подготовки: Материаловедение и технологии материалов

Студент

Семенова Софья
Валерьевна

Руководитель

Рябкин Дмитрий
Игоревич, к. ф.-м. н.

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРЕВЯЗОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ	6
1.1 Понятие раны и механизм раневого заживления	6
1.1.1 Определение и классификация ран	6
1.1.2 Механизм заживления ран	10
1.1.2.1 Гемостаз	11
1.1.2.2 Воспаление	12
1.1.2.3 Миграция	12
1.1.2.4 Пролиферация	12
1.1.2.5 Ремоделирование	13
1.2 Классификация перевязочных материалов	13
1.2.1 Традиционные раневые повязки	14
1.2.2 Биоактивные раневые покрытия	15
1.2.3 Интерактивные раневые покрытия	17
1.2.3.1 Гидрогели	17
1.2.3.2 Пленочные покрытия	18
1.2.3.3 Гидрофибры	18
1.2.3.4 Гидроколлоидные перевязочные материалы	19
1.2.3.5 Губчатые раневые покрытия	19
1.3 Критерии современных перевязочных материалов	20
1.4. Лекарственные средства	22
1.4.1 Фармацевтические препараты для местного применения	22
1.4.2 Противомикробные препараты	24
1.4.3 Факторы роста	25
1.4.4 Механизм контролируемой доставки в раны	26
2 СОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И НАСЫЩЕНИЕ ИМИ ПОРИСТОГО НОСИТЕЛЯ	30
2.1 Объекты исследования	30
2.1.1 Лекарственные препараты и смеси лекарственных препаратов	30

2.1.3 Пористый поливинилформаль.....	33
2.2 Методы.....	35
2.2.1 Оптическая интерферометрия	35
2.2.2 Вискозиметрия.....	38
2.2.3 Метод сухожаровой стерилизации	40
2.2.4 Гравиметрический метод.....	41
2.2.5 Определение скорости пропитки пористого поливинилформалья	43
2.3 Результаты	45
2.3.1 Совместимость компонентов смесей.....	45
2.3.2 Реологические свойства исходных компонентов и их смесей	50
2.3.3 Термостабильность пористого поливинилформалья.....	55
2.3.4 Летучесть жидких исходных компонентов	57
2.3.5 Сорбционная емкость пористого поливинилформалья	58
2.3.6 Скорость капиллярной пропитки пористого поливинилформалья	60
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	65
Список использованных источников.....	67

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всей истории существования человечества в результате несчастных случаев, хозяйственной деятельности, а также военных действий, природных катаклизмов и т.д. люди подвергаются увечьям и ранам различной степени тяжести, требующим, в некоторых случаях, экстренной медицинской помощи. В качестве первичного средства в раневой терапии, а также для ускорения регенерации повреждённых участков и органов тела часто применяют раневые покрытия.

Раневые покрытия могут значительно облегчать клиническую симптоматику течения болезни и упрощать амбулаторный и стационарный уход для самого пациента и персонала, сокращая длительность госпитализации и время профессиональной нетрудоспособности.

Традиционные повязки зачастую решают лишь часть реальных задач, тогда как современная раневая терапия требует комплексного подхода: одновременного обеспечения влажной среды, защиты от инфекции, удаления токсичных продуктов воспаления и локальной доставки лекарственных веществ и их смесей. Кроме того, возбудители раневой инфекции все чаще проявляют резистентность к имеющимся лекарственным средствам. В связи с этим имеется необходимость поиска и разработки новых комбинаций, оказывающих разнонаправленное действие на течение раневого процесса [1].

Совместимость лекарственных компонентов подразумевает аддитивность положительных свойств каждого из лекарственных препаратов, что благотворно скажется на скорости выздоровления пациента, а также приблизит врачей во всём мире к созданию «универсальной» раневой повязки. Однако в открытых литературных источниках отсутствует информация о совместимости активных лекарственных компонентов.

Цель работы заключалась в исследовании совместимости лекарственных препаратов и насыщения ими пористого носителя для

создания функциональных раневых повязок на основе пористого поливинилформаль.

Задачами данного исследования являются:

1. Рассмотреть существующие раневые материалы и используемые в раневой терапии препараты;
2. Исследовать совместимость исходных компонентов смесей лекарственных препаратов;
3. Определить реологические свойства исходных компонентов и смесей лекарственных препаратов;
4. Исследовать термостабильность пористого поливинилформаль;
5. Измерить летучесть исходных жидких компонентов;
6. Определить сорбционную способность пористого поливинилформаль;
7. Измерить скорость диффузии жидких лекарственных препаратов в пористый поливинилформаль.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРЕВЯЗОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

1.1 Понятие раны и механизм раневого заживления

1.1.1 Определение и классификация ран

Рана может быть описана как дефект или повреждение кожи, возникающее в результате физического или термического повреждения или в результате наличия сопутствующего медицинского или физиологического заболевания [2]. Согласно обществу по заживлению ран, рана является результатом «нарушения нормальной анатомической структуры и функции» [3].

В зависимости от характера процесса заживления раны могут быть определены как острые или хронические. Острые раны – это повреждения тканей, которые полностью заживают с минимальным образованием рубцов в течение ожидаемого срока, обычно 8-12 недель [4]. Для них характерна последовательная и своевременная смена этапов заживления.

Основными причинами острых ранений являются механические повреждения, вызванные внешними факторами, такие как ссадины и разрывы, которые возникают в результате трения кожи о твёрдые поверхности. К механическим травмам также относятся проникающие ранения и операционные раны, наносимые хирургическими разрезами, например, для удаления опухолей. К другой категории острых ран относятся ожоги и химические повреждения, возникающие в результате воздействия термических источников, радиации, электричества, агрессивных химических веществ. Температура источника повреждения и время воздействия определяют степень термического ожога. Ожоги, как правило, требуют специализированной помощи из-за сопутствующей травмы.

Хроническую форму раны приобретают, когда репарация задерживается до 12 недель [5] и дольше на фоне стойкого воспалительного

процесса. Воспалительный процесс может быть вызван избытком провоспалительных цитокинов, несбалансированным разрушением внеклеточного матрикса и повреждением жизнеспособных клеток из-за высокого уровня протеаз (в частности, металлопротеаз) и активных форм кислорода (АФК), соответственно, денатурацией факторов роста и сниженной активностью раневых клеток по причине нарушения трофики тканей. Хронические раны не заживают из-за повторяющихся физиологических состояний [6], таких как диабет и злокачественные новообразования, длительных инфекций, неполного первичного лечения и др. Это приводит к нарушению упорядоченной последовательности событий в процессе раневого заживления. Примерами хронических ран являются пролежневые и ножные язвы (венозные, ишемические или травматического происхождения).

Раны также классифицируются в зависимости от количества затронутых слоёв и площади поражения кожи [7]. Так повреждение, которое затрагивает только поверхность эпидермиса, называется поверхностной раной, в то время как повреждение, затрагивающее как эпидермис, так и более глубокие слои кожи, включая кровеносные сосуды, потовые железы и волосяные фолликулы, называется раной частичной толщины. Глубокие раны возникают при повреждении нижележащей подкожно-жировой клетчатки или более глубоких тканей в дополнение к эпидермису и дермальным слоям.

Острые и хронические раны, характеризующиеся затрудненным заживлением, описываются как "сложные раны" с уникальными характеристиками [8]. Свойства сложных ран можно обобщить следующим образом: обширная потеря покровов, включая кожу, волосы и прилежащие железы, инфекция (например, гангрена Фурнье), которая может привести к потере тканей, отмирание тканей или признаки нарушения кровообращения и наличие патологии.

В таблице 1 приведена связь внешнего вида ран со стадией заживления. Данные описания относятся как к различным типам ран, так и к стадиям, через которые по мере заживления может проходить одна конкретная рана [9, 10].

Таблица 1 – Классификация ран на основе внешнего вида [1]

Тип раны	Характеристика	Затронутая стадия раневого заживления
Некротические	Имеют черный или оливково-зеленый цвет из-за омертвевших тканей, которые становятся сухими, плотными и кожистыми на ощупь. Часто встречаются при пролежнях	Воспаление При благоприятных условиях омертвевшая ткань в ране, такой как пролежень, самопроизвольно отделяется от здоровой ткани в результате аутолиза. Это связано с активностью макрофагов и действием протеолитических ферментов, которые действуют на границе некротизированной и здоровой ткани. Аутолитическому и протеолитическому действию макрофагов и ферментов может препятствовать сухая среда
Вязкие	Наличие жидкой, влажной, рыхлой регидратированной некротической ткани, обычно желтого цвета	Воспаление и пролиферация Возникают при избытке раневого отделяемого. Шелушение становится причиной задержки воспаления на поздней стадии, что приводит к более длительному заживлению и риску мацерации краев ран

Продолжение таблицы 1		
Гранулирующие	Наличие грануляционной ткани, обычно красного или темно- розового цвета. Может образовываться избыточный экссудат	Пролиферация Характерен активный рост грануляционной ткани, ангиогенез, отложение коллагена
Эпителизирующие	Приобретают розовый цвет по мере формирования нового эпидермиса	Миграция и пролиферация Процесс миграции кератиноцитов при закрытии раневого дефекта и эпителизации раны
Инфицированные	Наличие бактериальной контаминации, признаков локального или системного воспаления, ткани красного цвета, характеризующиеся повышенной температурой, возможно появление гноя	Воспаление (продолгованное) Воспалительная реакция, синтез коллагена, эпителизация. Инфекция продлевает воспалительный процесс, замедляя раневое заживление

Раневой экссудат – это жидкость, выделяющаяся в ткани или полости организма из мелких кровеносных сосудов при воспалении, образующаяся при хронических ранах, свищах или других более острых формах

повреждений после достижения гемостаза [11]. Экссудат является ключевым компонентом на всех этапах заживления ран, обеспечивая непрерывное орошение и поддержание раны во влажном состоянии [12]. Экссудат также снабжает рану питательными веществами и создаёт благоприятные условия для миграции и митоза эпителиальных клеток [13]. Кроме того, экссудат насыщает рану лейкоцитами, что снижает вероятность инфицирования раневой поверхности.

Избыточный экссудат является результатом отёка, вызванного воспалением, ограниченной подвижностью и венозной или лимфатической недостаточностью [14]. Повышенный уровень экссудата также может быть результатом разжижения твёрдой некротической ткани с образованием влажной и рыхлой массы в результате процесса, известного как аутолитическая обработка. Ключевой характеристикой современных раневых повязок является удаление избытка экссудата при сохранении влажности в раневом ложе.

1.1.2 Механизм заживления ран

Раневой процесс – комплексный каскад реакций организма, формирующийся в ответ на повреждение тканей [15].

Процесс заживления ран проходит через ряд взаимозависимых этапов, на которых происходит восстановление целостности поврежденной ткани и замещение утраченной различными клеточными и матричными компонентами [16]. Процесс заживления ран был тщательно изучен и описан [17] как состоящий из пяти перекрывающихся стадий, включающих сложные биохимические и клеточные процессы: фазы гемостаза, воспаления, миграции, пролиферации и ремоделирования.

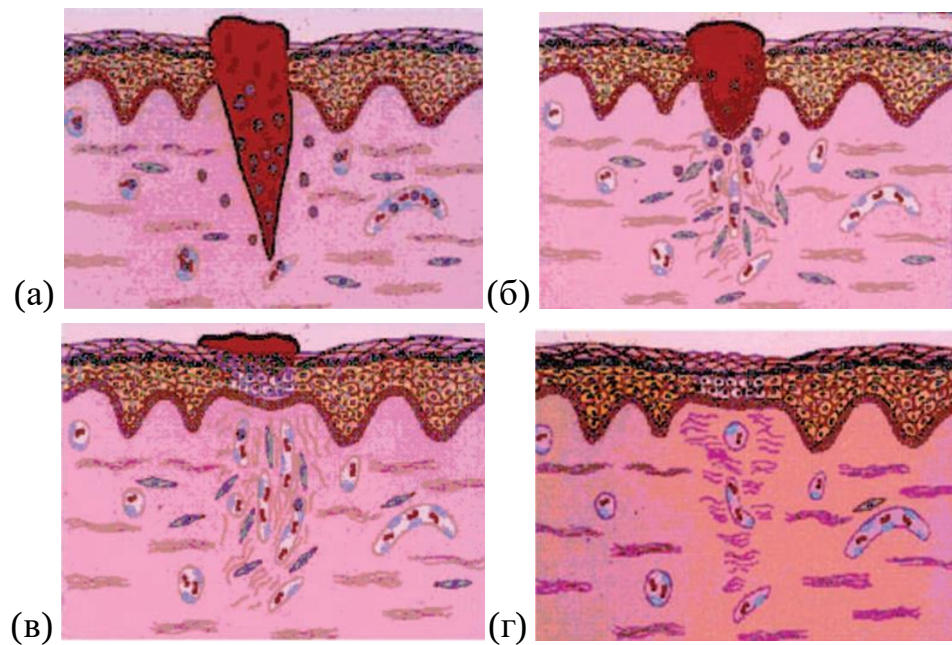


Рисунок 1 - Схематическое изображение фаз заживления раны (а) инфильтрация нейтрофилов в область раны, (б) заселение области раны эпителиальными клетками, (в) эпителий полностью покрывает рану, (г) многие капилляры и фибробласты, образовавшиеся на ранних стадиях, полностью исчезли [1]

1.1.2.1 Гемостаз

При повреждении кожи возникает кровотечение, осуществляющее вымывание бактерий и/или антигенов из раны. Кровотечение также активизирует гемостаз, инициирующийся компонентами экссудата, такими как факторы свёртывания крови. Фибриноген, содержащийся в экссудате, запускает механизм свёртывания, приводящий к коагуляции экссудата, и, вместе с образованием фибриновой сетки, образует сгусток в ране, что приводит к остановке кровотечения. Сгусток высыхает, образуя прочную корочку, обеспечивающую поддержку повреждённой ткани. Таким образом, гемостаз играет защитную роль, способствуя успешному заживлению ран [18].

1.1.2.2 Воспаление

Фаза воспаления наступает почти одновременно с остановкой кровотечения, иногда от нескольких минут после травмы до 24-х часов и длится около 3-х дней. Он включает в себя как клеточные, так и сосудистые реакции. Выброс богатого белком экссудата в рану вызывает расширение сосудов за счёт высвобождения гистамина и серотонина, позволяя фагоцитам проникать в рану и поглощать мертвые клетки. Твёрдая некротизированная ткань разжижается под действием ферментов, образуя массу желтоватого цвета, которая описывается, как вязкая (таблица 1). Тромбоциты, высвобождающиеся из повреждённых кровеносных сосудов, активизируются, когда вступают в контакт со зрелым коллагеном, и образуют агрегаты, что является частью механизма свёртывания крови.

1.1.2.3 Миграция

Фаза миграции включает в себя перемещение эпителиальных клеток и фибробластов к повреждённой области для замены повреждённых и утраченных тканей. Клетки регенерируют по краям раны, быстро разрастаясь по ране под высохшим сгустком крови – струпом, что сопровождается утолщением эпителия.

1.1.2.4 Пролиферация

Фаза пролиферации наступает почти одновременно или сразу после фазы миграции (начиная с 3-го дня) и роста базальных клеток, которая длится от 2 до 3-х дней. Грануляционная ткань образуется в результате разрастания капилляров и лимфатических сосудов в ране, придающий коже прочность и форму коллаген синтезируется фибробластами. На пятый день происходит максимально эффективное образование кровеносных сосудов и

грануляционной ткани. Утолщение эпителия продолжается до полного перекрытия раны коллагеном. Распространение фибробластов и синтез коллагена продолжаются до 2-х недель, за это время кровеносные сосуды сужаются, и происходит уменьшение отека.

1.1.2.5 Ремоделирование

Данная фаза включает в себя формирование клеточной соединительной ткани и укрепление нового эпителия, в совокупности определяющих характер окончательного рубца. Клеточная гранулярная ткань превращается в бесклеточную массу в период от нескольких месяцев до 2-х лет.

1.2 Классификация перевязочных материалов

Перевязочные материалы классифицируются в зависимости от функции в ране (санационная, антибактериальная, окклюзионная, абсорбирующая, прилипающая), типа материала, используемого для изготовления повязки (например, гидроколлоид, альгинат, коллаген) и физической формы повязки (мазь, плёнка, пена, гель) [19].

Повязки, вступающие в физический контакт с раневой поверхностью, называются первичными повязками, в то время как вторичные (вспомогательные) покрывают первичную повязку. Островковые повязки имеют центральную впитывающую область, окруженную адгезионной частью. Другие виды классификации, например, по характеру действия, включают традиционные повязки, современные и усовершенствованные перевязочные материалы (биоактивные и интерактивные), средства для замены кожи и устройства для заживления ран.

1.2.1 Традиционные раневые повязки

Традиционные повязки включают вату, натуральные или синтетические бинты и марлю. В отличие от местных фармацевтических препаратов, данный вид повязок не создает влажной среды в ране. Традиционные повязки могут использоваться в качестве первичных или вторичных или входить в состав нескольких повязок, выполняющих определённые функции.

Марлевые повязки изготавливаются из тканых и нетканых волокон хлопка, вискозного полиэфира (полиэстера) или их комбинации. Использование пропитанной марли для перевязки открытых хирургических и полостных ран также было пересмотрено в сравнении с используемыми в настоящее время повязками для лечения хронических ран [20]. Стерильные марлевые повязки используются при перевязке открытых ран для впитывания жидкости и экссудата, при этом отведение жидкости из раны осуществляется волокнами повязки, играющими роль фильтра. Марлевые повязки необходимо регулярно менять с целью предотвращения мацерации здоровых тканей, как следствие, данный подвид считается менее экономичным по сравнению с более современными повязками [21]. Кроме того, покрытия из марли обеспечивают относительно слабую окклюзию (влаго- и газонепроницаемость), что приводит к обезвоживанию раневого ложа, однако пропитка мягким парафином позволяет уменьшить травматизацию при удалении повязки с кожи [22]. Было высказано предположение, что традиционные повязки следует применять только для чистых и сухих ран или использовать в качестве вторичной повязки для впитывания экссудата и защиты раны от механического воздействия [23].

Марлевые повязки, в состав которых входят такие вещества, как нефть, йод, висмут и цинк, обладают окклюзионной способностью, не прилипая к коже благодаря пропитывающим компонентам. Данные повязки могут использоваться в качестве контактного слоя на гранулирующем раневом

ложе в сочетании со вторичными марлевыми повязками, основного покрытия на донорских участках для пересадки кожи или при прижигании ран благодаря возможности безболезненного удаления.

1.2.2 Биоактивные раневые покрытия

Биоматериалы обладают рядом преимуществ, поскольку являются частью естественного тканевого матрикса, поддаются биологическому разложению и участвуют в нормальном заживлении ран и формировании новых тканей.

