УДК 615.454.1:616-001.4

ЗНАЧЕНИЕ ОСМОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗЕЙ ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.М. Перцев, Н.Н. Беркало, С.А. Гуторов, В.В. Постольник

Национальная фармацевтическая академия Украины

В последнее время наметилась тенденция более оптимального использования мазей с учетом не только их фармакотерапевтических характеристик, но и таких показателей как тип дисперсной системы, структурно-механические и осмотические свойства, природа используемого носителя, pH и др. [2, 8].

Особое значение осмотические свойства приобретают при использовании лекарственных систем, предназначенных для лечения гнойных ран, инфицированных ожогов, пролежней, обморожений, опрелостей, дерматитов различной этиологии и других заболеваний, характеризующихся наличием экссудативных выделений [3, 6, 8]. В этом случае осмотическое действие лекарственного средства является лечебным фактором, которое обеспечивает активный отток гнойно-раневого содержимого, ликвидирует тканевую гипертонию и воспаленный отек (профилактику вторичных некрозов), ограничивает всасывание продуктов распада в организм, снимает явление интоксикации, обеспечивает более быструю очистку и создает необходимые условия для заживления поверхности поврежденной ткани [1, 6].

В зависимости от патологического состояния проблемного участка применяют мази с различной осмотической активностью [3, 8]. Кроме того иногда в процессе лечения изменяется состояние и клиническая картина поврежденного участка, например, гнойной раны в первой и второй фазах раневого процесса. В этом случае требуется не только иная тактика лечения, но и использование лекарств с другими лечебными свойствами [5, 7]. Например, мази с выраженными осмотическими свойствами показаны в первой фазе раневого процесса [3] в стадии альтерации и экссудации и не совсем применимы во второй фазе в стадии регенерации, поскольку не способствуют образованию и созреванию грануляционной ткани, тормозят репаративные процессы [3, 6, 8].

Для обоснования методических подходов оптимального использования лекарств для наружного применения, преимущественно в хирургии и дерматологии и имеющихся на фармацевтическом рынке, нами были изучены их осмотические характеристики с помощью диализа через полупроницаемую мембрану [4] с последующим определением масс-гравиметрическим методом через равные промежутки времени [6]. Полученные результаты показали, что практически все исследуемые объекты имеют различное по силе и продолжительности осмотическое действие (табл. 1 и 3). Например, осмотическое действие гипертонического раствора натрия хлорида, кислоты борной практически исчерпывается в течение 1,5 ч, физиологического раствора по прописи Камаева и раствора кальция хлорида – через 2 ч. Водные растворы неорганических веществ обеспечивают отток раневого содержимого за счет разницы концентраций ионов в повязке и раневом экссудате, в связи с этим возникает поток «растворителя» от меньшей концентрации к большей, что описывается уравнением Вант-Гоффа. Осмотическая эффективность таких растворов незначительна и кратковременна.

Винилин и цигерол как жидкости с выраженными гидрофобными характеристиками имеют относительно слабое и непродолжительное осмотическое действие. Их применение предпочтительно при лечении гранулирующих ран, трофических язв и ожоговых поверхностей с незначительным отделяемым (в стадии регенерации и эпителизации). Таким же слабым и непродолжительным осмотическим действием (9–12% в течение 2–3 ч) обладают жидкие мази (линименты). Их составы могут использоваться во второй фазе раневого процесса и не рекомендуются для лечения гнойных ран в экссудативной стадии.

В зависимости от природы и концентрации некоторые жидкие полимеры обеспечивают осмотическую активность в широких интервалах (табл. 1 и 2.). Свойство полимеров активно абсорбировать жидкости объясняется не только физическим понятием осмоса, но и гидратационной способностью, связанной наличием в их молекулах активных группировок. Предполагаемый механизм гидратации может быть объясним на примере полиэтиленоксида (ПЭО), молекула которого состоит из 10–11 звеньев, имеет зигзагообразную форму и размещается в одной плоскости. При взаимодействии с водной средой происходит поляризация диполей CH_2–O– и переход от плоской формы молекулы к пространственной, которое ведет к сокращению длины цепи. Каж-

Таблица 1

Осмотическая эффективность некоторых жидких лекарственных средств, используемых в медицинской практике (n=6)

Лекарственное средство	Абсорбировано воды, %	Время абсорбции, ч.
«Винилин»	9,7 ± 0,3	3,0
Линимент «Нафталгин»	12,2 ± 0,6	2,5
Линимент синтомициновый	11,4 ± 0,7	2,0
Линимент стрептоцидовый	11,2 ± 0,6	2,0
Мазь бальзамическая по прописи Вишневского	8,7 ± 0,4	3,0
Раствор кальция хлорида 10%	10,4 ± 1,1	2,0
– " – кислоты борной 3%	5,5 ± 1,6	1,5
– " – натрия хлорида 10%	14,4 ± 1,5	1,5
– " – полиэтиленоксида-400 30%	175,0 ± 1,2	12
– " – физиологический по прописи Камаева (натрия хлорида 5 г, кальция хлорида 0,3 г, натрия тиосульфата 0,1 г, воды до 100 мл)	8,8 ± 0,3	2,0
Сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500 (8:2)	336,5 ± 1,4	18,0
«Цигерол»	9,8 ± 0,4	1,5

