

группы сравнения существенных изменений в процентном содержании в крови Т- и В-лимфоцитов не наблюдалось. Индекс соотношения Т-хелперов к цитотоксическим лимфоцитам у родильниц основной группы увеличился в 1,5 раза.

Результаты проведенных исследований указывают на адекватный ответ организма родильниц, в комплекс лечения которых были включены ТЭС и препарат "Дибикор", на развитие инфекционного осложнения, что позволило получить хороший клинический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований при развитии инфекционных осложнений послеродового периода были выявлены нарушения регулирующих систем организма родильниц, соответствующие начальным проявлениям синдрома системного воспалительного ответа. Включение в комплекс лечебных мероприятий ТЭС головного мозга и нового отечественного препарата "Дибикор" позволило получить выраженный клинический эффект и восстановление физиологического уровня регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Басиладзе Е. Н.* // *Мать и дитя: матер. Всерос. форума.* – М., 2005. – С. 27–28.
2. *Ваткович Т. Г., Гогова М. С., Попова С. С.* // *Матер. Всерос. научно-практич. конф.* – Волгоград, 2004. – С. 29.
3. *Вчерашнюк С. П., Каде А. Х.* // Там же. – С. 30.
4. *Вусик И. Ф.* // Там же. – С. 27–28.
5. *Елизарова Е. П.* *Дибикор: пособие для врачей.* – М., 2004. – 30 с.
6. *Жаркий Н. А., Пупышев А. Г., Попов А. С.* // *Сб. ст. инст. физиологии РАМ.* – СПб., 2003. – С. 439–453.

7. *Зак И. Р., Сметун Ф. А.* // *Акушер. и гинекол.* – 1991. – № 10. – С. 27–30.

8. *Куперт А. Ф., Куперт М. А.* // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* – 2000. – № 3. – С. 86–89.

9. *Лебедев В. П.* // *Сб. ст. РАН, институт физиологии.* – СПб., 1998. – С. 22–39.

10. *Серов В. Н.* // *Охрана здоровья матери и ребенка: матер. Всерос. науч. форума.* – М., 2002. – С. 443–447.

11. *Токова З. З., Мекша Ю. В.* // *Мать и дитя: матер. Всерос. форума.* – М., 2005. – С. 257.

12. *Тохиан А. А., Ковтун О. Г., Карапетян Т. Э.* // Там же. – С. 656.

УДК 615.326:549.456.1:615.451

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С БИШОФИТОМ И МЕТОДЫ ЕЕ АНАЛИЗА

Б. Б. Сысуев

Кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии ВолГМУ

Разработана технология изготовления жидкой лекарственной формы с бишофитом для лечения состояний, вызванных гипомagneзиемией, содержащей железо в минимальных количествах.

Ключевые слова: бишофит, магния хлорид, технология, жидкая лекарственная форма, степень высвобождения.

TECHNOLOGY OF COMPOUNDING OF PERORAL LIQUID MEDICATION FORM WITH BISHOFIT AND THE METHODS OF ITS ANALYSIS

B. B. Sysuev

Abstract. Technology of production of the liquid medication form with bishofit with minimal contents of iron for the treatment of hypomagnesiemic conditions was developed by the author of the article.

Key words: bishofit, magnesium chloride, technology, liquid medication form, liberation rate.

В настоящее время отмечается интерес к магнию отечественных и зарубежных исследователей в области медицины, фармакологии и биохимии. Магний занимает четвертое место после натрия, кальция и калия по содержанию в организме и второе место после калия по содержанию внутри клетки. Количество магния в организме взрослого человека колеблется от 21 до 28 г, в том числе 99 % содержится в тканях. Магний является внутриклеточным катионом. Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней магния.

В мире зарегистрированы лекарственные препараты, содержащие ионы магния, для энтерального, парентерального и местного применения. Препараты для местного применения используются в качестве противовоспалительных (25 %-й раствор магния сульфата в глицерине, полиминерол, вулнузан), ранозаживляющих и противомикробных средств для лечения артритов, артрозов, гнойных ран, офтальмологических заболеваний; в гастроэнтерологии – в качестве антацидных (окись и гидроокись магния) и слабительных (сульфат магния) средств.