К биоактивным раневым покрытиям относятся материалы на основе биологически активных полимеров природного происхождения (коллаген, гиалуроновая кислота, альгинат и др.), имеющие заданные физико-химические и структурно-механические качества [24]. Благодаря уникальным структурным свойствам (молекулярная масса, количество и состав функциональных групп, упругость и прочность), биоактивные материалы могут быть нацелены на регуляцию фаз заживления путем прямого взаимодействия с клетками, либо опосредованно через внеклеточный матрикс (ВКМ) [25]. Биоматериалы способны модулировать клеточные сигнальные пути, тем самым регулируя рост, дифференциацию и функционирование ключевых участников процесса заживления – фибробластов, кератиноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Расширенный спектр действия биоактивных раневых покрытий создает предпосылки для местного лечения хронических ран с признаками некроза, а также инфицированных раневых поверхностей. Коллаген, хитозан, альгинат являются наиболее распространенными биоактивными полимерами при разработке раневых покрытий, обладающими антибактериальным, противовоспалительным и пролиферативным действием [26]. Данные биополимеры обладают свойствами, позволяющими формовать их в гидрогель, губки, пленки и

приобретают при смешивании с определенными полимерами повышенную механическую прочность и биомиметические свойства.

Альгинатные повязки изготовлены из нетканого материала, получаемого из бурых морских водорослей, обладают минимальной адгезией, поддаются биологическому разложению и могут вмещать ионное серебро с контролируемым высвобождением. Альгинаты также способны впитывать жидкость в 20 раз больше своего веса. Альгинатные повязки позволяют эффективно лечить раны с высокой степенью дренирования, пролежни, сосудистые язвы, стомы, расхождения в ранах, туннели, носовые ходы, места пересадки кожи, открытые сухожилия и инфицированные раны. Однако из-за способности ускорять всасывание и отсутствия гидратирующих свойств, данные повязки противопоказаны для сухих ран [27].

Возобновление интереса к препаратам на основе серебра вызвано повышенной резистентностью бактерий. На протяжении тысячелетий серебро применялось в медицине благодаря своим универсальным антибактериальным свойствам. В настоящее время серебро широко используется во многих перевязочных материалах и средствах для местного применения. Так, была доказана эффективность применения серебра против MRSA (метилен-резистентный золотистый стафилококк) и энтерококков, устойчивых к ванкомицину [28]. Местная раневая среда влияет на количество серебра, необходимое для оказания бактериостатического или бактерицидного воздействия [29].

Древесноугольные перевязочные материалы позволяют уменьшать сопровождающий рану запах за счет поглощения вырабатываемых бактериями газов. В случаях значительно большей площади затронутой поверхности повязки с активированным углем выполняют функцию дезодорирующего агента. Многочисленные аэробные бактерии, а также анаэробы, включая виды *Bacteriodes* и *Clostridium*, относятся к числу организмов, обычно вызывающих неприятный запах при ранах, зачастую при язвах на ногах и различных формах грибковых поражений.

1.2.3 Интерактивные раневые покрытия

По мере развития технологий появились интерактивные раневые покрытия, способные, помимо обеспечения защитной функции, к формированию оптимального раневого микроклимата. Они взаимодействуют непосредственно с раневым ложем, способствуя протеканию регенеративных процессов: удалению излишков экссудата, формированию влажной среды с оптимальным pH, обеспечению газообмена, предотвращению бактериальной контаминации. К интерактивным относят пленочные, гидроколоидные, губчатые, гидрогелевые материалы и материалы на основе гидрофибр.

1.2.3.1 Гидрогели

Гидрогели – это сложные гидрофильные органические сшитые полимеры, на 80-90% состоящие из воды, представленные в виде фиксированных гибких пластин или свободно текучих аморфных гелей. Они обладают ограниченной способностью впитывать жидкость из-за набухания, но также могут увлажнять сухую рану, способствуя аутолитической обработке и поддерживая влажную, теплоизолирующую среду в ране. Также было продемонстрировано, что гидрогели снижают температуру раневого ложа до 5°C и индуцируют грануляцию и эпителизацию [30]. Сшитые гидрофильные полимеры являются более эффективным бактериальным барьером, чем окклюзионные повязки, и проницаемы для газа и воды. Гидрогелевые повязки в основном используются для увлажнения сухого раневого ложа, а также для размягчения и удаления слизи и некротических остатков из раны. Из-за высокого содержания воды они не способны обеспечить достаточный дренаж; впитывающая способность характеризуется сравнительно медленной скоростью и, следовательно, такие повязки менее эффективны при нанесении на кровоточащие раны. Как правило, гидрогелевые повязки применяются для вторичной перевязки.

1.2.3.2 Пленочные покрытия

Пленочные покрытия представлены в основном полиуретановыми пленками с нанесенным адгезивным слоем. Пористая структура обеспечивает газо- и парообмен, защищая поверхность раны от внешней микрофлоры. Пленочные покрытия могут изготавливаться из производных нейлона, закреплённых на адгезивном полиэтиленовом каркасе, имея при этом окклюзионные свойства. Пленки обладают прозрачностью и, благодаря эластичности, при нанесении способны плотно прилегать к сложным поверхностям, таким как локти, колени и крестцовые области, не требуя дополнительной фиксации. Большинство существующих брендов пленочных покрытий отличаются однородностью и растяжимостью [31].

Однако пленочные покрытия могут быть применимы только для поверхностных ран, являясь слишком тонкими для глубоких ран и полостей. Кроме того, пленки на основе нейлона обладают ограниченной способностью к впитыванию раневого экссудата, что приводит к накоплению избыточной влаги под повязкой [32]. Это может стать причиной мацерации кожи и размножения бактерий, а также к риска инфицирования и, следовательно, требует регулярной смены изделий и промывания раны физиологическим раствором.

1.2.3.3 Гидрофибры

Гидрофибры представляют собой нетканый материал в формате листовых и ленточных повязок, состоящий из волокон натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-CMC). Основным свойством данного материала является высокая абсорбирующая способность. При контакте с экссудатом повязка переходит в состояние геля.

Гидрофибры применимы для ран различной степени секреции, при использовании на сухих раневых поверхностях

материал пропитывается физиологическим раствором. Материал может оставаться на коже до полной трансформации в гель, однако необходимо использование вторичного покрытия, обычно пленочного или губчатого.

1.2.3.4 Гидроколлоидные перевязочные материалы

Гидроколлоидные повязки имеют внутренний слой, состоящий из гидрофильных коллоидных частиц, таких как карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), пектин, желатин или эластомер, и являющийся самоклеящимся, гелеобразующим и гидрофильным. Внутренний слой впитывает экссудат и, увеличиваясь над разрезом, переходит в гелеобразное состояние, обеспечивая, помимо тепловой защиты раневого ложа, влажную среду для заживления раны. Внешний слой повязок в основном изготавливается из полиуретана и осуществляет герметизацию и защиту раны от бактерий. Гидроколлоидные повязки представлены в различных формах и размерах, также в виде пасты, порошка и гранул. Данный подвид повязок стимулирует аутолитическую обработку и предотвращает инфицирование, поддерживает влажную среду для заживления, устраняет необходимость во вторичной повязке. Гидроколлоидные повязки могут находиться на ране без смены до 7 дней [33].

1.2.3.5 Губчатые раневые покрытия

Представлены пористыми материалами, такими как вспененный полипропилен (поролон) или полидиметилсилоксан (силикон) в форме пластин или форм для заполнения раневых полостей. В силу высокой пористости материала обладают повышенной сорбционной способностью и обеспечивают отведение жидкости с внешней стороны покрытия. Наличие наружного полупроницаемого слоя позволяет сформировать оптимальную для заживления влажную микросреду и исключить возможность

бактериальной контаминации, а внутреннего – предотвратить прорастание грануляционной ткани в поры материала.

Вспененные перевязочные повязки проницаемы для газов и водяных паров. Они эффективно защищают раневую поверхность от механических воздействий за счет прочной структуры и амортизирующих свойств. Применяются при экссудативных ранах средней и тяжелой степени, частичных и глубоких ранах, на которых образуются гранулы или отслаиваются донорские участки, в местах стом, при лёгких ожогах и диабетических язвах, инфицированных ранах при проведении ежедневной замены [34]. При наличии адгезивного слоя могут использоваться в качестве вторичного перевязочного материала. Высокая сорбционная способность губчатых повязок ограничивает применение при сухих или покрытых струпами ранах и сосудистых язвах. Губчатые перевязочные материалы могут оставаться на ране от 4 до 7 дней в зависимости от количества экссудата.

1.3 Критерии современных перевязочных материалов

Большой интерес к перевязочным материалам способствует проведению всё большего количества исследований, что, в свою очередь, влечёт за собой регулярные изменения требований, предъявляемых к современным перевязочным материалам. Наиболее актуальный набор характеристик для раневых повязок на данный момент, согласно литературным источникам, обобщён и представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Предпочтительные характеристики раневых повязок

Значимые для заживления ран функции	Клиническое обоснование
Хирургическая обработка (очищение раны)	Усиливает миграцию лейкоцитов в раневое ложе и способствует накоплению ферментов. Некротизированные ткани, инородные тела и

	частицы продлевают фазу воспаления и служат средой для размножения бактерий
Продолжение таблицы 2	
Обеспечение или поддержка влажной среды в ране	Предотвращает высыхание и гибель клеток, способствует ангиогенезу и синтезу соединительной ткани и поддерживает аутолиз путем регидратации высушенной ткани
Поглощение (удаление крови и избыточного экссудата)	При хронических ранах образуется избыток экссудата, содержащего ферменты, разрушающие ткани, блокируя пролиферацию и активность клеток и разрушая материалы внеклеточного матрикса и факторы роста, что замедляет заживление ран. Избыток экссудата также может привести к мацерации окружающей кожи
Газообмен (водяной пар и воздух)	Проницаемость для водяного пара контролирует выделение экссудата. Низкий уровень кислорода в тканях стимулирует ангиогенез, повышенный уровень кислорода в тканях – эпителизацию
Предотвращение инфекции: защита раны от бактериальной инвазии	Инфекция продлевает фазу воспаления и задерживает синтез коллагена, препятствует миграции эпидермиса и вызывает дополнительное повреждение тканей. Инфицированные раны могут издавать неприятный запах
Обеспечение теплоизоляции	Нормальная температура тканей улучшает приток крови к раневому ложу и усиливает миграцию эпидермиса
Низкая адгезия. Защищает рану от травм	Повязки с высокой адгезией могут стать причиной болевых ощущений и дальнейшего повреждения тканей при снятии
Экономичная смена повязок с низкой частотой	Сравнение перевязочных материалов проводится на основании не стоимости единицы изделия, а стоимости всего лечения

В идеальном случае перевязочные материалы должны выполнять следующие функции:

- оказывать комплексное влияние на раневой процесс;
- по структуре быть высокоэластичными, механически прочными и гигроскопичными;
- быть нетоксичными и гипоаллергенными;
- обладать противомикробным действием для предотвращения вторичного инфицирования и контаминации объектами окружающей среды;
- способствовать поддержанию достаточной аэрации, влажности, определенного уровня pH среды в ране для оптимизации и сокращения сроков заживления;
- эффективно адсорбировать избыточное количество раневого отделяемого и удалять продукты деструкции тканей;
- не вызывать механическую травматизацию подлежащих тканей.

Отмечается необходимость местного обезболивающего и гемостатического воздействия на раневую поверхность.

Помимо прочего, одними из неоспоримых преимуществ раневых повязок является удобство их применения и относительная дешевизна.

1.4. Лекарственные средства

1.4.1 Фармацевтические препараты для местного применения

Данные препараты изготавливаются в жидком виде (растворы, суспензии и эмульсии) и в полутвёрдом виде (мази и кремы). Растворы, такие как повидон-йод, наиболее эффективны на начальных стадиях заживления ран для снижения бактериальной нагрузки, а также в качестве очищающего и шелушащего средства для предотвращения мацерации здоровых тканей

путём удаления некротизированных тканей из свежей раны. Противомикробные средства, такие как серебро, повидон-йод и полигексаметиленбигуанид [35], часто включают в состав перевязочных материалов для контроля или предотвращения инфекции. Физиологический раствор используют для промывания ран с целью удаления омертвевших тканей, а также для смывания растворенных полимерных повязок, оставшихся в ране [36]. Физиологический раствор также используется для орошения сухих ран во время смены повязок, чтобы облегчить их удаление, уменьшив болезненность процедуры для пациента. Однако основной проблемой, связанной с жидкими лекарственными формами, является короткое время пребывания на месте раны, особенно на участках нагноения раневой жидкости.

Полутвёрдые препараты, такие как крем с сульфадиазином серебра и мазь с нитратом серебра [37], используемые для лечения бактериальной инфекции, остаются на поверхности раны в течение более длительного периода времени по сравнению с растворами. При ранах с сильной экссудацией полутвёрдые препараты с меньшей эффективностью удерживаются на поверхности раны из-за изменений структуры и реологических свойств, вызванных впитыванием жидкости.

Входящие в состав современных повязок лекарственные средства играют активную роль в процессе заживления ран, прямо или косвенно, в качестве очищающих или ранозаживляющих веществ для удаления омертвевших тканей, антимикробных препаратов, предотвращающих инфекцию или способствующих регенерации тканей. Ниже описаны некоторые из широко используемых активных соединений и повязок (и новых полимерных систем), используемых для их доставки к местам ранений.

1.4.2 Противомикробные препараты

Целью применения антибиотиков и других антибактериальных препаратов является главным образом предотвращение или борьба с инфекциями, особенно выраженных при язвах диабетической стопы [38], хирургических и несчастных случаях, при которых частота инфекций может быть высокой из-за снижения сопротивляемости организма в результате тяжелых травм. Известно, что в некоторых случаях введение антибиотиков из мазей на основе парафина, таких как субглаллат висмута, повышает эффективность процесса раневого заживления [39]. Распространенные антибиотики, входящие в состав повязок для нанесения на раны, включают диалкилкарбамоилхлорид, повидон-йод и серебро. Антибиотики, наносимые на раны, также включают гентамицин из коллагеновых губок [40], офлоксацин из силиконовых гелевых пластин [41] и миноциклин из хитозановых плёночных повязок [42].

В число новых противомикробных ранозаживляющих повязок входят лиофилизированные фибриновые диски для введения тетрациклина. Было также описано лечение глубоких ожоговых ран кожи с использованием силиконового геля, выделяющего антимикробные вещества, который способствует эпителизации поверхностных ожогов [43]. Для лечения тяжелых ожоговых ран также была разработана повязка из хитозан-полиуретановой плёнки, содержащая миноциклин [44].

Доставка антибиотиков к местным участкам раны может быть предпочтительнее системного введения по нескольким причинам. Дозы антибиотиков, необходимые для достижения достаточной системной эффективности, часто приводят к токсическим реакциям, таким как кумулятивная клеточная и органная токсичность аминогликозидов в области ушей и в почках [45]. Использование повязок для доставки антибиотиков в область раны может обеспечить более высокую совместимость с тканями. Использование более низких доз антибиотиков в составе повязок также

значительно снижает риск системной токсичности. Кроме того, местное наложение повязок может решить проблему неэффективной системной антибактериальной терапии, возникающей в результате нарушенного кровообращения в конечностях при язвах диабетической стопы.

1.4.3 Факторы роста

Факторы роста – это естественные соединения, способные стимулировать рост, пролиферацию и/или дифференцировку живых клеток.

Факторы роста участвуют в клеточном делении, миграции, дифференцировке, экспрессии белков и производстве ферментов. Ранозаживляющие свойства факторов роста опосредуются стимуляцией ангиогенеза и клеточной пролиферации, которые влияют как на выработку, так и на деградацию внеклеточного матрикса, а также играют роль в воспалении клеток и активности фибробластов. Таким образом, факторы роста влияют на воспалительную, пролиферативную и миграционную фазы заживления ран [46]. Существуют различные стимулирующие рост соединения: эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), гормон роста человека и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [47].

Для местного применения вышеперечисленных факторов роста в раневых участках используются различные повязки. К ним относятся гидрогелевые повязки для доставки трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), коллагеновые плёнки для доставки PDGF и гормона роста человека, альгинатные повязки, используемые для доставки эндотелиального фактора роста, полиуретановые и коллагеновые плёночные повязки для доставки EGF. Было показано [48], что новая пористая матрица из коллагена и гиалуроновой кислоты, содержащая тобрамицин, основной FGF и

тромбоцитарный фактор роста, значительно улучшает заживление ран по сравнению с матрицей, содержащей только антибиотик. Также стало известно, что EGF при нанесении в виде крема на порезы стимулирует регенерацию эпидермиса [49]. Большинство факторов роста являются рекомбинантными белками, и выбор подходящей повязки имеет решающее значение для эффективного высвобождения и воздействия на область раны. В обзоре потенциальной роли факторов роста для лечения хронических язв на ногах [50] сообщается об обнадеживающих клинических результатах, однако стоит принять во внимание небольшой размер выборки и противоречивые конечные точки в клинических исследованиях.

1.4.4 Механизм контролируемой доставки в раны

Контролируемое высвобождение лекарственных средств для достижения заданной цели обычно предполагает продление действия активного лекарственного средства с течением времени за счёт обеспечения непрерывного высвобождения из полимерной лекарственной формы [51].

Большинство современных повязок изготавливаются из полимеров, служащих носителями для высвобождения и доставки лекарств к раневым участкам. В литературе приведен ряд клинических исследований о выделении лекарств из современных полимерных раневых повязок. Полимерные повязки, используемые для контролируемой доставки лекарств в раны, включают гидрогели, такие как полилактид-когликолид [52], поливинилпирролидон [53], поливиниловый спирт [54], полигидроксиалилметакрилаты [55], гидроколлоидные и альгинатные [56] и пенополиуретан [57]. Примеры полимерных повязок для раневой доставки лекарств содержат также составы из полимерных биоматериалов, таких как гиалуроновая кислота, коллаген и хитозан [58]. Синтетические полимеры, используемые в качестве набухающих повязок для контролируемой доставки лекарств, включают листовой силиконовый гель и молочную кислоту.

Существуют также сведения о применении композитных повязок, содержащих как синтетические, так и природные полимеры, для контролируемой доставки лекарственных средств в раны [59].

Современные повязки для доставки лекарств к раневым участкам могут применяться в виде гелей, плёнок и пены, в то время как новые полимерные повязки производятся в виде плёнок и пористых губок, таких как лиофилизированные пластины или диски или в виде тканеинженерных полимерных каркасов.

Высвобождение лекарственного средства из полимерных композиций контролируется одним или несколькими физическими процессами, включая (а) гидратацию полимера за счет жидкостей, (б) набухание с образованием геля, (в) диффузию лекарственного средства через набухший гель, (г) возможную эрозию полимерного геля [60]. При рассмотрении контролируемого высвобождения лекарственных средств из раневых повязок на основе полимерных материалов, таких как гидроколлоиды, альгинаты, гидрогели и полиуретан, в момент контакта с раневым экссудатом важную роль играют набухание, эрозия и последующая кинетика диффузии лекарственных средств. При контакте сухой полимерной повязки с влажной раневой поверхностью раневой экссудат проникает в полимерную матрицу, вызывая гидратацию и последующее набухание повязки с образованием геля на поверхности раны. Наблюдаемое набухание происходит из-за сольватации (электростатического взаимодействия между частицами растворённого вещества и растворителя) полимерных цепей, что приводит к увеличению расстояния между отдельными молекулами. В ряде раневых повязок механизм высвобождения лекарственного средства объясняется гидролитической активностью ферментов, присутствующих в раневом экссудате, или, в случае инфицированных ран, бактерий. В исследованиях, использующих различные методы для характеристики набухания гидрофильных полимеров при контакте с водой, было показано, что в водной среде полимер также подвергается процессу релаксации, приводящему к

медленной прямой эрозии гидратированного полимера [61]. В раневых повязках возможно одновременное набухание и растворение материала, каждый из процессов при этом вносит вклад в общий механизм высвобождения лекарства. Однако, как правило, скорость высвобождения лекарственного средства определяется скоростью диффузии растворяющей среды (экссудатов) в полимерную матрицу. Существует предположение, что эрозия является доминирующим механизмом, контролирующим последнюю часть большинства профилей диффузии. Известно, что такие факторы, как разрушение полимерной матрицы в результате диффузии воды и набухания в других лекарственных формах, являются основной причиной отклонений от кинетики, основанной на квадратном корне из времени [62]. Были предложены различные модели для исследования механизмов контролируемого высвобождения лекарственных средств, которые сочетают диффузию, набухание и эрозию. Данные модели основаны на проникновении воды в сухую матрицу и растворении полимера на основе теории рептации полимеров в растворе [63].