Таблица 2

Осмотические и диффузионные свойства гликолей [4]

Вещество	Мм	Абсорбировано воды, %				Время осмоса, ч.
		Время абсорбции, ч.				
		1	3	5	8	
Этиленгликоль	62,07	82,5	132,0	145,2	145,2	5
Диэтиленгликоль	106,12	84,1	143,6	160,0	163,4	6
Триэтиленгликоль	150,8	85,8	165,0	186,5	189,8	6
Полиэтиленоксид-400	432,65	94,6	204,6	254,1	282,2	8
Пропиленгликоль	76,09	79,2	169,9	221,2	226,0	8
Глицерин	92,09	89,2	163,4	174,9	179,9	6

дая молекула ПЭО гидратирует по одной, а конечные группировки – по 2–3 молекулы воды. С ростом молекулярной массы и длины цепи молекулы ПЭО гидратационное число возрастает. Однако с увеличением концентрации полимера в растворе способность к гидратации уменьшается, что объясняется взаимодействием молекул ПЭО между собой (за счет взаимодействия кислорода одной молекулы с гидроксильной группой другой молекулы). Следует заметить, что характер кинетики абсорбции жидкости растворами полимера различной концентрации также не одинаков. Если осмотическая активность концентрированных растворов ПЭО-400 (40% и более) максимально проявляется в первые 4 ч, то разбавленных растворов полимера (менее 40%) — постепенно и более плавно в течение 6–8 ч.

Сравнительное изучение кинетики осмотической способности растворов полимера и гипертонического раствора натрия хлорида показало, что солевой раствор исчерпывает свою «осмотическую способность» уже через 1 ч, в то время как дегидратирующая способность 30%-ного раствора ПЭО-400 продолжается более 10 ч и превосходит гипертонический раствор по своей «силе» в 12–14 раз, проявляя при этом противовоспалительное, слабое антимикробное и некролитическое действие на рану. Свойства ПЭО-400 проявлять выраженную осмотическую эффективность была нами использована при разработке препарата «30%-ный раствор полиэтиленоксида-400» [7].

Осмотическая активность органических соединений, зависящая от структуры их молекулы и молекулярной массы [4], хорошо прослеживается в ряду производных этиленгликоля (см. табл. 2.). Известно, что гидратация трех молекул воды на один гидроксил присуща спиртам. При наименьшей молекулярной массе этиленгликоль имеет наиболее слабую осмотическую активность. С увеличением молекулярной массы ди-, три- и полипроизводных этиленгликоля возрастает как сила, так и продолжительность осмотического действия. Пропиленгликоль и глицерин, которые имеют меньшую молекулярную массу по сравнению с производными этиленгликоля превосходят по своей осмотической активности диэтиленгликоль и триэтиленгликоль, что объясняется иным строением их молекул.

Следует отметить особенно выраженный осмотический эффект (336% в течение 16–18 ч) полиэтиленоксидной основы – сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500 в соотношении 8:2 (см. табл. 1.), которая как носитель и одновременно активный составной компонент была использована при создании мазей для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса («Левомеколь», «Левосин», «Диоксиколь», «Метрокаин» и др.). Эти мази (см. табл. 3) обеспечивают выраженный осмотический эффект (305% –322%, продолжительностью до 15–16 ч). По дегидратационной активности

Таблица 3

Осмотическая эффективность мазей и сорбентов, применяемых в хирургической практике

Лекарственное средство	Абсорбировано воды, %	Время абсорбции, ч.
I. Мази		
«Бактробан» (Англия)	353,4 ± 3,3	15
«Диоксиколь»	318,0 ± 0,9	15
йодопироновая	346,8 ± 2,2	16
«Клион»	166 ± 1,2	14
«Левомеколь»	322,0 ± 1,2	15-16
«Левосин»	306,0 ± 1,6	15-16
мафенида ацетат 10%	305,1 ± 1,6	15
«Метрокаин»	321,4 ± 1,5	15-16
«Миромистин-Дарница»	68,9 ± 2,1	15
«Нитацид-Дарница»	73,0 ± 1,5	15
«Повидекс» (США)	322,1 ± 1,9	16
«Сульфаргин» (РФ)	11,1 ± 0,8	3
II. Сыпучие дисперсные системы		
«Гелевин»	1026,0 ± 3,2	48
«Имосгент»	220,4 ± 1,4	24
«Целосорб»	1135,6 ± 2,8	48

они практически не уступают лучшим зарубежным препаратам. Мази йодопироновая и «Повидекс» имеют более высокие показатели осмоса (322%–346%, 16 ч), что объясняется сочетанием полиэтиленоксида с поливинилпирролидоном.