Патогенетическим звеном в развитии некоторых заболеваний является нарушение метаболизма магния, приводящее к его дефициту и гипомagneзиемии. Содержание ионов магния в организме человека меняется в зависимости от состояния организма, особенностей питания, профессиональной деятельности, экологических факторов, стрессовых состояний и применяемых лекарственных средств [1, 2].

При определенных состояниях локальный или системный дефицит магния в организме устраняется хлоридом магния – бишофитом.

Бишофит – это природный минеральный комплекс, представляющий собой концентрированный раствор хлорида магния и содержащий примеси щелочноземельных и тяжелых металлов, железа, сульфатов, органических соединений.

На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат "Капли Береш плюс" (Beres Co. Ltd.), в состав которого входят различные макро- и микроэлементы, в том числе магний (0,4 мг/мл) и железо (2,0 мг/мл).

Содержание макро- и микроэлементов в бишофите и препарате "Капли Береш плюс", мг/мл

| Элемент | Бишофит | "Капли Береш плюс" | Суточная потребность, мг |
|----------|---------|--------------------|--------------------------|
| Магний | 113,1 | 0,4 | 300 |
| Хлор | 323,9 | 0,03 | 6000 |
| Натрий | 1,187 | 0,64 | 4000 |
| Калий | 0,63 | 0,28 | 3000 |
| Марганец | 0,00027 | 0,31 | 6 |

| | | | |
|--------|---------|------|------|
| Никель | 0,00053 | 0,11 | 0,63 |
| Медь | 0,0001 | 0,25 | 3,5 |
| Цинк | 0,00049 | 1,1 | 15 |
| Железо | 0,0031 | 2,0 | 14 |

Однако зарубежными исследователями было установлено, что существует связь между обменом железа и сахарным диабетом II типа и диабетом беременных [4]. Доказано, что железо нарушает обмен глюкозы, что приводит к периферической гиперинсулинемии. Избыток железа в тканях способствует выработке свободных радикалов и усиливает их повреждающее действие, а также влияет на различные этапы развития воспаления. "Бишофит" содержит те же макро- и микроэлементы (см. табл.), что и "Капли Береш плюс"; содержание магния, цинка и меди в нем несколько ниже суточных потребностей, но содержание железа – около 0,031 мг/мл (т. е. существенно ниже его содержания в препарате "Капли Береш плюс").

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать жидкую лекарственную форму с бишофитом для коррекции патологических состояний, вызванных гипомagneзиемией, содержащей железо в незначительных количествах.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проведены исследования по разработке состава для коррекции гипомagneзиемии на основе бишофита, содержащего ионы магния и другие макро- и микроэлементы.

Так как фармакопейная статья на бишофит не определяет содержание меди и цинка, то для наших исследований мы использовали данные, полученные в Аналитическом сертификационном центре Всероссийского НИИ минерального сырья им. Н. М. Федоровского (2001 г.), в соответствии с которыми содержание меди и цинка в бишофите составляет 0,0001 мг/мл и 0,00049 мг/мл соответственно.

Для изготовления данной формы мы использовали бишофит, отвечающий требованиям ФС 42-2950-97.

При разработке технологии лекарственной формы нами были учтены содержание ионов в бишофите и суточные потребности организма. Соответственно были использованы следующие концентрации основных ионов: магний – 4,0–4,5 %; цинк – 0,16–0,2 %; медь – 0,1–0,13 %.

Полученный состав в процессе экспериментального хранения оказался нестабильным, и поэтому нами были проведены исследования по уменьшению процессов окисления и определению путей связывания ионов металлов в комплексы. Для этого использовали вещества, способные уменьшать такие процессы. В результате

установлено, что максимальным стабилизирующим эффектом обладает лимонная кислота. Она, помимо стабилизирующего действия, еще является корригентом вкуса, что также повлияло на ее выбор. В качестве корригента запаха мы предлагаем ванилин как наиболее известный аромат, который переносят большинство людей, и который не вызывает отрицательных эмоций. Особенно это важно в педиатрической и гериатрической практике.

Далее нами были проведены биофармацевтические исследования предложенного состава с целью установления эффективности высвобождения действующего вещества – магния.