Физические свойства всех фармацевтических препаратов, включая раневые повязки, влияют на их конечную эффективность и способствуют достижению желаемых свойств повязок (таблица 2). Конкретные характеристики будут зависеть как от типа раневой повязки, так и от характера поверхности, на которую будет накладываться повязка, и от любых дополнительных повязок, которые могут быть использованы.

Проведённый анализ литературных данных показывает, что разработка современных раневых покрытий эволюционировала от создания простых барьерных материалов к проектированию многокомпонентных систем с функцией контролируемой доставки лекарственных средств. Однако существующие исследования относятся преимущественно к области фармакологии, фокусируясь на биологической активности отдельных компонентов, включая антимикробное действие и стимуляцию роста тканей. Для реализации адресной доставки лекарственных средств в раневую среду

(раздел 1.4.4) и соответствия критериям идеальной раневой повязки (таблица

2) критически важны физико-химические параметры системы, в частности:

1. Совместимость компонентов, определяющая применимость гипотезы об аддитивности свойств в гомогенных системах лекарственных препаратов;
2. Реологическое поведение исходных компонентов и смесей, задающее параметры вакуумно-инфузионной пропитки пористого носителя;
3. Соответствие используемых материалов выбранному способу стерилизации, например, термическая стабильность будущего носителя лекарственной смеси при сухожаровой стерилизации;
4. Кинетика диффузии, влияющая на скорость высвобождения препарата в ране и т.д.

Таким образом, данная работа заполняет существующий пробел, предоставляя экспериментальные данные по совместимости и физико-химическим свойствам смесей лекарственных препаратов и их взаимодействию с пористым поливинилформалем (ППВФ).

2 СОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И НАСЫЩЕНИЕ ИМИ ПОРИСТОГО НОСИТЕЛЯ

2.1 Объекты исследования

В испытаниях на совместимость объекты исследования представляли собой лекарственные препараты и их смеси. При изучении насыщения жидкими компонентами пористого носителя в качестве объектов исследования рассматривались системы пористый носитель – лекарственные препараты.

2.1.1 Лекарственные препараты и смеси лекарственных препаратов

Исследование проводилось с использованием фармацевтических препаратов, приведенных в таблице 3. Рассмотренные лекарства как компоненты подготавливаемых смесей были разделены на три группы в зависимости от действующего эффекта. Помимо исходных компонентов лекарственных препаратов в работе применялись композиции из смесей лекарств, представленные в таблице 4.

Таблица 3 – Исходные лекарственные препараты

№	Название препарата	Действие	Состав
1	Метилурацил	Регенерирующее	Действующее вещество: (в 100 г мази) диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) – 100 мг Вспомогательные вещества: вазелин, ланолин, вода очищенная

Продолжение таблицы 3			
2	Декспантенол	Регенерирующее	Действующее вещество: (в 100 г мази) декспантенол – 5 г Вспомогательные вещества: вазелин, ланолин безводный, парафин жидкий (вазелиновое масло), воск эмульсионный, цетиловый спирт, стеариловый спирт, метилпарагидроксибензоат, вода очищенная
3	Левомеколь	Регенерирующее и антисептическое	Действующее вещество: (в 100 г мази) диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) – 4 г, хлорамфеникол – 0,75 мг Вспомогательные вещества: Макрогол-1500 – 19,05 г, макрогол-400 – 76,200 г.
4	Хлоргексидин	Антисептическое	Действующее вещество: (в 1 л раствора) хлоргексидина биглюконат раствор 20 % - 2,5 мл (эквивалентно содержанию 0,5 г хлоргексидина биглюконата) Вспомогательные вещества: Вода очищенная - до 1000 мл
5	Лидокаин	Обезболивающее, кровоостанавливающее	Действующее вещество: 1 доза содержит: лидокаина гидрохлорид (в пересчете на безводное вещество) - 4,6 мг Вспомогательные вещества: Этанол (этиловый спирт 95 %)

			15,36 г/18,594 мг, пропиленгликоль 3,8 г/4,6 мг, левоментол (L-ментол) 0,076 г/0,092 мг, натрия гидроксид (натрия гидроокись) 0,19 г/0,23 мг, вода очищенная 14,774 г/17,884 мг
Продолжение таблицы 3			
6	Фурацилин	Антисептическое	Действующее вещество: 1 таблетка содержит: нитрофура (фурацилин) – 20 мг Вспомогательные вещества: Винная кислота - 300 мг, натрия гидрокарбонат - 390 мг, натрия карбонат -330 мг, натрия хлорид - 100 мг, макрогол 4000 - 60 мг
7	Мирамистин	Антисептическое	Действующее вещество: (в 1 л раствора) бензилдиметил[3- (миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата (в пересчете на безводное вещество) – 0,1 г Вспомогательные вещества: Воды очищенной – до 1 л
8	Аминокапроновая кислота	Обезболивающее, кровоостанавливающее	Действующее вещество: (в 1 л раствора) аминокaproновая кислота - 50 г Вспомогательные вещества: Натрия хлорид - 9 г, вода для инъекций - до 1 л

Таблица 4 – Смеси лекарственных препаратов

№	Образец (смесь)	Предполагаемое действие
1	Метилурацил + Хлоргексидин	Регенерирующее + антисептическое

Продолжение таблицы 4		
2	Метилурацил + Лидокаин	Регенерирующее + обезболивающее + кровоостанавливающее
3	Декспантенол + Хлоргексидин	Регенерирующее + антисептическое
4	Декспантенол + Лидокаин	Регенерирующее + обезболивающее + кровоостанавливающее
5	Левомеколь + Лидокаин	Регенерирующее + антисептическое + обезболивающее + кровоостанавливающее
6	Левомеколь + Хлоргексидин	Регенерирующее + антисептическое
7	Метилурацил + Фурацилин	Регенерирующее + антисептическое
8	Декспантенол + Мирамистин	Регенерирующее + антисептическое
9	Хлоргексидин + Аминокапроновая кислота	Антисептическое + обезболивающее + кровоостанавливающее
10	Левомеколь + Аминокапроновая кислота	Регенерирующее + антисептическое + обезболивающее + кровоостанавливающее

2.1.3 Пористый поливинилформаль

Пористый поливинилформаль (ППВФ) представляет собой газонаполненный полимерный материал с трёхмерной открытой ячеистой структурой и высокой гидрофильностью полимерной основы. Его получают путём ацетализации поливинилового спирта – представителя поливинилацеталей – формальдегидом в кислой водной среде [64].

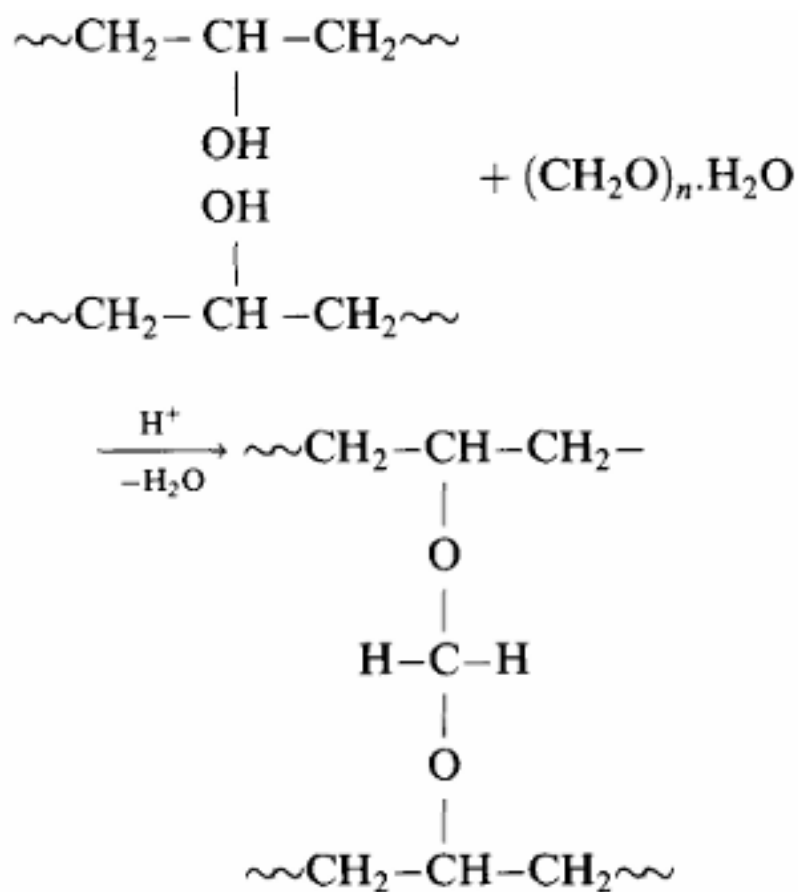


Рисунок 2 – Межмолекулярная ацетализация ПВС [65]

Поливиниловый спирт (ПВС) – это водорастворимый полимер, который легко вступает в реакцию с различными сшивающими веществами, образуя гель. ПВС также является биосовместимым и биоразлагаемым материалом и широко используется в медицинских, косметических и упаковочных материалах. Реакция поливинилового спирта с альдегидами приводит к образованию поливинилацеталей. Их структура содержит ацетальные, гидроксильные и ацетильные группы.

Благодаря развитой пористой структуре и гидрофильности ППВФ обладает высокой водоудерживающей способностью (до 98 % по объёму и 5000 % по массе). В увлажнённом состоянии материал становится мягким и эластичным, однако после высыхания восстанавливает первоначальную форму. Материал проявляет хорошую химическую стойкость, особенно по

отношению к органическим растворителям и щелочным растворам; он нерастворим в воде и углеводородах [66].



Рисунок 3 – Пористый поливинилформаль

2.2 Методы

2.2.1 Оптическая интерферометрия

Метод оптической интерферометрии позволяет охарактеризовать совместимость систем, определив коэффициенты диффузии, а также глубину диффузии. Изображение интерферометра представлено на рисунке 4.

Данный метод основан на явлении многолучевой интерференции от двух плоско-параллельных пластинок, напылённых с внутренней стороны полупрозрачным металлом (платиной) и образующих между собой угол в 2° .

Пучок монохроматического света проходит через образовавшийся зазор и за счет разности хода между прошедшим и отраженным лучом

возникает интерференционная картина, состоящая из чередующихся светлых и темных полос.

В процессе диффузии одного вещества в среду другого интерференционная картина меняется и, исходя из этих изменений, рассчитываются коэффициенты взаимодиффузии. Информация о коэффициентах взаимодиффузии используется для дальнейших физико-химических расчетов, касающихся определения параметров взаимодействия, парциальных коэффициентов диффузии и построений диаграмм фазовых состояний.

Методика проведения эксперимента заключалась в следующем:

- 1) Подготовить ячейку: расположить каплю одного вещества на металлизированной стороне нижней стеклянной пластины; накрыть металлизированной стороной верхней пластины, создав клин 2° посредством двух тонких пластинок фольги толщиной 100 мкм и 120 мкм соответственно; затянуть винты ячейки (рисунок 4);
- 2) Расположить ячейку на линии прохождения луча монохроматического света ($\lambda = 632,8$ нм);
- 3) Добавить из шприца в ячейку жидкий компонент;
- 4) Зарегистрировать интерферограммы в заданные моменты времени, соответствующие 0 мин (контакт), 4 мин, 9 мин, 16 мин, 25 мин, 36 мин, 49 мин и 64 мин;
- 5) Обработать снятые интерферограммы.

Для обработки интерферограмм необходимо определить коэффициент преобразования расстояния из пикселей в мкм, для чего при заданном увеличении 4.7 применили градуированную эталонную пластину со шкалой 1 см (рисунок 5). В соответствии с рисунком 5 маркер 100 пикселей соответствует расстоянию 800 мкм, то есть 1 пиксель равен 8 мкм.

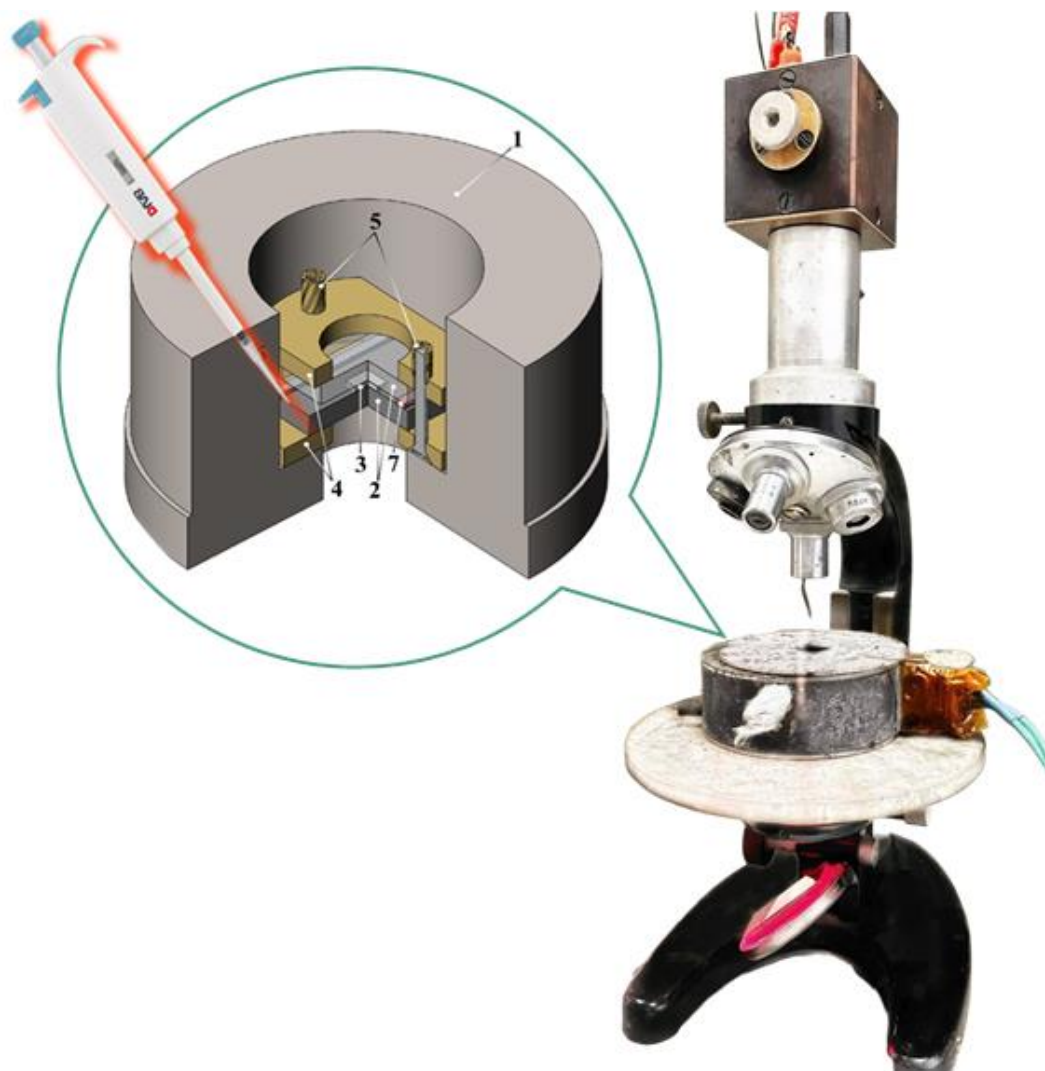


Рисунок 4 – Интерферометр ОДА-2: 1 – термостатирующая рубашка, 2 – стеклянные пластины, 3 – образец, 4 – зажимы ячейки, 5 – винты, 6,7 – клинья разной толщины

Также стоит отметить, что большинство исследуемых систем имеют один оптически непрозрачный компонент (мазь), в результате чего диффузия оценивается по её набуханию/растворению.

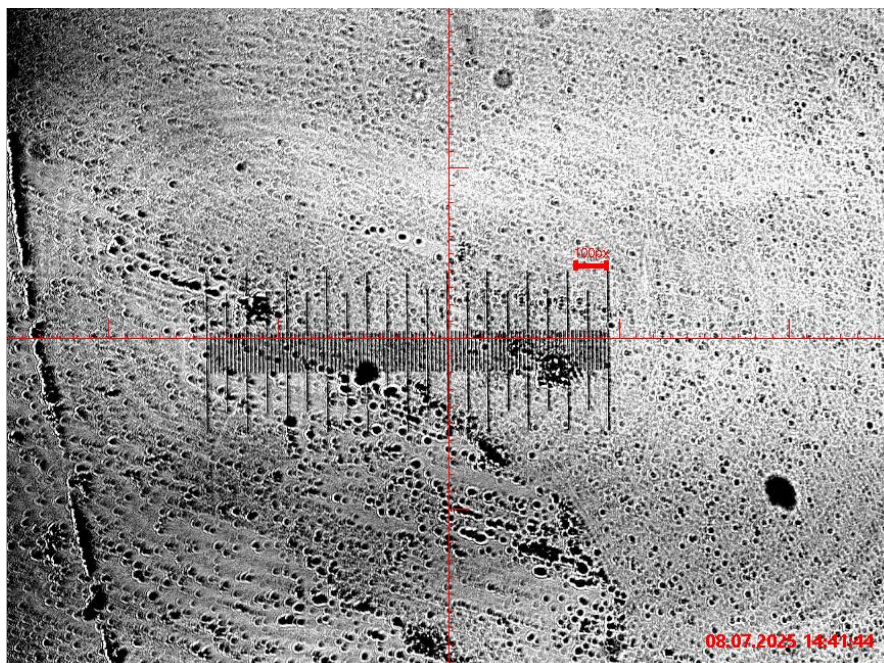


Рисунок 5 – Градуированная шкала для определения коэффициента преобразования расстояния при увеличении 4.7

2.2.2 Вискозиметрия

Приборы, которые измеряют вязкоупругие характеристики твердых тел, твердообразных систем и жидкостей, называются реометрами. Вискозиметр — это реометр, применение которого ограничено исследованиями вязкого течения жидкостей.