Мази фармацевтической фирмы «Дарница»: «Офлокаин-Дарница», «Нитацид-Дарница», «Миромистин-Дарница» имеют несколько меньшую осмотическую активность по сравнению с мазями, содержащими ПЭО (до 75% на протяжении 15 ч), что дает возможность их использования как в первой, так и во второй фазах раневого процесса [8].

Сравнительное изучение осмотической активности мази «Левосин» при контакте с экссудатом гнойной

раны показало снижение ее абсорбционной способности в 3,5 раза (80%, продолжительность 12 ч) по сравнению с контактом с водной средой. Поэтому, очевидно, количество абсорбированной воды (%) может характеризовать только относительную осмотическую активность лекарственной системы. Однако это не снижает значимости данной методики при сравнительной характеристике лекарственных систем.

Отдельную группу лекарств для лечения гнойных ран составляют сыпучие дисперсные системы (порошки, микрогранулы), которые благодаря наличию сорбционного и капиллярного эффектов способны активно очищать рану от гноя и микробных тел (табл. 3.). Изучение отечественных и зарубежных лекарственных препаратов показало, что они имеют выраженное осмотическое действие, которое обусловлено не только гидратационными свойствами полимеров, но и капиллярностью микрогранулированных веществ («Гелевин», «Целосорб»). «Имосгент», полученный на базе полиметилсилоксановых соединений, имеет сравнительно низкий осмотический эффект по сравнению с «Гелевином» и «Целосорбом». Изучение осмотического действия «Гелевина» методом прямого контакта с жидкостью (через мелкопористую сетку) показало значительное увеличение его активности (до 1800%).

Результаты физико-химических методов исследования свойств мазей, содержащих полиэтиленоксиды, были подтверждены биологическими исследованиями и наряду со способностью полиэтиленоксидов к естественной утилизации и диффундированию в ткани организма послужило основанием к формированию общей концепции механизма действия многокомпонентных мазей подобного состава в гнойной ране.

ВЫВОДЫ

Применение лекарственных препаратов в виде мазей является важным компонентом лечения гнойных ран, дерматитов различной этиологии и других заболеваний, характеризующихся наличием экссудативных выделений. Знание возможности проявления лекарственными препаратами осмотической (гидратационной) активности позволяет оптимально их использовать в медицинской практике. Для лечения гнойных ран они должны применяться в строгом соответствии с фазами раневого процесса.

В первой фазе раневого процесса должны использоваться препараты с выраженным осмотическим, некролитическим, антибактериальным и обезболивающим действием. Во второй фазе – препараты с низким осмотическим действием, способствующие росту грануляций и предотвращающие суперинфицирование ран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даценко Б.М., Костюченок Б.М., Перцев И.М., Калиниченко В.Н. Местное лечение гнойных ран // Хирургия.— 1984.— № 4.— С. 136–141.

2. Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г., Тамм Т.І., Бєлов С.Г. Конструювання лікарських систем багатоспрямованої дії у вигляді мазей для лікування інфікованих ран // Вісн. фармації.— 1994.— № 1–2.— С. 91–95.

3. Местное медикаментозное лечение гнойных ран: Методические рекомендации / М.И. Кузин, Б.М. Костюченок, Б.М. Даценко, И.М. Перцев, Л.А. Блатун, С.Г. Белов, В.Н. Калиниченко, Т.И. Тамм, Е.Б. Дружинин.— М.: ГУЛПП МЗ СССР, 1985.— 18 с.

4. Осмотически активные лекарственные гели для лечения воспалительных процессов / Перцев И.М., Даценко Б.М., Дмитриевский Д.И. и др. // Технологические аспекты создания лекарственных форм: Науч.тр.— М.: ВНИИФ МЗ СССР, 1986.— Т.24.— С. 94–98.

5. Перцев И.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе // Фармация.— 1990.— № 5.— С. 73–77.

6. Раны и раневая инфекция / Под ред. акад. АМН СССР проф. М.И. Кузина и проф. Б.М. Костюченок.— М.: Медицина, 1990.— С. 223–297.

7. Способ лечения гнойных ран / Даценко Б.М., Перцев И.М., Костюченок Б.М., Белов С.Г., Калиниченко В.Н.— А.с. № 1251873, 1986.

8. Теория и практика местного лечения гнойных ран (проблемы лекарственной терапии) / Под ред. проф. Б.М. Даценко.— К.: Здоров'я, 1995.— 384 с.