Реологические свойства лекарственных препаратов определяли методом ротационной вискозиметрии на ротационном вискозиметре HAAKE RheoStress 1 (Thermo Electron (Karlsruhe) GmbH, Германия), подключенному к циркуляционному термостату HAAKE F6 (Thermo Electron (Karlsruhe) GmbH, Германия). Реологическое поведение при сдвиге для всех образцов исследовали с помощью измерительной системы «конус–плоскость» (титановый ротор-сенсор C35/2 Ti с диаметров 35 мм и углом конуса 2°, измерительная стальная пластина MPC35 с диаметром 36 мм, стандартный зазор 0,105 мм). Испытания проводились в режиме контролируемой скорости

сдвига (CR-режиме) с пошаговым выходом точек на стационарное значение в интервале скоростей сдвига от 0,1 до 100 с⁻¹ при температуре на термостате 25°C. Максимальное время ожидания для достижения условий стационарности было установлено на 60 с. Эксперимент начинали после предварительного термостатирования и уравнивания образца лекарственного препарата в измерительной системе в течение 2 мин при исследуемой температуре. Учитывая влияние сдвиговой предыстории, для получения более достоверных результатов реологические свойства всех лекарственных препаратов определялись на трех независимых образцах.



Рисунок 6 – Ротационный вискозиметр с измерительной системой «конус-плоскость»

По собранным данным в программе строилась кривая течения, отражающая соотношение между напряжением сдвига и скоростью сдвига (характеризующее поведение жидкости при течении) и кривая вязкости – зависимость динамической вязкости от скорости сдвига.

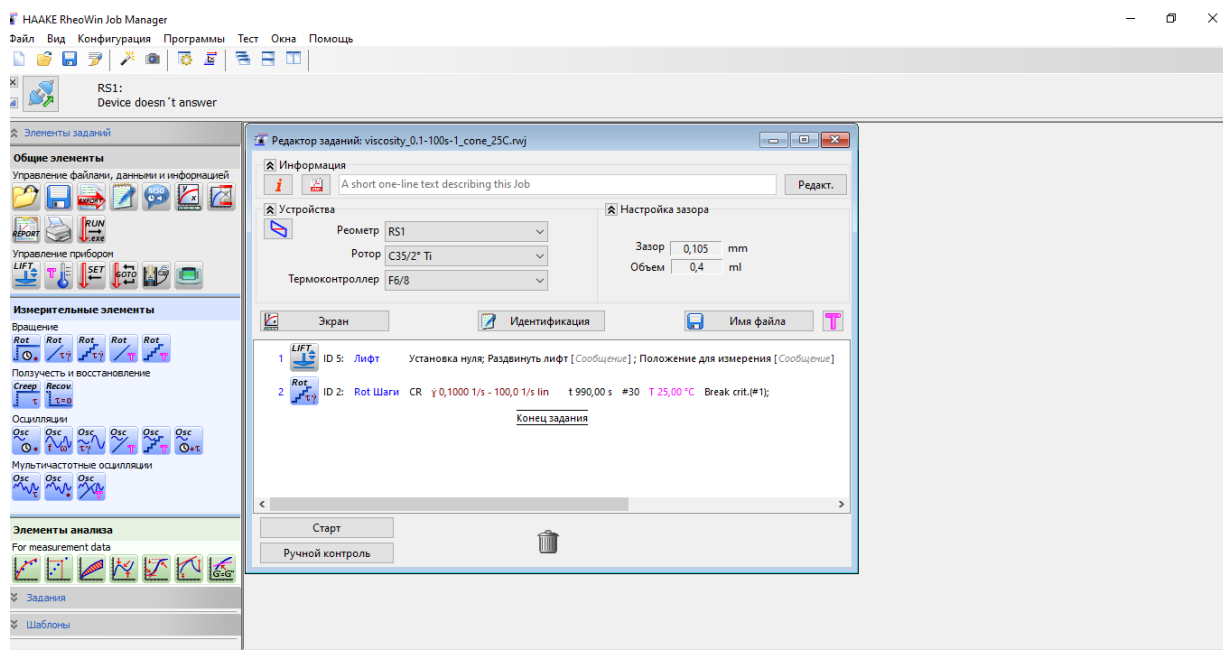


Рисунок 7 – Интерфейс программы HAAKE RheoWin Job Manager

2.2.3 Метод сухожаровой стерилизации

Для применения пористого поливинилформала в качестве среды-носителя для раневых повязок необходимо подобрать метод стерилизации, позволяющий избежать деструкции самого пористого поливинилформала. Как наиболее подходящий метод стерилизации нами выбран метод стерилизации горячим воздухом (сухожаром). Нормативные документы, регулирующие температуру стерилизации медицинских изделий и саму возможность применения данного метода: Приказ Минздрава России от 31.10.2018 №749 и ГОСТ Р ИСО 20857-2016 соответственно.

Применение горячего воздуха для стерилизации медицинских изделий приводит к необходимости проверки стабильности пористого поливинилформала и отсутствия его деструкции при температуре 132 °С (регламентируется Приказом Минздрава России от 31.10.2018 №749). Термостабильность ППВФ проверяли в термошкафу (рисунок 7) при температуре вплоть до 190 °С.



Рисунок 7 – Шкаф сушильный ШС-80-01 СПУ

2.2.4 Гравиметрический метод

Сущность гравиметрического метода заключается в количественном химическом анализе, основанном на точном измерении массы определяемого вещества или его составных частей, выделенных в виде соединений известного состава. Массу образцов определяли с помощью прецизионных весов с точностью до пятого знака после запятой (рисунок 8). Данным методом определяли летучесть жидких компонентов смесей, а также сорбционную емкость пористого поливинилформала.

При определении летучести исходных жидких компонентов смесей исследуемые растворы помещали в кюветы диаметром 37,983 мм с известной площадью испарения 11,326 см² и регистрировали изменение массы с интервалом 5 минут в течение 20 минут. На основе полученных данных рассчитывали среднюю удельную скорость испарения – отношение изменения массы к площади поверхности и времени наблюдения – позволяющую сравнить летучесть препаратов независимо от геометрии пробы.



Рисунок 8 – Прецизионные весы Adventurer Pro

При определении сорбционной способности пористого поливинилформала образец окружностью диаметром 135,4 мм и толщиной 2,5 мм помещался в эксикатор (рисунок 9) с исследуемым жидким лекарственным компонентом. Температура в ходе эксперимента

поддерживалась в диапазоне 24-25,5 °С. Массу образца на начальном этапе фиксировали через равные интервалы в 60 минут для регистрации быстрой кинетики процесса, далее – с увеличением шага измерений до 360 минут по мере приближения системы к равновесному состоянию. Общее время наблюдения составило 24 часа.

Результаты представляли в виде зависимости относительного изменения массы от времени наблюдения. По полученным кривым определяли время достижения равновесной сорбции и максимальную сорбционную емкость материала.



Рисунок 9 – Стекланный эксикатор. Внутри помещен образец из ППВФ и аминокaproновая кислота

2.2.5 Определение скорости пропитки пористого поливинилформаль

Скорость пропитки среды-носителя (пористого поливинилформаль) жидким лекарственным препаратом определяли по авторской методике,

разработанной в лаборатории структурно-морфологических исследований, с применением установки, схема которой представлена на рисунке 10.

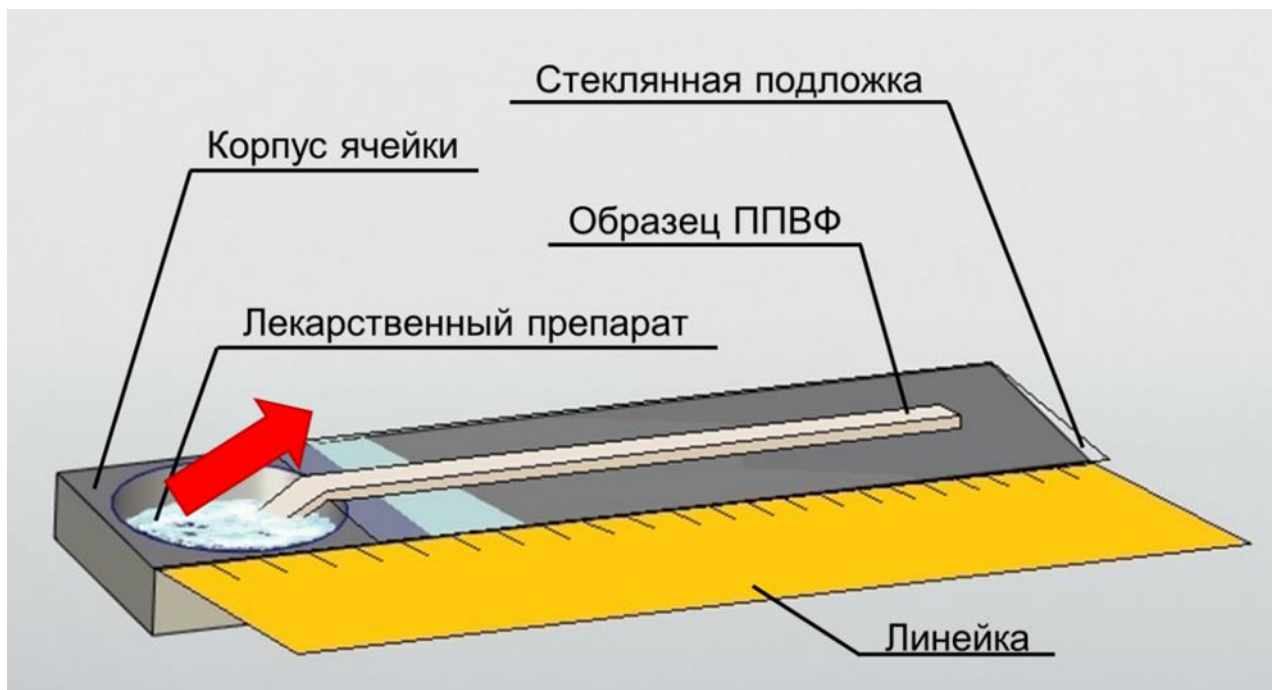


Рисунок 10 – Схема установки для определения скорости пропитки пористого поливинилформала

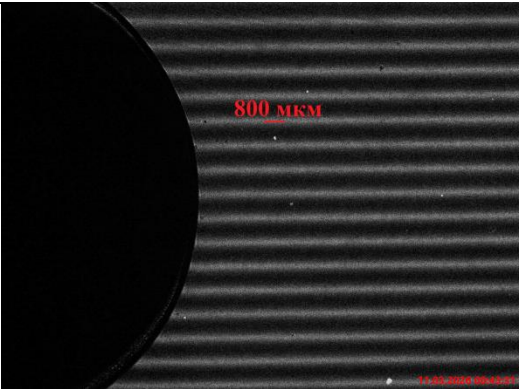
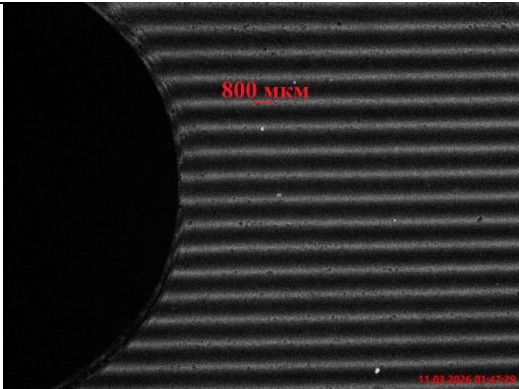
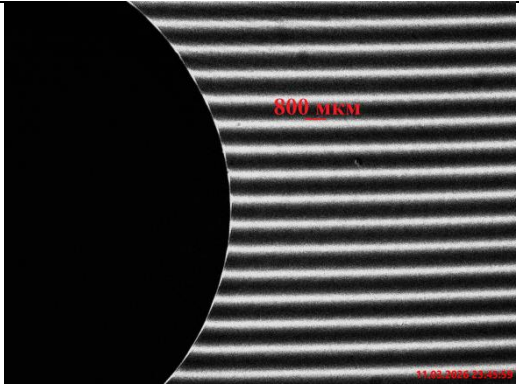
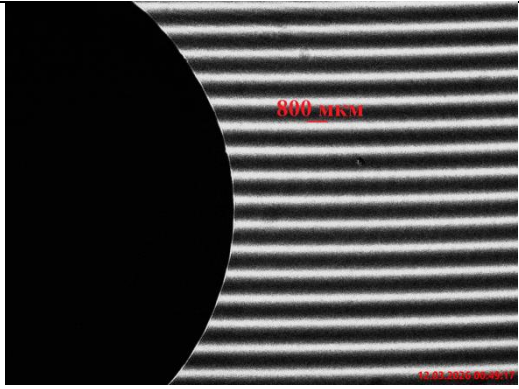
Суть методики заключалась в определении капиллярного всасывания лекарственного препарата в координатах расстояние-время. Для этого образец из ППВФ, представляющий собой стержень с квадратным сечением 3×3 мм и длиной 100 мм, располагался на стеклянной пластинке таким образом, чтобы его конец погружался в лекарственный препарат. Скорость пропитки оценивали по движению фронта вдоль длины образца, фиксируя время секундомером с погрешностью 0,001 с. За точку отсчёта принималось положение фронта в точке перегиба образца (рисунок 10). Для ограничения потенциальной деформации образца во время его набухания, вдоль каждой грани образец также фиксировался стеклянными пластинами.

2.3 Результаты

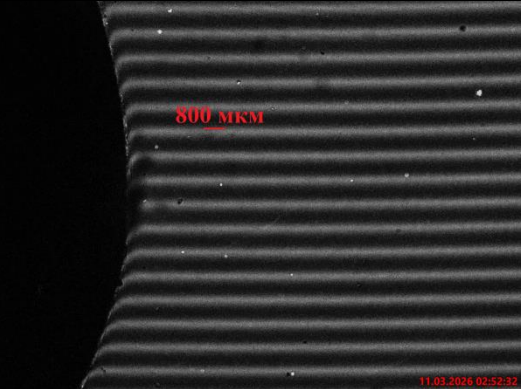
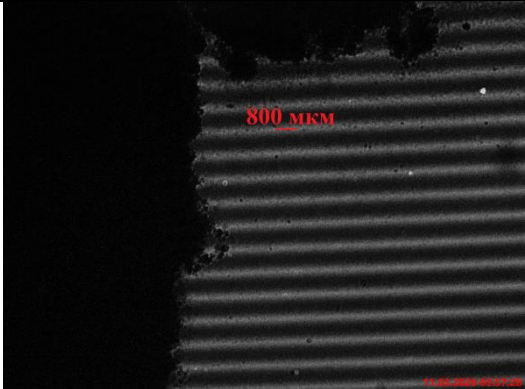
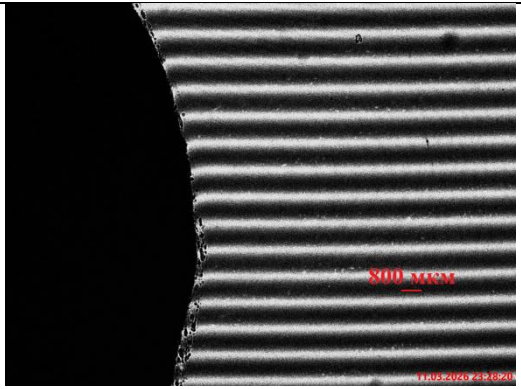
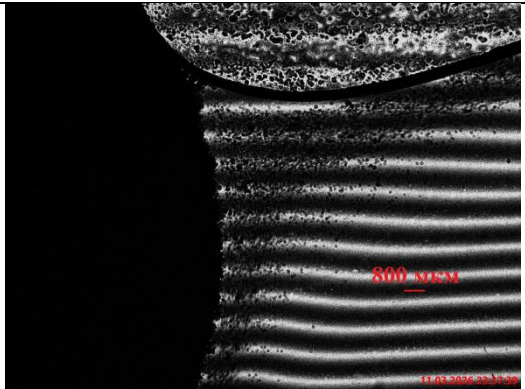
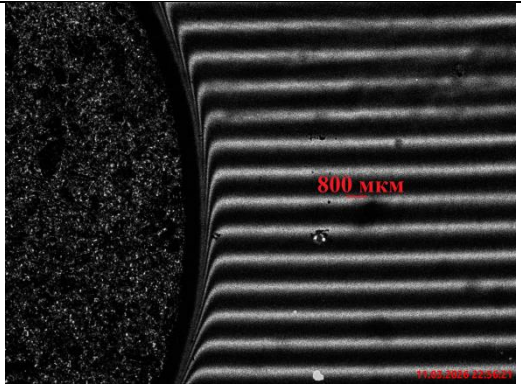
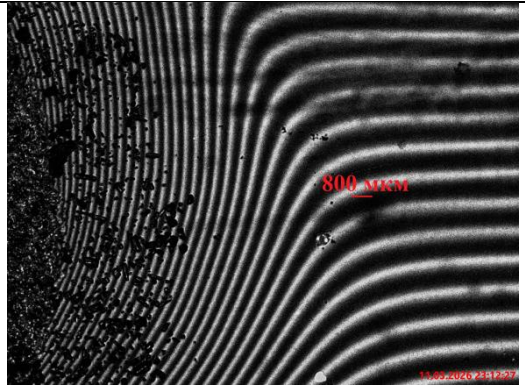
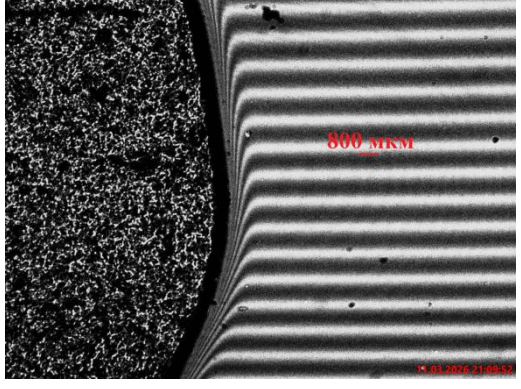
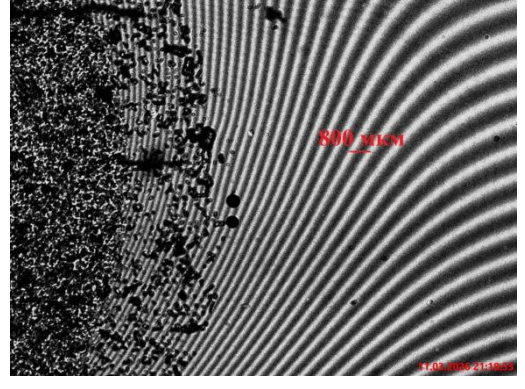
2.3.1 Совместимость компонентов смесей

В таблице 5 приведены интерферограммы, снятые в момент контакта двух компонентов, а также при завершении эксперимента. Время эксперимента не одинаково для всех систем в связи с учётом поведения жидких компонентов системы. Данные интерферограммы позволяют качественно оценить диффузию компонентов. Количественный анализ приведен ниже (рисунок 11). Численные результаты эксперимента представлены в таблице 6 и визуализированы на рисунке 11.

Таблица 5 – Интерферограммы, снятые в начале и в конце экспериментов

№ Смеси	Интерферограмма в момент контакта компонентов	Интерферограмма в конце эксперимента
1	 An interferogram showing a semi-circular dark region on the left and horizontal interference fringes on the right. A red label '800 мкм' is in the center. A timestamp '11.03.2026 01:47:20' is in the bottom right.	 An interferogram showing a semi-circular dark region on the left and horizontal interference fringes on the right. A red label '800 мкм' is in the center. A timestamp '11.03.2026 01:47:20' is in the bottom right.
2	 An interferogram showing a semi-circular dark region on the left and horizontal interference fringes on the right. A red label '800 мкм' is in the center. A timestamp '11.03.2026 01:47:20' is in the bottom right.	 An interferogram showing a semi-circular dark region on the left and horizontal interference fringes on the right. A red label '800 мкм' is in the center. A timestamp '11.03.2026 01:47:20' is in the bottom right.

Продолжение Таблицы 5

3		
4		
5		
6		

Продолжение таблицы 5

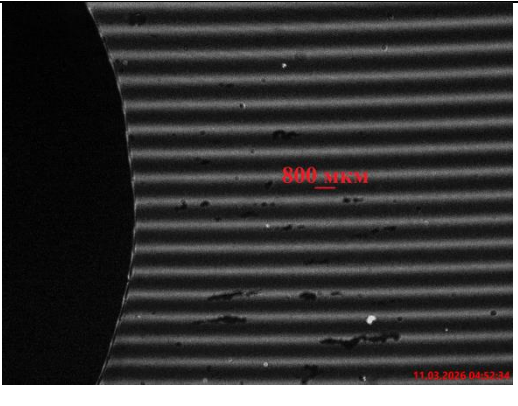
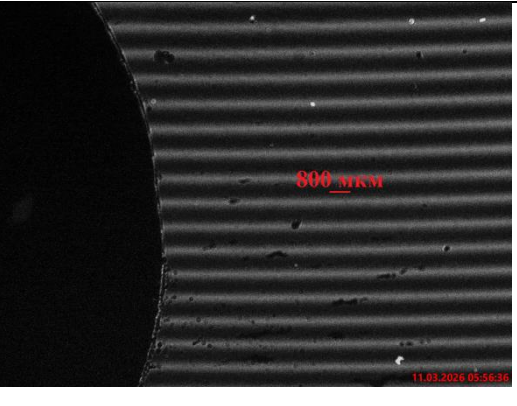
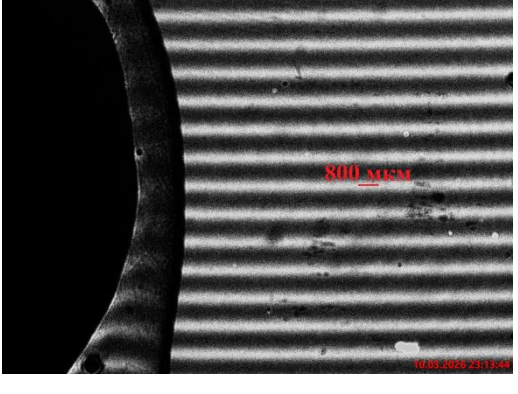
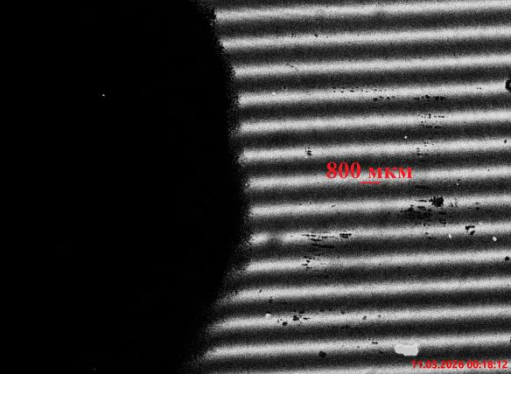
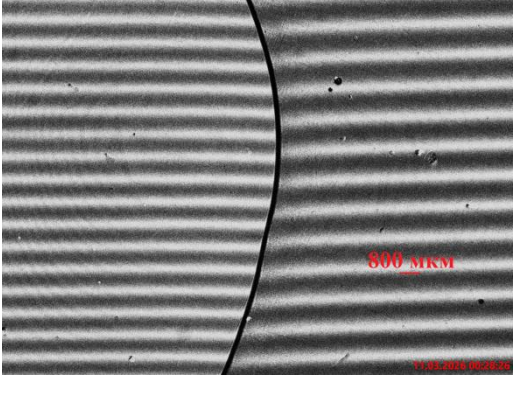
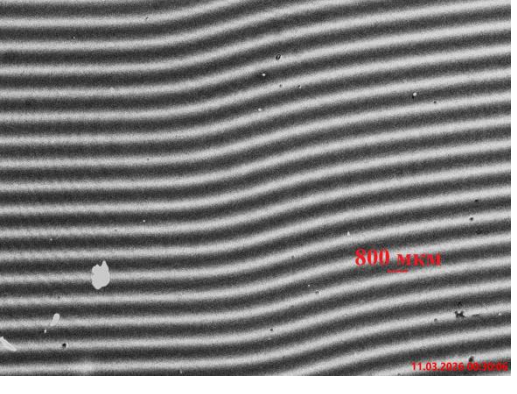
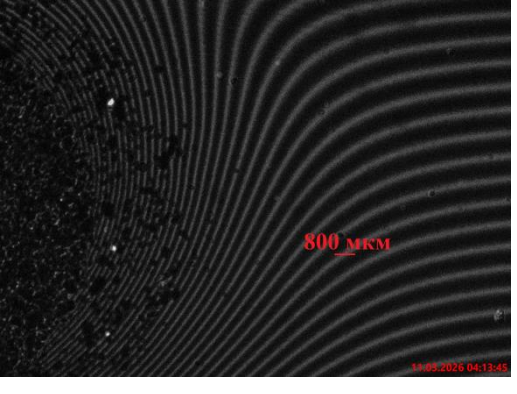
7		
8		
9		
10		

Таблица 6 – Результаты обработки интерферограмм

№ смеси	Характер кривой на графике $\Delta x (\sqrt{t})$	Интерпретация процесса
1	Область плато, $\text{tg } \alpha \approx 0$ С 16-й минуты (т. $\sqrt{t} = 4$) линейное убывание, $\text{tg } \alpha < 0$	Растворение мази в жидком компоненте
2	Отсутствует выраженное возрастание или убывание, $\text{tg } \alpha \approx 0$	Низкая взаимная растворимость компонентов
3	Линейное возрастание, $\text{tg } \alpha > 0$	Набухание мази в жидком компоненте
4	Линейное возрастание, $\text{tg } \alpha > 0$	Набухание мази в жидком компоненте
5	Линейное убывание, $\text{tg } \alpha < 0$	Растворение мази в жидком компоненте
6	Линейное убывание, $\text{tg } \alpha < 0$	Растворение мази в жидком компоненте
7	Отсутствует выраженное возрастание или убывание, $\text{tg } \alpha \approx 0$	Низкая взаимная растворимость компонентов
8	Линейное возрастание, $\text{tg } \alpha \gg 0$	Интенсивное набухание мази в жидком компоненте
9	—	Полная взаимная растворимость компонентов
10	Линейное убывание, $\text{tg } \alpha < 0$	Растворение мази в жидком компоненте

Количественный анализ интерферограмм проводили путем построения зависимостей смещения изоконцентрационных прослоек Δx от квадратного корня из времени $\sqrt{t}$. Линейный характер данных зависимостей свидетельствует о диффузионном механизме смещения исследуемых компонентов. Отклонение от линейности предположительно связано с испарением летучего компонента или протеканием химической реакции.

По изменению размеров оптически непрозрачных объектов исследования также судили о процессах растворения или набухания. При этом положительный тангенс угла наклона указывает на набухание мазовой основы в жидком компоненте, тогда как отрицательный тангенс соответствует растворению мази. Горизонтальный характер кривой свидетельствует об отсутствии значимого массопереноса в исследуемый временной интервал.

Мгновенное смешение компонентов в случае смеси №9 не позволило зарегистрировать кинетику процесса, что указывает на высокую взаимную растворимость препаратов «Хлоргексидин» и «Аминокапроновая кислота».

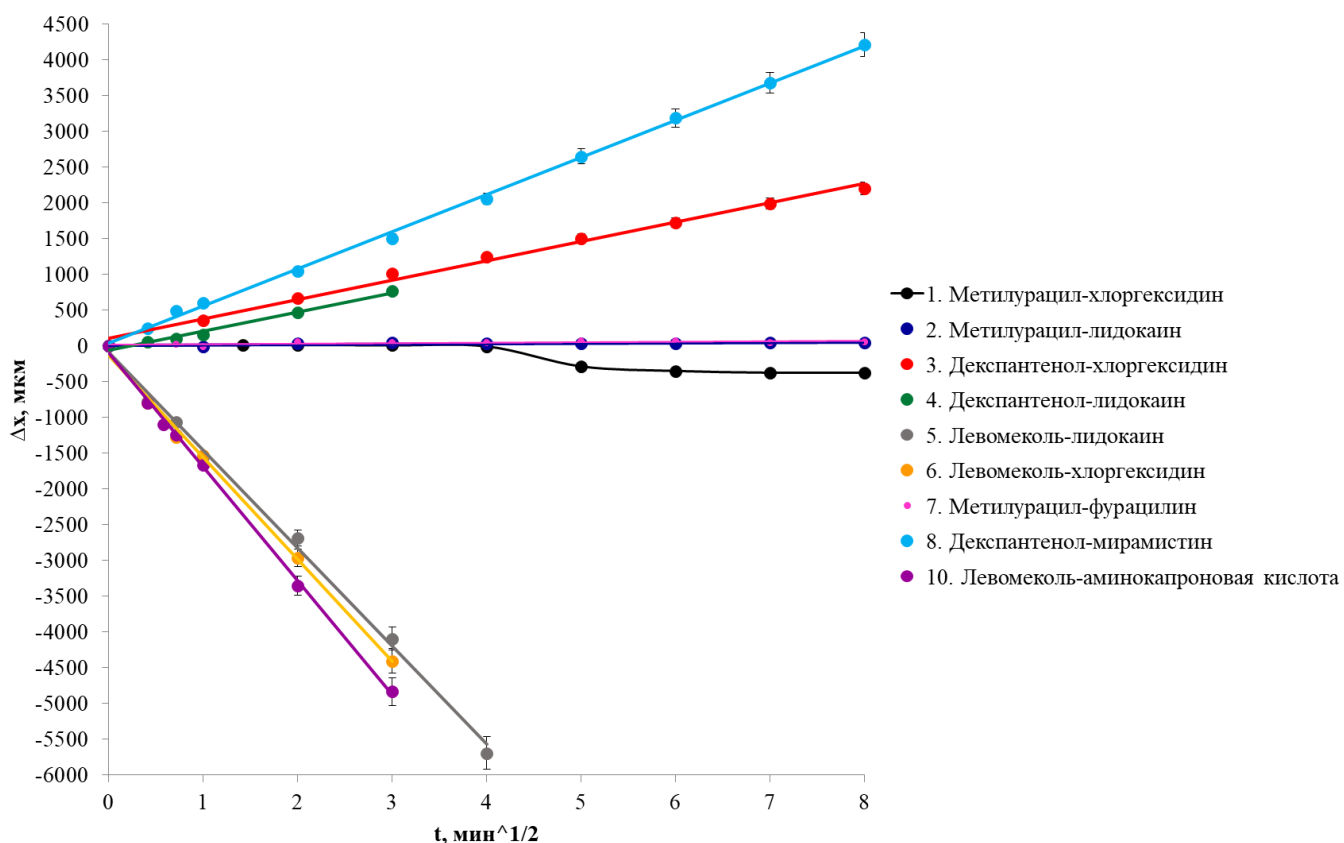


Рисунок 11 – Зависимость смещения изоконцентрационных плоскостей от квадратного корня из времени

2.3.2 Реологические свойства исходных компонентов и их смесей

На рисунках 12-13 и 14-15 представлены кривые течения и кривые вязкости исходных компонентов соответственно. Среди исходных компонентов в виде мазей наиболее вязкой является мазь «Метилурацил». Значение динамической вязкости при начальной сдвиговой скорости исходного компонента «Метилурацил» превышает на порядок величину вязкости двух других исходных мазей, однако при увеличении скорости сдвига разница между значениями вязкостей исходных мазей снижается.

Среди жидких исходных компонентов, представляющих собой ньютоновские жидкости, наибольшей величиной динамической вязкости обладает «Лидокаин», что может быть связано с наличием пропиленгликоля в составе данного препарата.

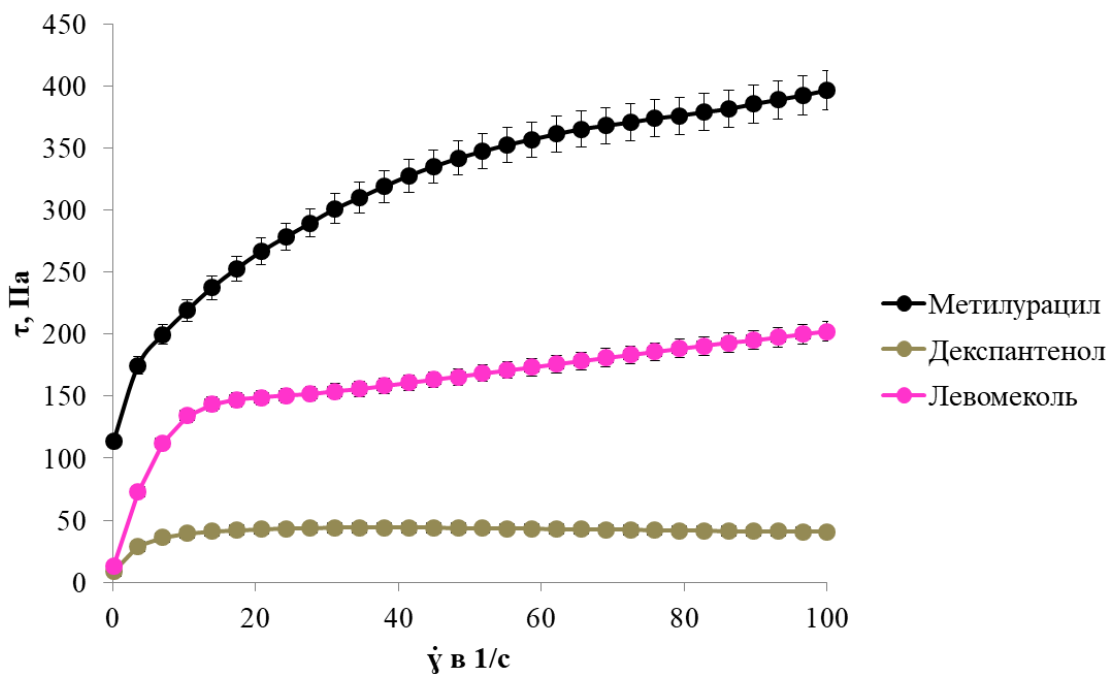


Рисунок 12 – Кривые течения исходных компонентов (мази)

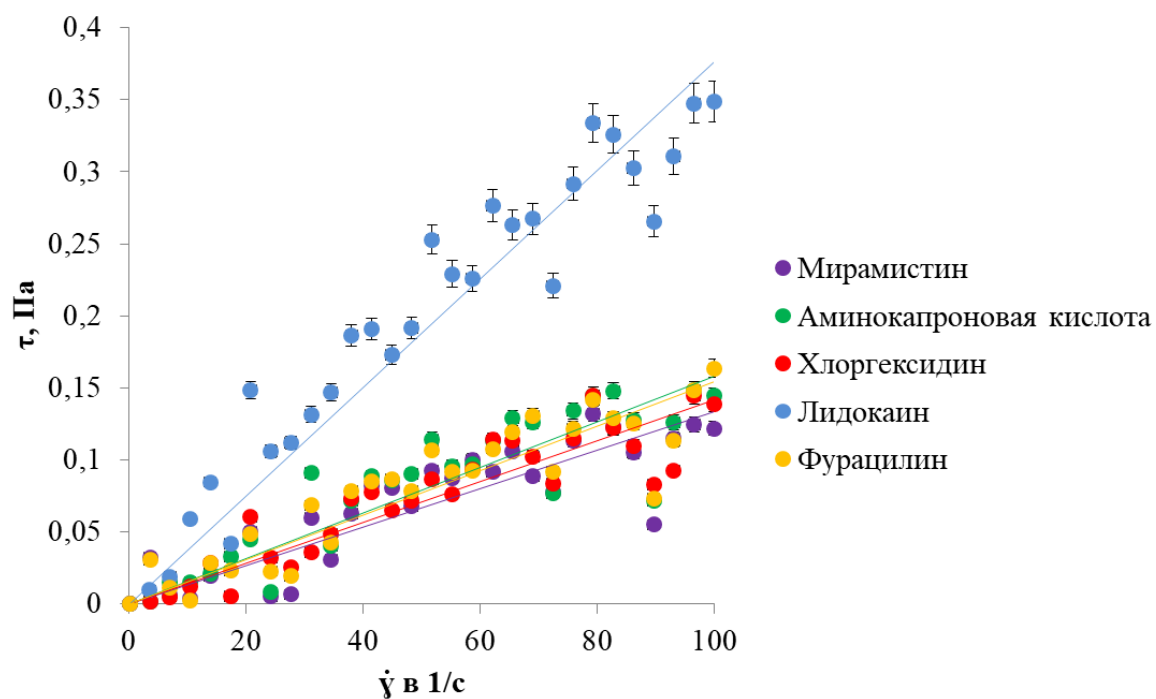


Рисунок 13 – Кривые течения исходных компонентов (растворы)

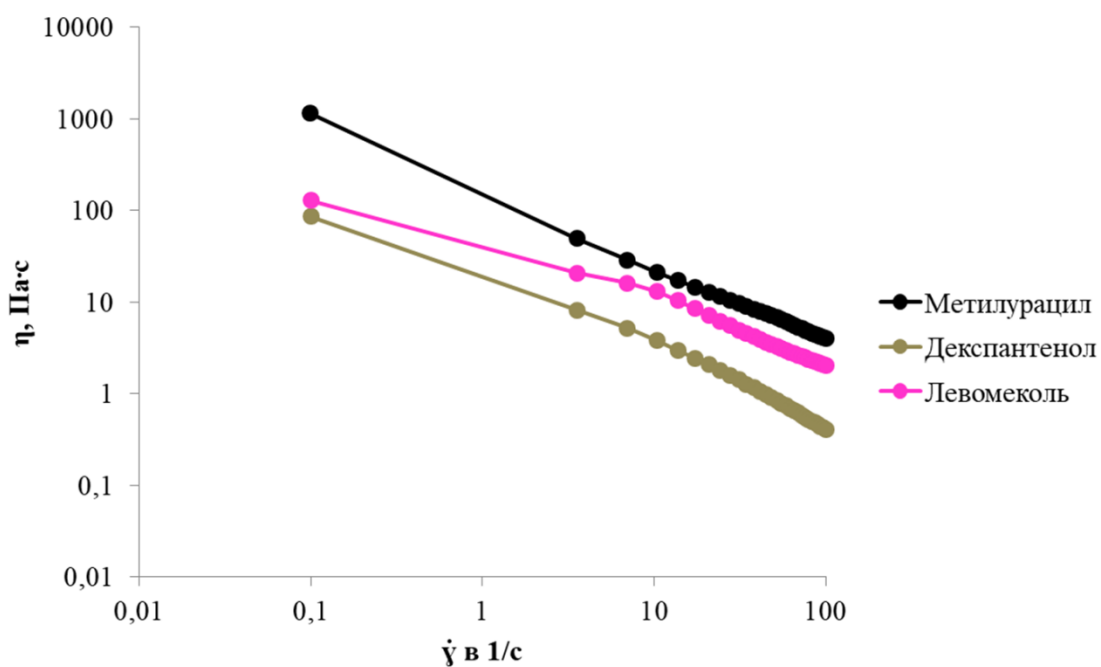


Рисунок 14 – Кривые вязкости исходных компонентов (мази)

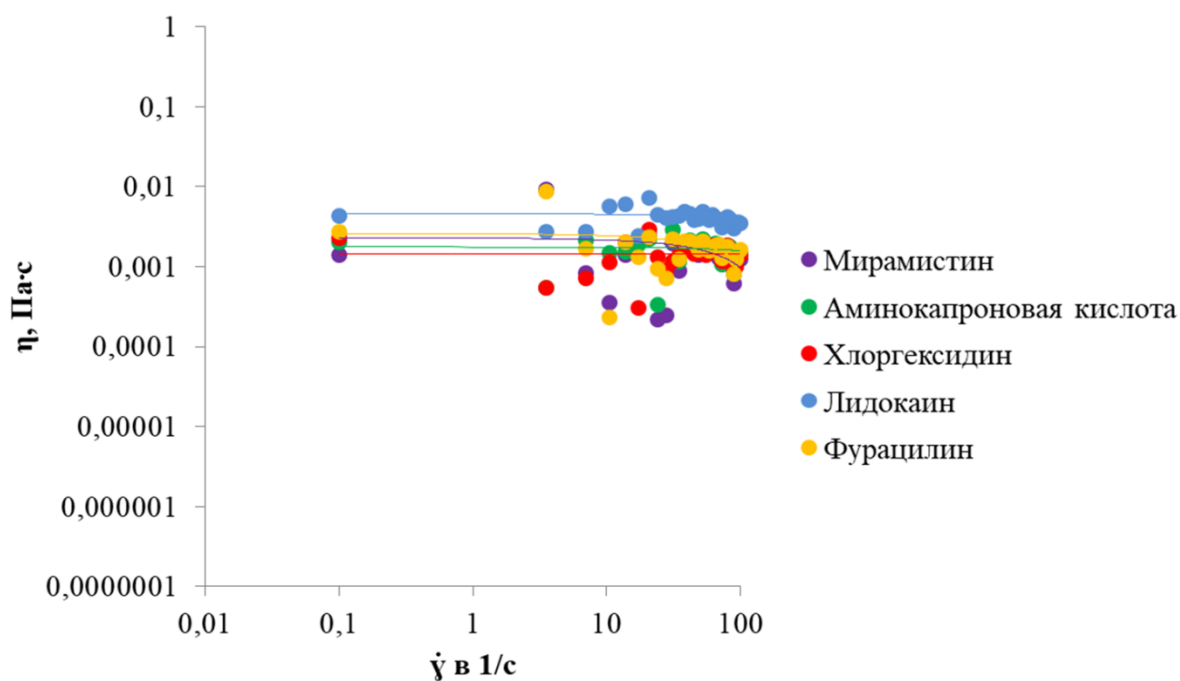
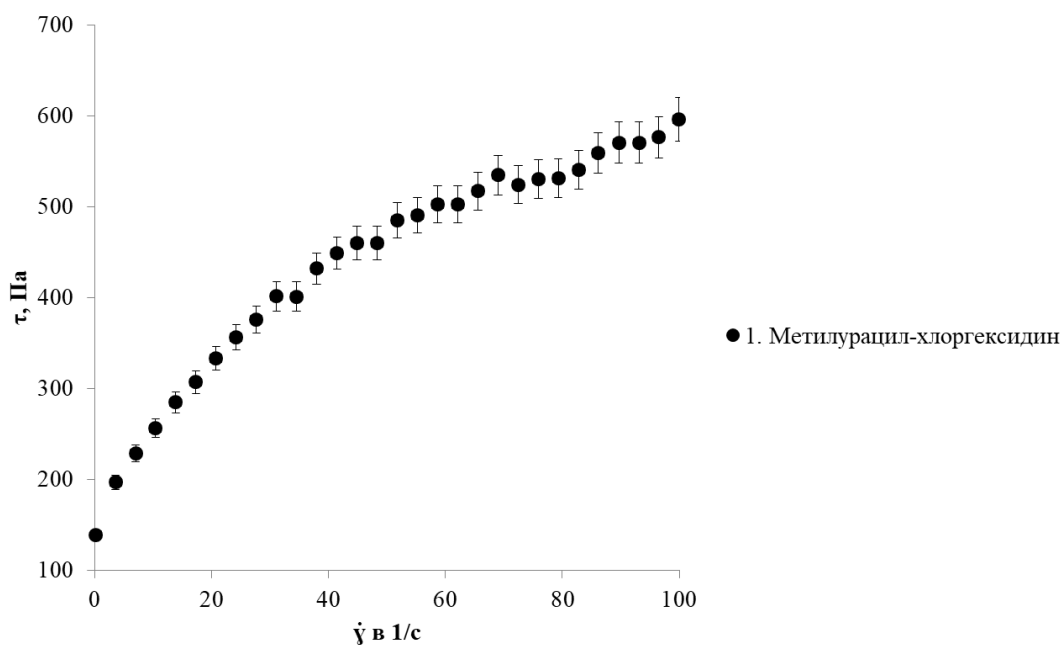
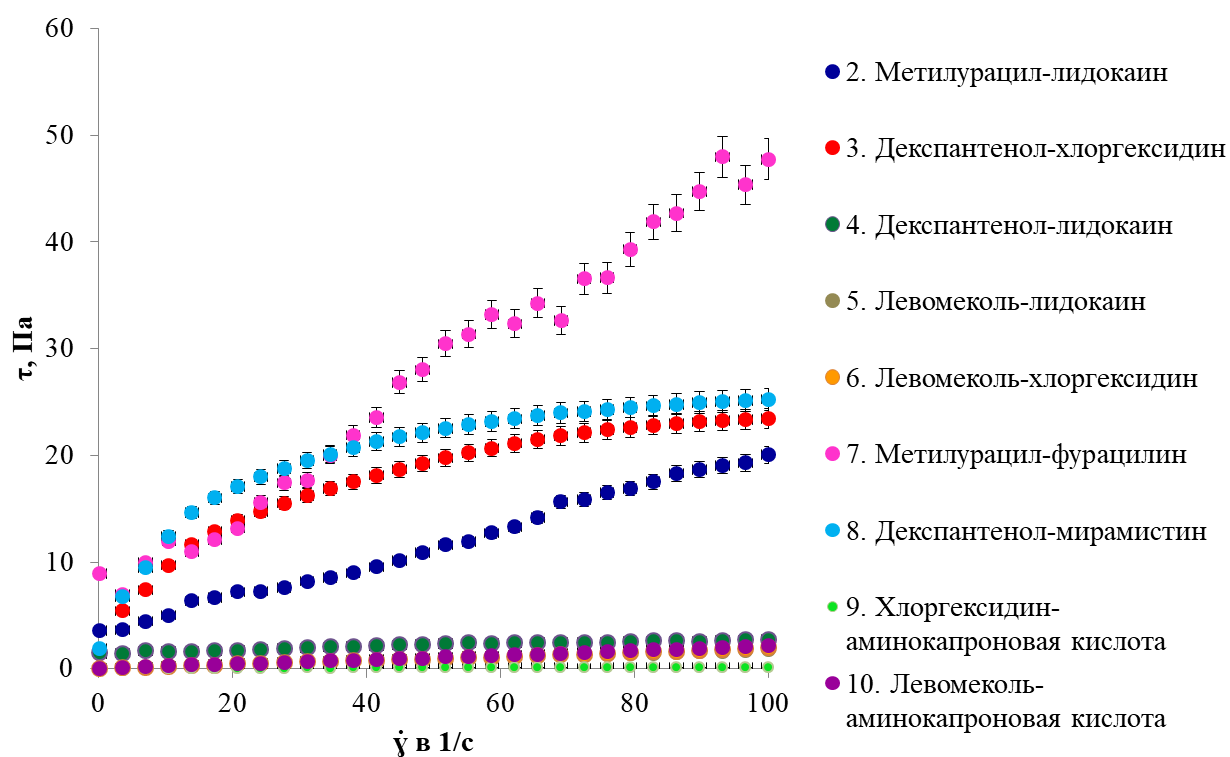


Рисунок 15 – Кривые вязкости исходных компонентов (растворы)

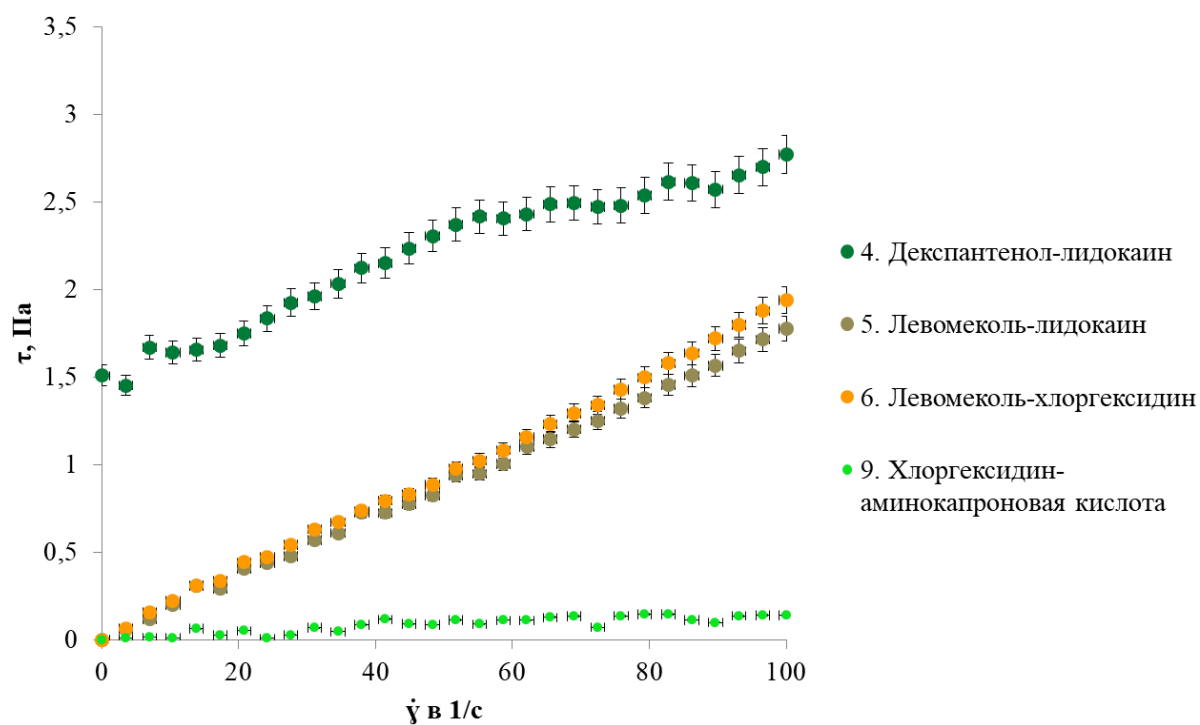
На рисунках 16-17 приведены кривые течения и вязкости исследуемых лекарственных смесей. Обобщенный анализ полученных кривых представлен в таблице 7.



(a)



(б)



(в)

Рисунок 16 – (а) Кривая течения смеси №1, (б) Кривые течения смесей №2-№10, (в) Кривые течения смесей №4, №5, №6, №9

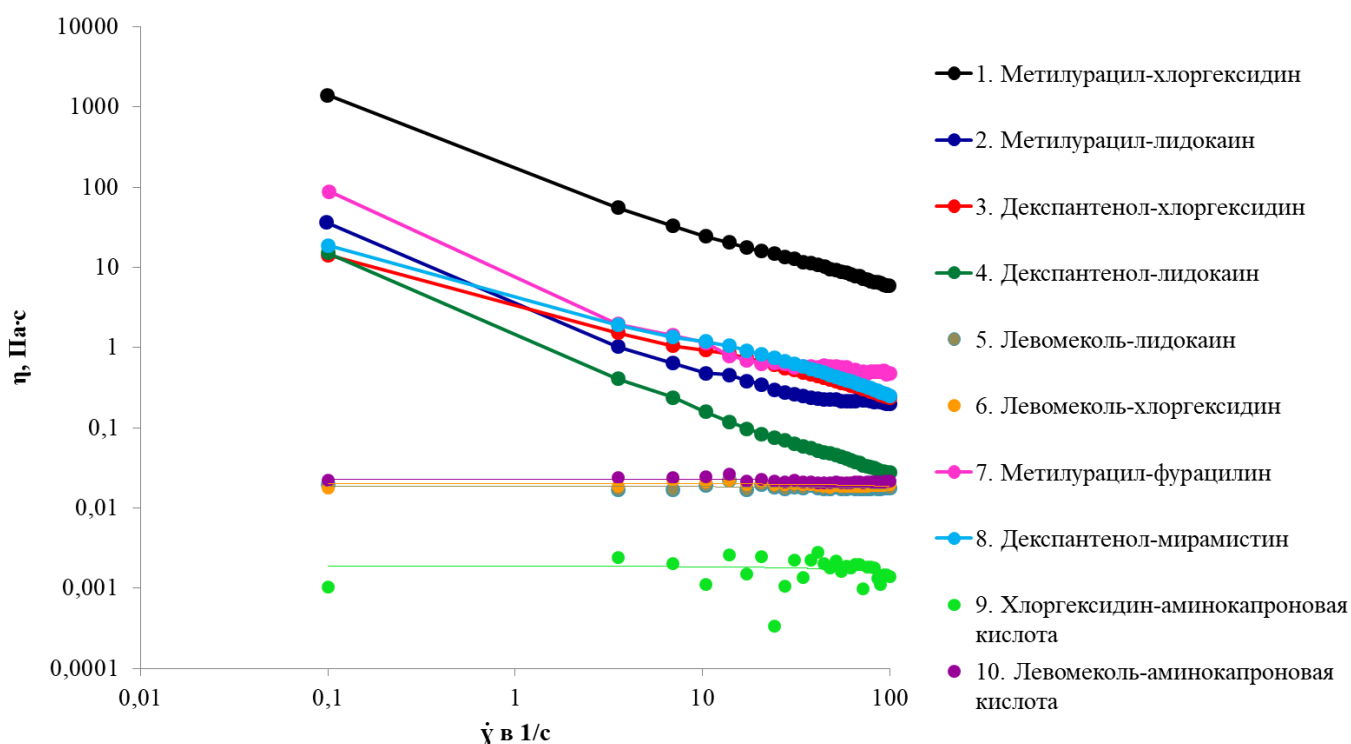


Рисунок 17 – Кривые вязкости исследуемых смесей

Таблица 7 – Результаты вискозиметрии для исследуемых смесей

№	Смесь	Характеристика
1	Метилурацил + Хлоргексидин	Неньютоновская жидкость (псевдопластичная с пределом текучести)
2	Метилурацил + Лидокаин	Ньютоновская жидкость (бингамовская жидкость)
3	Декспантенол + Хлоргексидин	Неньютоновская жидкость (псевдопластичная с пределом текучести)
4	Декспантенол + Лидокаин	Неньютоновская жидкость (бингамовская жидкость) Смесь псевдопластичной с жидкостью Балкли-Гершеля вырождается в бингамовскую. При этом сохраняется предел текучести, но изменяется характер течения
5	Левомеколь + Лидокаин	Ньютоновская жидкость

Продолжение таблицы 7		
6	Левомеколь + Хлоргексидин	Ньютоновская жидкость
7	Метилурацил + Фурацилин	Неньютоновская жидкость (бингамовская жидкость). Смесь бингамовской и ньютоновской жидкостей вырождается в бингамовскую. При этом предел текучести смещается, но сохраняется
8	Декспантенол + Мирамистин	Неньютоновская жидкость (псевдопластичная с пределом текучести)
9	Хлоргексидин + Аминокапроновая кислота	Ньютоновская жидкость
10	Левомеколь + Аминокапроновая кислота	Ньютоновская жидкость

Полученные результаты реологических исследований создают предпосылки для будущих работ в области пропитки раневых повязок лекарственными препаратами различной вязкости, в том числе на мазевой основе, методом вакуумной инфузии.

2.3.3 Термостабильность пористого поливинилформалия

Результаты исследования термостабильности пористого поливинилформалия для применения в качестве среды-носителя лекарственной смеси для раневых повязок представлены в таблице 8.

Изначально образец был термостабилен. По мере увеличения температуры эксперимента наблюдалась деструкция пористого поливинилформалия, начавшаяся при температуре 170 °С и сопровождавшаяся потемнением поверхности (рисунок 18). При дальнейшем увеличении температуры происходило смещение окислительных процессов в объем образца, в результате чего при выдержке в течение 1 часа при

температуре 190 °С образец полностью окислился и подвергся необратимым изменениям геометрических размеров. Главным результатом данного исследования является стабильность пористого поливинилформала при продолжительной выдержке при температуре стерилизации (132 °С), что свидетельствует о возможности применения данного метода для стерилизации потенциальных раневых повязок на основе пористого поливинилформала.

Таблица 8 – Результаты исследования термостабильности ППВФ

Температура, °С	Стабильность
132	Без изменений
150	Без изменений
160	Без изменений
170	Начало деструкции
180	Продолжение деструкции
190	Полная деструкция



Рисунок 18 – Термостабильный образец (слева) и образец, подвергшийся деструкции (справа)

2.3.4 Летучесть жидких исходных компонентов

В данном разделе измерена и проанализирована летучесть исходных жидких компонентов лекарственных препаратов. На рисунке 19 приведена зависимость удельной массы m/S , мкг/см^2 исследуемых жидких компонентов от времени. По наклону кривых рассчитывали среднюю удельную скорость испарения $V_{\text{уд}}$, $\text{мкг/(\text{см}^2 \cdot \text{мин})}$, представленную в таблице 9.

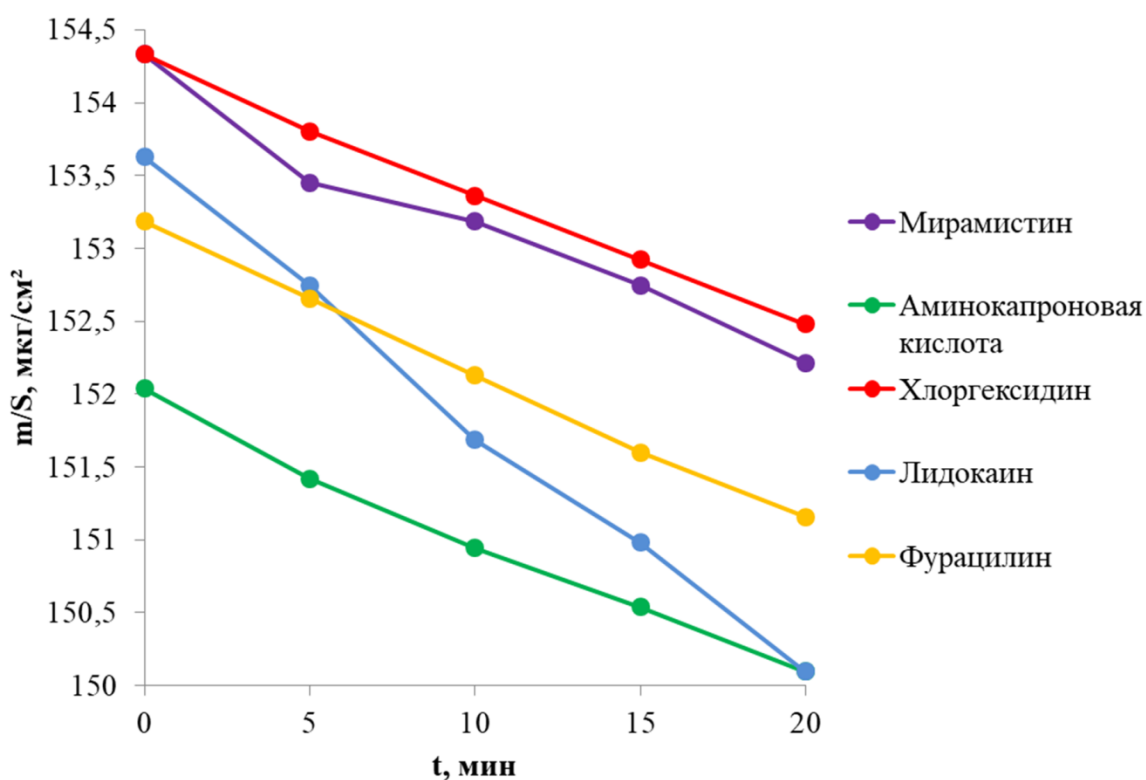


Рисунок 19 – Зависимость удельной массы исследуемых жидких компонентов от времени

Таблица 9 – Средняя удельная скорость испарения исследуемых растворов

№	Название препарата	Средняя удельная скорость испарения $V_{\text{уд}}$, $\text{мкг/см}^2 \cdot \text{мин}$
1	Мирамистин	106
2	Аминокапроновая кислота	97,1
3	Хлоргексидин	92,7

Продолжение таблицы 9		
4	Лидокаин	176,6
5	Фурацилин	101,5

По результатам измерений средняя удельная скорость испарения всех исследуемых жидких компонентов находится в диапазоне $V_{уд} = 92,7\text{--}176,6$ $\text{мкг}/(\text{см}^2 \cdot \text{мин})$. Погрешность определения скорости, рассчитанная по формуле распространения ошибок с учетом погрешности весов ($\pm 0,0002$ г) и измерения диаметра кюветы штангенциркулем ($\pm 0,05$ мм), составила 0,13 $\text{мкг}/(\text{см}^2 \cdot \text{мин})$, или 0,1%. При нормальных условиях хранения, соответствующих стерильным медицинским изделиям и включающих герметичность упаковки, потери жидкого компонента за счет испарения будут незначительными в течение срока эксплуатации повязки.

Таким образом, летучесть исследуемых препаратов не является лимитирующим фактором для их применения в составе раневых покрытий.

2.3.5 Сорбционная емкость пористого поливинилформалия

На рисунке 20 представлены результаты гравиметрического исследования сорбционной способности пористого поливинилформалия при контакте с парами жидких лекарственных препаратов.

Анализ кривых сорбции показывает, что все исследуемые компоненты проникают в пористую структуру носителя, о чем свидетельствует монотонный рост массы образца. В промежутке времени 0-400 мин наблюдается быстрое увеличение массы, обусловленное максимальным концентрационным градиентом. По мере заполнения пор градиент уменьшается, и скорость процесса снижается, выходя на равновесное значение (плато насыщения ППВФ).

Оценка сорбционной емкости ППВФ проводилась на основе прироста массы образца для каждого раствора (таблица 10). Погрешность определения

прироста массы, рассчитанная по формуле распространения ошибок для частного m/m_0 с учётом погрешности весов ($\pm 0,0002$ г), составила $\sim 0,01\%$.

Наиболее выраженная сорбционная емкость ППВФ за все время эксперимента наблюдается по отношению к препарату «Фурацилин» ($\Delta m = 22,01\%$). Умеренная сорбция ППВФ характерна для препаратов «Мирамистин» (20,98%), «Хлоргексидин» (20,42%) и «Аминокапроновая кислота» (20,03%), тогда как «Лидокаин» демонстрирует наименьшее поглощение (14,75%).

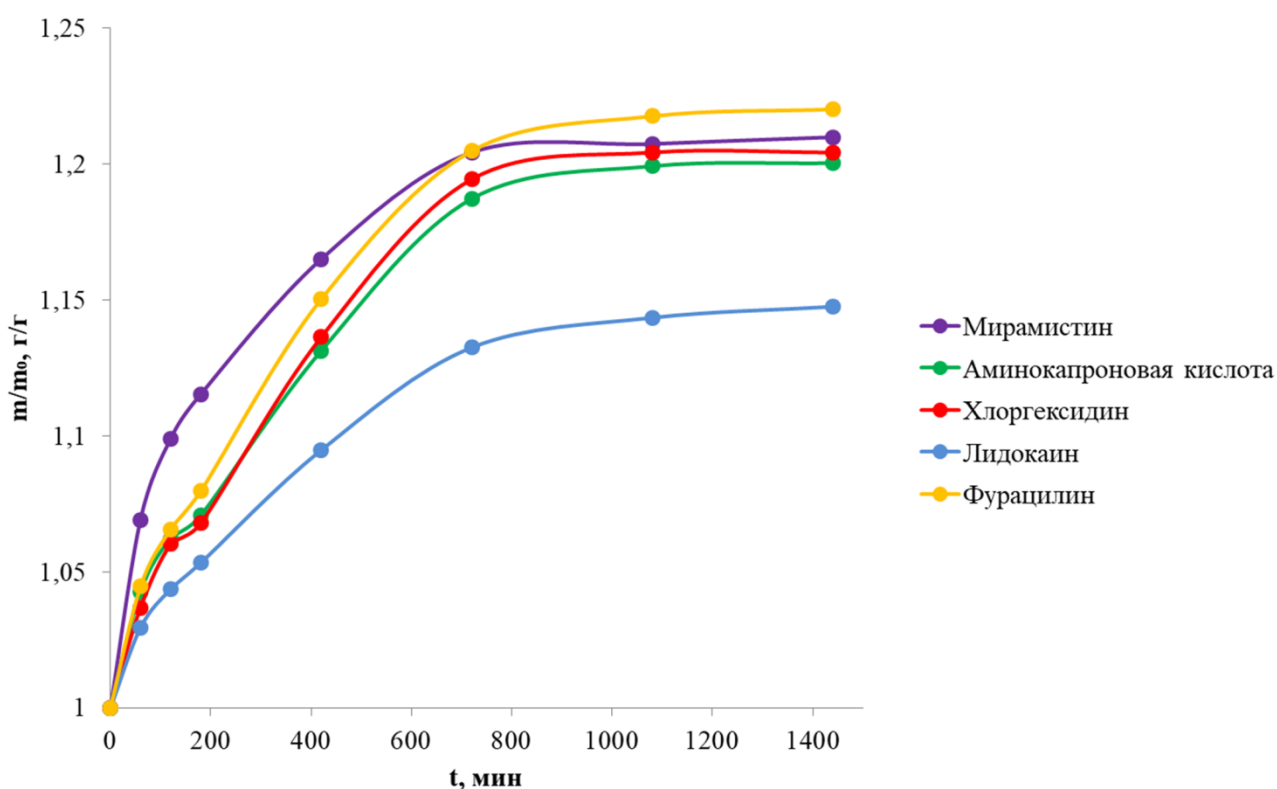


Рисунок 20 – Зависимость относительного изменения массы образца пористого поливинилформала от времени выдержки в парах жидких лекарственных препаратов

Таблица 10 – Прирост массы образца ППВФ

№	Название препарата	Прирост массы Δm , %
1	Мирамистин	20,98

Продолжение таблицы 10		
2	Аминокапроновая кислота	20,03
3	Хлоргексидин	20,42
4	Лидокаин	14,75
5	Фурацилин	22,01

Полученные данные отражают способность ППВФ эффективно поглощать и удерживать исследуемые лекарственные препараты, что подтверждает перспективность использования данного материала в качестве носителя для создания многокомпонентных раневых покрытий.

2.3.6 Скорость капиллярной пропитки пористого поливинилформаль

На рисунках 21-25 приведены кривые капиллярной пропитки жидких лекарственных препаратов в пористый поливинилформаль. Для каждого компонента построена аппроксимация экспериментальных данных полиномом второй степени, что физически обосновано снижением скорости капиллярного всасывания по мере заполнения пор.

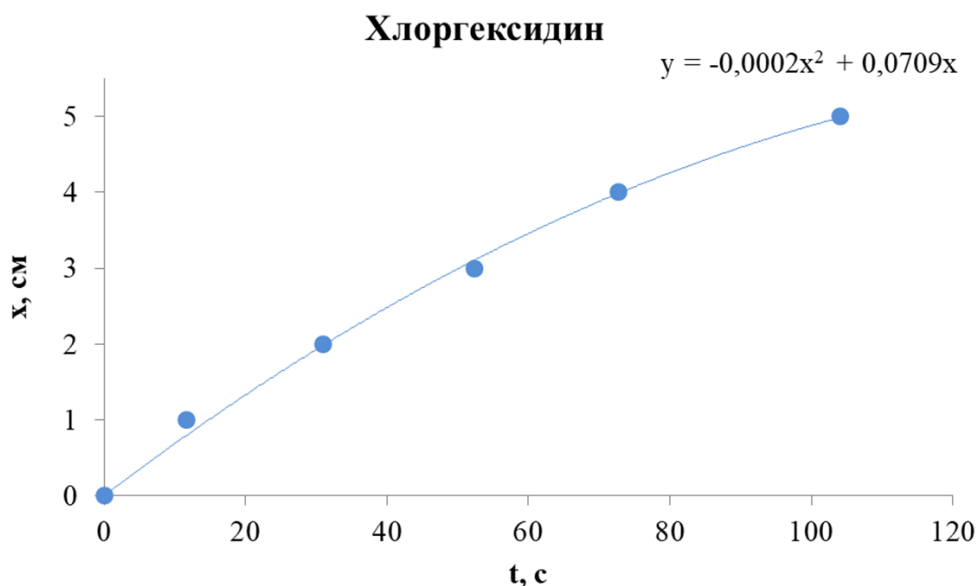


Рисунок 21 – Капиллярное всасывание препарата «Хлоргексидин» в ППВФ

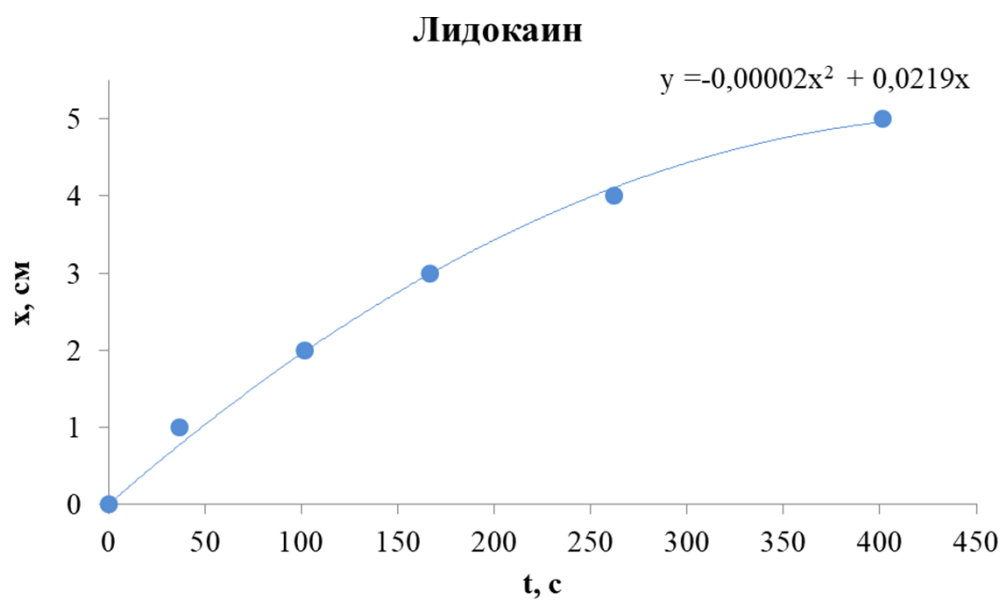


Рисунок 22 – Капиллярное всасывание препарата «Лидокаин» в ППВФ

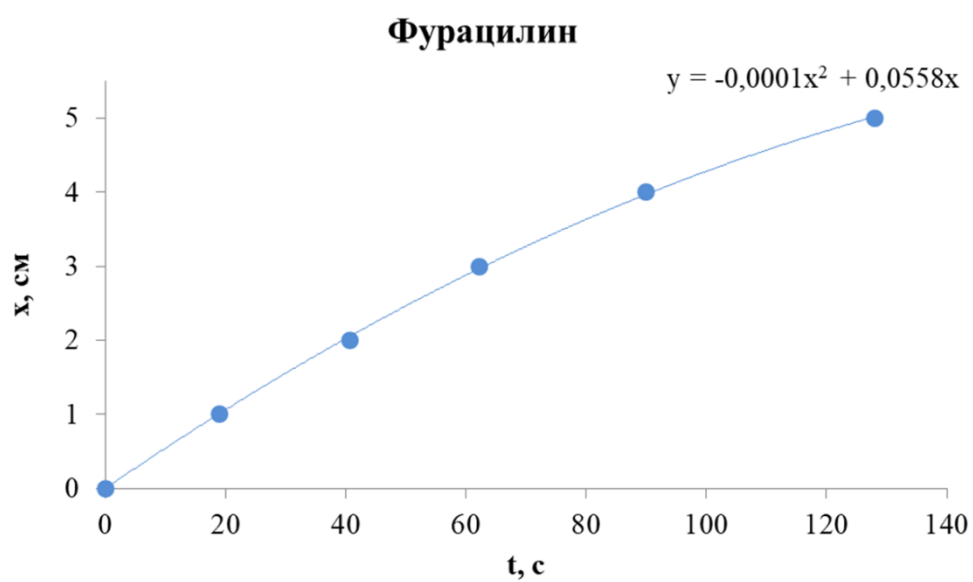


Рисунок 23 – Капиллярное всасывание препарата «Фурацилин» в ППВФ

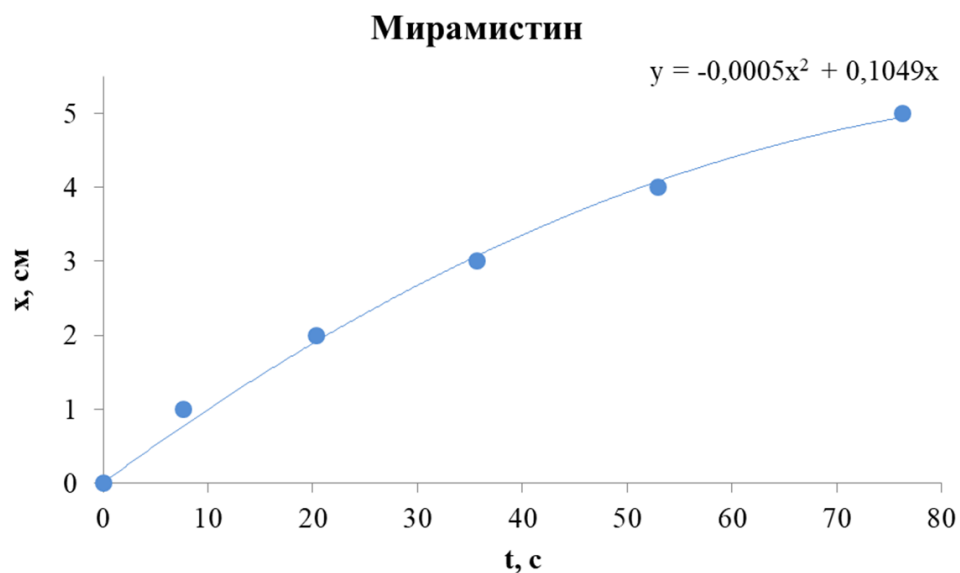


Рисунок 24 – Капиллярное всасывание препарата «Мирамистин» в ППВФ

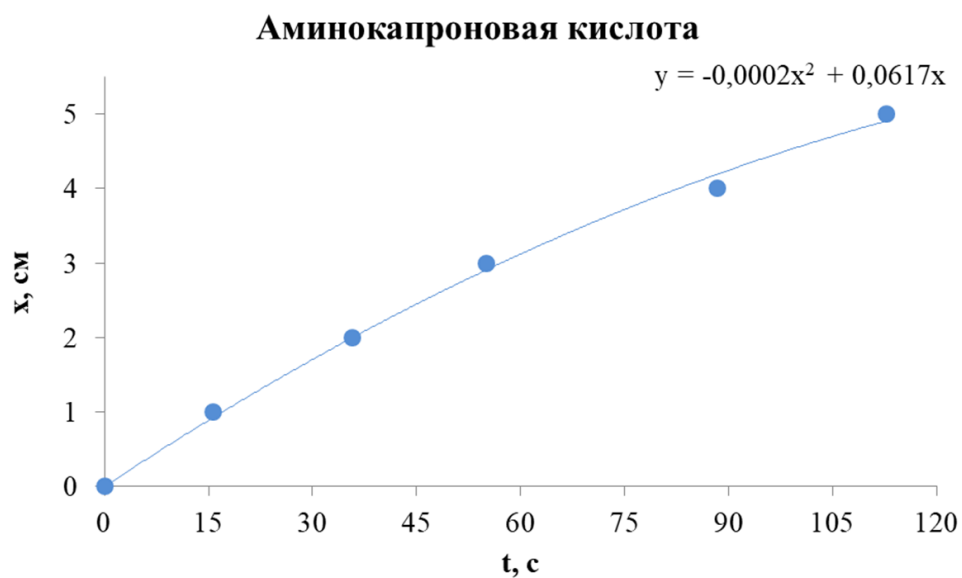


Рисунок 25 – Капиллярное всасывание препарата «Аминокапроновая кислота» в ППВФ

Среднюю скорость пропитки $V_{ср}$ рассчитывали как отношение пройденного расстояния $x = 5$ см к среднему времени достижения этой точки по всем экспериментам для данного препарата. Численные значения средних скоростей пропитки представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Средние скорости пропитки ППВФ исследуемыми растворами

№	Жидкий лекарственный препарат	Средняя скорость пропитки V_{cp} , см/с
1	Хлоргексидин	0,048
2	Лидокаин	0,012
3	Фурацилин	0,039
4	Мирамистин	0,064
5	Аминокапроновая кислота	0,044

Наиболее высокую скорость пропитки демонстрирует «Мирамистин», что связано с низкой вязкостью препарата и, предположительно, хорошим смачиванием поверхности ППВФ. Медленнее всего в капиллярную структуру носителя проникает препарат «Лидокаин». Значительное замедление процесса может быть обусловлено как более высокой вязкостью раствора, так и специфическим взаимодействием молекул лидокаина с функциональными группами полимера, затрудняющим продвижение фронта смачивания.

На рисунке 26 представлена зависимость динамической вязкости исследуемых растворов от средней скорости капиллярной пропитки. Анализ показывает выраженную линейную обратную корреляцию: с увеличением динамической вязкости лекарственного препарата скорость капиллярного впитывания в структуре ППВФ снижается.

Препараты с относительно низкой вязкостью – «Мирамистин» ($\eta_{cp} = 0,0016$ Па·с), «Хлоргексидин» ($\eta_{cp} = 0,0016$ Па·с), «Аминокапроновая кислота» ($\eta_{cp} = 0,0017$ Па·с), «Фурацилин» ($\eta_{cp} = 0,002$ Па·с) – демонстрируют высокие показатели пропитки. Так, средняя скорость капиллярного впитывания данных веществ $V_{cp} \geq 0,039$ см/с. Препаратом «Лидокаин», обладающим наибольшей вязкостью ($\eta_{cp} = 0,0040$ Па·с) среди исследуемых растворов, пористый поливинилформаль пропитывается со скоростью в 3,19 раза меньшей по сравнению с остальными компонентами.

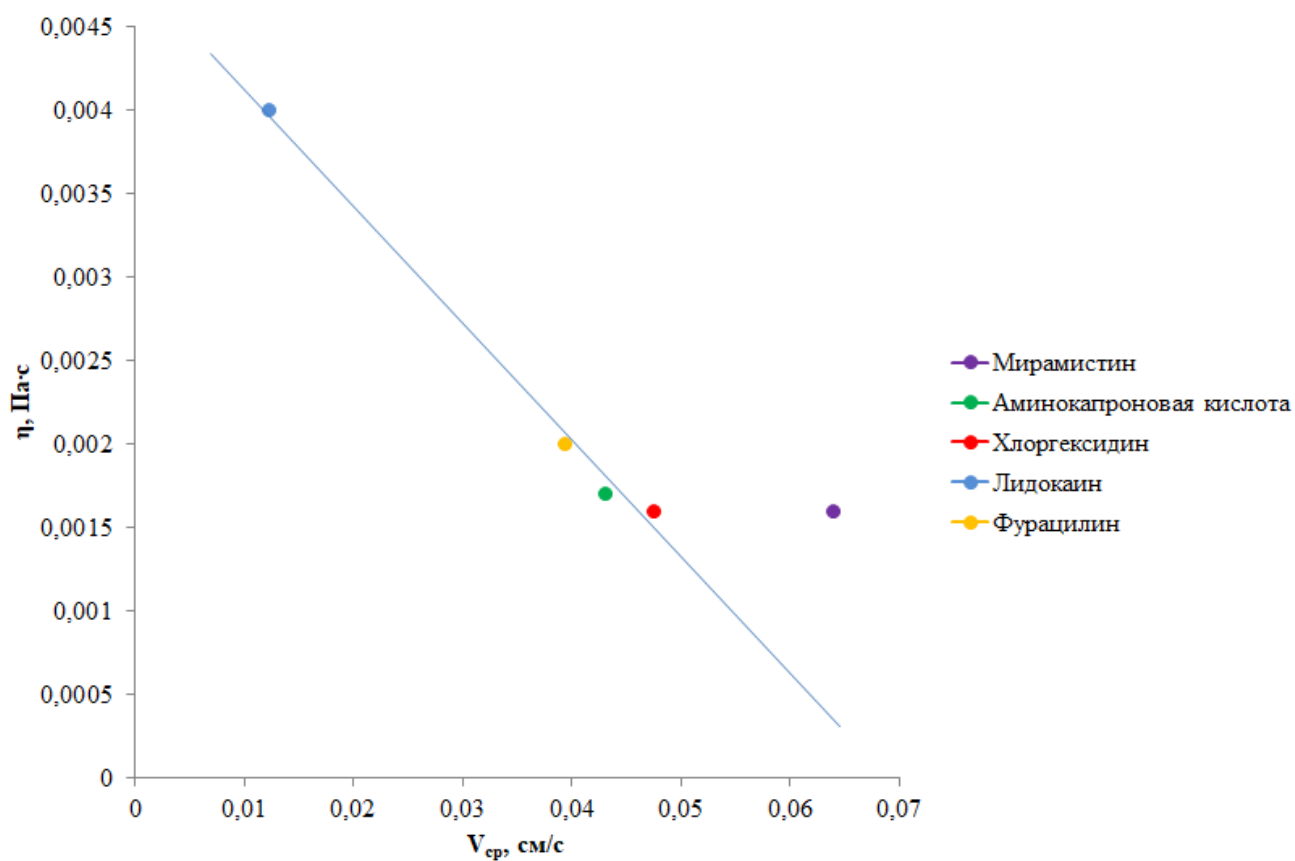


Рисунок 26 – Зависимость динамической вязкости исследуемых растворов от средней скорости капиллярного всасывания в ППВФ

Таким образом, реологические свойства жидкой фазы напрямую определяют эффективность вакуумно-инфузионной пропитки, что позволяет прогнозировать время пропитки носителя на основе реологических данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы исследованы физико-химические свойства лекарственных препаратов и бинарных смесей на их основе, а также взаимодействие данных препаратов и смесей с пористым поливинилформалем для создания функциональных раневых покрытий.

При проведении анализа требований к современным перевязочным материалам была обоснована необходимость комплексного подхода, сочетающего биологическую активность препаратов с учётом их физико-химических параметров.

Методом оптической интерферометрии установлен диффузионный характер взаимодействия большинства исследуемых смесей. Выявлены специфические эффекты: интенсивное испарение «Лидокаина» (смесь 4) и мгновенное взаимное растворение «Хлоргексидина» с «Аминокапроновой кислотой» (смесь 9). Гомогенные смеси №3-6 и №8-10 подтвердили физико-химическую совместимость и перспективны для наполнения ППВФ.

Реологический анализ позволил охарактеризовать исследуемые системы как ньютоновские и бингамовские жидкости, а также псевдопластичные жидкости с пределом текучести. Смеси №1, №3, №8 обладают псевдопластичными свойствами, обеспечивающими снижение вязкости при сдвиге в момент нанесения и восстановление структуры в покое, что может являться оптимальным условием для удержания препарата на раневой поверхности.

Подтверждена термическая стабильность пористого поливинилформала при температурах сухожаровой стерилизации (132 °C согласно ГОСТ Р ИСО 20857-2016), что позволяет использовать данную методику для предварительной обработки исследуемого пористого носителя.

Средняя удельная скорость испарения всех лекарственных растворов находится в диапазоне 92,7–176,6 мкг/(см²·мин). При хранении пропитанных

раневых покрытий в герметичной упаковке потери летучих препаратов будут минимизированы.

Определена сорбционная емкость ППВФ: все исследуемые жидкие компоненты проникают в пористую структуру с постепенным выходом на плато насыщения. Установлена обратная корреляция между вязкостью жидкого компонента и средней скоростью его проникновения в поры ППВФ.

Полученные результаты формируют физико-химическую базу для рационального подбора состава пропитки, оптимизации параметров нанесения и прогнозирования поведения раневого покрытия в клинических условиях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Григорьян А. Ю., Бежин А. И., Панкрушева Т. А., Чекмарева М. С., Жилыева Л. В., Мишина Е. С. Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование // Кубанский научный медицинский вестник – 2021 – Т.28 – №2 – С. 16-32.
2. Joshua S. Boateng, Kerr H. Matthews, Howard N. E. Stevens, Gillian M. Eccleston. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review // Journal of pharmaceutical sciences – 2007. – V. 97. – №. 8. – P. 2892-2923.
3. Lazarus G. S., Cooper D. M., Knighton D. R., Margolis D. J., Percoraro E. R., Rodeheaver G., Robson M.C. 1994. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing // Arch Derma – 1994 – vol 130 – P. 489–493.
4. Percival J. N. Classification of wounds and their management // Surgery – 2002. – V. 20. – P. 114–117.
5. Harding K. G., Morris H. L., Patel G. K. Science, medicine and the future: Healing chronic wounds // British Medical Journal – 2002. – V. 324. – P. 160–163.
6. Moore K., McCallion R., Searle R. J., Stacey M. C., Harding K. G. Prediction and monitoring the therapeutic response of chronic dermal wounds // International Wound Journal – 2006. – V. 3. – P. 89–96.
7. Bolton L., van Rijswijk L. Wound dressings: Meeting clinical and biological needs // Dermatologic Nursing – 1991. – V. 3. – P. 146–161.
8. Ferreira M. C., Tuma P. Jr., Carvalho V. F., Kamamoto F. Complex wounds // Clinics – 2006. – V. 61. – P. 571-578.
9. Musset J. H., Winfield A. J. Wound management, stoma and incontinence products // Pharmacy practice / eds. Winfield A. J., Richards R. M. E. – 2nd ed. – UK: Churchill Livingstone, 1998. – P. 176–187.

10. Eccleston G. M. Wound dressings // *Pharmaceutics: The science of dosage form design* / ed. Aulton M. E. – 3rd ed. – UK: Churchill Livingstone, 2007. – P. 264–271.
11. Thomas S. Assessment and management of wound exudates // *Journal of Wound Care* – 1997. – V. 6. – P. 327–330.
12. Gray D., White R. J. The wound exudate continuum: An aid to wound assessment // *Wounds UK: Applied wound management Suppl.* – 2004. – P. 19–21.
13. Quick A. Dressing choices // *Nursing Times* – 1994. – V. 90. – P. 71–72.
14. Armstrong S., Ruckley C. Use of a fibrous dressing in exuding leg ulcers // *Journal of Wound Care* – 1997. – V. 7. – P. 322–324.
15. Кудряшова И. С. и соавт. Разработка раневых покрытий для регенеративной медицины // *Вестник восстановительной медицины* – 2021 – Т. 20 – № 6 – С. 84-95.
16. Shakespeare P. Burn wound healing and skin substitutes // *Burns* – 2001. – V. 27. – P. 517–522.
17. Schultz G. S. Molecular regulation of wound healing // *Acute and chronic wounds: Nursing management* / ed. Bryant R. A. – 2nd ed. – St. Louis, MO: Mosby, 1999. – P. 413–429.
18. Martin P. Wound healing—Aiming for perfect skin regeneration // *Science* – 1997. – V. 276. – P. 75–81.
19. Falabella A. F. Debridement and wound bed preparation // *Dermatologic Therapy* – 2006. – V. 19. – P. 317–325.
20. Dinah F., Adhikari A. Gauze packing of open surgical wounds: Empirical or evidence-based practice? // *Annals of the Royal College of Surgeons of England* – 2006. – V. 88. – P. 33–36.
21. Harding K., Cutting K., Price P. The cost effectiveness of wound management protocols of care // *British Journal of Nursing* – 2000. – V. 9. – P. S6–S10.

22. Chang K. W., Alagoof S., Ong K. T., Sim P. H. Pressure ulcers—randomised controlled trial comparing hydrocolloid and saline gauze dressings // Medical Journal of Malaysia – 1998. – V. 53. – P. 428–431.
23. Morgan D. A. Wounds. What should a dressing formulary include? // Hospital Pharmacist – 2002. – V. 9. – P. 261-266.
24. Joyce K., Fabra G. T., Bozkurt Y., Pandit A. Bioactive potential of natural biomaterials: identification, retention and assessment of biological properties // Signal Transduction and Targeted Therapy – 2021. – V. 6. – № 1. – P. 1-28.
25. Markov P. A., Khramova D. S., Shumikhin K. V. et al. Mechanical properties of the pectin hydrogels and inflammation response to their subcutaneous implantation // Journal of Biomedical Materials Research Part A – 2019. – V. 107. – № 9. – P. 2088-2098.
26. Gilmutdinova I. R., Kostromina E., Yakupova R. D., Eremin P. S. Development of nanostructured bioplastic material for wound healing // European Journal of Translational Myology – 2021. – V. 31. – № 1.
27. Mulder G., Jones R., Cederholm-Williams S., Cherry G., Ryan T. Fibrin cuff lysis in chronic venous ulcers treated with a hydrocolloid dressing // International Journal of Dermatology – 1993. – P. 304-306.
28. Warriner R., Burrell R. Infection and the chronic wound: a focus on silver // Advances in Skin & Wound Care – 2005. – S. 1 – P. 2-12.
29. Burrell B. E. A scientific perspective on the use of topical silver preparations // Ostomy Wound Management – 2003. – V. 49 – P. 19-24.
30. Choucair M., Phillips T. J. Wound dressings // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine / eds. Freedberg I. M. [et al.]. – 5th ed. – New York : McGraw-Hill Book Co., 2000.
31. Thomas S., Loveless P. Comparative review of the properties of six semipermeable film dressings // Pharmaceutical Journal – 1988. – V. 240. – P. 785–787.
32. Debra J. B., Cheri O. Wound healing: Technological innovations and market overview – 1998. – V. 2. – P. 1–185.

33. Varghese M. C., Balin A. K., Carter D. M., Caldwell D. Local environment of chronic wounds under synthetic dressings // Archives of Dermatology – 1986. – V. 122 – P. 52-57.
34. Seaman S. Dressing selection in chronic wound management // Journal of the American Podiatric Medical Association – 2002. – V. 92 – №1 – P. 24-33.
35. Misra A., Nanchahal J. Use of gauze soaked in povidone iodine for dressing acute wounds // Plastic and Reconstructive Surgery – 2003. – V. 111. – P. 2105–2107.
36. Fukunaga A., Naritaka H., Fukaya R., Tabuse M., Nakamura T. Our method of povidone-iodine and gauze dressings reduced catheter-related infection in serious cases // Dermatology – 2006. – V. 212. – P. 47–52.
37. Dealey C. Role of hydrocolloids in wound management // British Journal of Nursing – 1993. – V. 2. – P. 358–362.
38. Liao Z. J., Huan J. N., Lv G. Z., Shou Y. M., Wang Z. Y. Multi-centre clinical study of the effect of silver nitrate ointment on the partial thickness burn wounds // Zhonghua Shao Shang Za Zhi – 2006. – V. 22. – P. 359–361.
39. Nelson E. A. et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling treating infected diabetic foot ulcers // Health Technology Assessment – 2006. – V. 10. – P. 1–221.
40. Rutten H. J. T., Nijhuis P. H. A. Prevention of wound infection in elective colorectal surgery by local application of gentamicin-containing collagen sponge // European Journal of Surgery – 1997. – V. 163. – P. 31–35.
41. Sawada Y., Tadashi O., Masazumi K., Kazunobu S., Koichi O., Sasaki J. An evaluation of a new lactic acid polymer drug delivery system: A preliminary report // British Journal of Plastic Surgery – 1994. – V. 47. – P. 158–161.
42. Ganlanduik S., Wrigton W. R., Young S., Myers S., Polk H. C. Jr. Absorbable, delayed-release antibiotic beads reduce surgical wound infection // American Journal of Surgery – 1997. – V. 63. – P. 831–835.

43. Kumar T. R. S., Bai M. V., Krishnan L. K. A freeze-dried fibrin disc as a biodegradable drug release matrix // *Biologicals* – 2004. – V. 32. – P. 49–55.
44. Aoyagi S., Onishi H., Machida Y. Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds // *International Journal of Pharmaceutics* – 2007. – V. 330. – P. 138–145.
45. Chu H. Q., Xiong H., Zhou X. Q., Han F., Wu Z. G., Zhang P., Huang X. W., Cui Y. H. Aminoglycoside ototoxicity in three murine strains and effects on NKCC1 of stria vascularis // *Chinese Medical Journal* – 2006. – V. 119. – P. 980–985.
46. Komarcevic A. The modern approach to wound treatment // *Medicinski Pregled* – 2000. – V. 53. – P. 363–368.
47. Steenfos H. H. Growth factors and wound healing // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* – 1994. – V. 28. – P. 95–105.
48. Puolakkainen P., Twardzik D. R., Ranchalis J. E., Pankey S. C., Reed M. J., Gombotz W. R. The enhancement in wound healing by transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) depends on the topical delivery system // *Journal of Surgical Research* – 1995. – V. 58. – P. 321–329.
49. Brown G., Curtsinger L., White M., Mitchell R. O., Pietsch J., Nordquis R., Fraunhofer A., Schultz G. S. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF- β // *Annals of Surgery* – 1988. – V. 208. – P. 788–794.
50. Khan M. N., Davies C. G. Advances in the management of leg ulcers—The potential role of growth factors // *International Wound Journal* – 2006. – V. 3. – P. 113–120.
51. Robinson J. R., Lee V. H. L. (eds.) *Controlled drug delivery: Fundamentals and applications*. – 2nd ed. – New York : Marcel Dekker, 1987.
52. Katti D. S., Robinson K. W., Ko F. K., Laurencin C. T. Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: Optimisation of fabrication parameters // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* – 2004. – V. 70. – P. 286–296.

53. Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications // *Advanced Drug Delivery Reviews* – 2002. – V. 43. – P. 3–12.
54. Kietzmann M., Braun M. Effects of the zinc oxide and cod liver oil containing ointment Zincojocol in an animal model of wound healing // *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* – 2006. – V. 113. – P. 331–334.
55. Thorn R. M., Greenman J., Austin A. An in vitro study of antimicrobial activity and efficacy of iodine-generating hydrogel dressings // *Journal of Wound Care* – 2006. – V. 15. – P. 305–310.
56. Meaume S., Vallet D., Morere M. N., Teot L. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection // *Journal of Wound Care* – 2005. – V. 14. – P. 411–419.
57. Blanco M. D., Garcia O., Gomez C., Sastre R. L., Teijon J. M. In-vivo drug delivery of 5-fluorouracil using poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-acrylamide) hydrogels // *Journal of Pharmacy and Pharmacology* – 2000. – V. 52. – P. 1319–1325.
58. Schaller M., Laude J., Bodewaldt H., Hamm G., Korting H. C. Toxicity and antimicrobial activity of a hydrocolloid dressing containing silver particles in an ex vivo model of cutaneous infection // *Skin Pharmacology and Physiology* – 2004. – V. 17. – P. 31–36.
59. Sakchai W., Churrerat P., Srisagul S. Development and in vitro evaluation of chitosan-eudragit RS 30D composite wound dressings // *AAPS PharmSciTech* – 2006. – V. 7. – № 1. – P. E1–E6.
60. Matthews K. H., Auffret A. D., Humphrey M. J., Stevens H. N. E., Eccleston G. M. Gamma irradiation of lyophilised wound healing wafers // *International Journal of Pharmaceutics* – 2006. – V. 313. – P. 78–86.
61. Siepmann J., Peppas N. A. Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: An improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the "Sequential Layer" model) // *Pharmaceutical Research* – 2000. – V. 17. – P. 1290–1298.

62. Higuchi T. J. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension // Journal of Pharmaceutical Sciences – 1961. – V. 50. – P. 875.
63. Sujja-areevath J., Munday D. L., Cox P. J., Khan K. A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations // European Journal of Pharmaceutical Sciences – 1998. – V. 6. – P. 207–217.
64. Villanueva-Flores F., Palomares L. A. Low-cost poly(vinyl formal) for heavy metal removal from water of a polluted river // Water Reuse – 2022. – V. 12. – № 1. – P. 52-65.
65. Chetri P., Dass N. N. Preparation of poly(vinyl formal) of high acetalization // Polymer – 1997. – V. 38. – №15 – P. 3951-3956.
66. Kulyukhin S. A. et al. Removal of I-131 and Cs-137 from Aqueous and Aqueous-Organic Solutions with Porous Polyvinyl Formal // Radiochemistry – 2014. – V. 56. – № 2. – P. 177-182.

Выпускная квалификационная работа на тему «Исследование совместимости лекарственных препаратов и их введения в пористую структуру перевязочных материалов» выполнена мной самостоятельно. Все использованные в работе материалы и положения из научной литературы и других источников имеют ссылки на них.

Список использованных источников содержит 66 наименований.

ВКР сдана на кафедру «___»_____20___г.

Автор ВКР

(подпись)

(Ф.И.О.)