Для этого мы использовали метод диализа через полупроницаемую мембрану с определением магния комплексонометрическим способом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате установлено, что по истечении 80 мин через мембрану перешло более 80 % магния, что свидетельствует о высокой биологической доступности предложенной формы (рис. 1).

В результате проведенных технологических и биофармацевтических исследований нами был предложен скорректированный состав раствора бишофита для перорального приема, содержащий дополнительно медь и цинк, а также корригенты вкуса и запаха.

Дальнейшие исследования были направлены на стандартизацию предложенного состава. В качестве критериев оценки качества были выбраны разделы, предлагаемые ОСТ 91500.05.001-00. Мы установили, что разработанная лекарственная форма представляет собой прозрачную жидкость желтого цвета с характерным запахом.

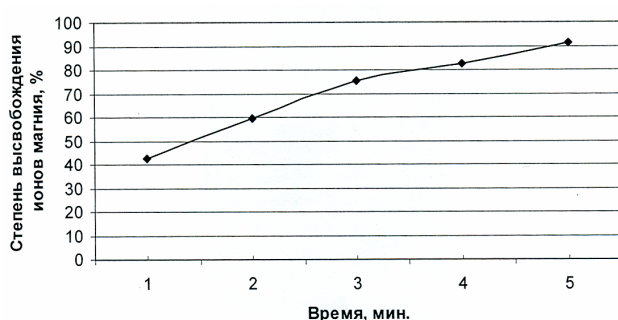


Рис. 1. Диаграмма высвобождения ионов магния

Для проведения качественных реакций на компоненты лекарственной формы нами были выбраны методики анализа, позволяющие определить ионы металлов при совместном присутствии:

1) определение ионов магния проводили в соответствии с ГФ XI (после предварительного осаждения ионов меди и цинка раствором натрия сульфида) реакцией с хлоридом аммония, аммиаком и фосфатом натрия: наблюдали образование белого кристаллического осадка;

2) определение ионов меди проводили по реакции образования аммиаката меди голубого цвета;

3) определение ионов цинка проводили по реакции образования дитизоната цинка розово-фиолетового цвета (в слое хлороформа);

4) определение хлорид-ионов проводили по реакции с нитратом серебра – образование белого творожистого осадка хлорида серебра;

5) определение сульфат-ионов проводили по реакции с хлоридом бария – образование белого осадка сульфата бария, нерастворимого в минеральных кислотах.

Установлено, что оптимальным значением pH для данной лекарственной формы является интервал 2,70–2,75 (определено потенциометрически); плотности – интервал 1,163–1,166 г/мл (определено в соответствии с ГФ XI).

Микробиологическая чистота данной лекарственной формы определяется как содержание в 1 мл не более 10^3 аэробных бактерий; общее число грибов – не более 10^2 в 1 мл, отсутствие *Escherichia coli* в 1 мл [1].

Для количественного определения ионов магния в полученной лекарственной форме мы выбрали метод комплексонометрического титрования с индикатором эриохромом черным (этот метод позволяет быстро и с необходимой точностью выполнить анализ). Но присутствие в лекарственной форме ионов меди и цинка мешает определению магния, т. к. эти ионы также образуют комплексы с трилоном Б, и результаты титрования получаются завышенными. Для устранения мешающего влияния данных ионов возможно использование различных осадителей или маскирующих веществ; нами был выбран сульфид натрия, т. к. унитиол и β -меркаптановая кислота образуют с ионами меди интенсивно окрашенные в аммиачной среде комплексы, а триэтанолламин не связывает ионы цинка. Поэтому для количественного определения ионов магния необходимо осадить ионы меди и цинка.

Экспериментальным путем было установлено, что двукратного избытка сульфид-ионов достаточно для полного осаждения ионов меди и цинка. На основе полученных данных была разработана методика количественного определения ионов магния в лекарственной форме комплексонометрически, с предварительным осаждением сульфидом натрия.

Установлено, что содержание ионов магния в препарате должно находиться в пределах от 4,0 до 4,5 % \pm 0,05 %.

Количественное определение ионов меди (II) в лекарственной форме проводили методом фотоколориметрии по реакции образования окрашенного аммиачного комплекса меди (II). Ионы магния и цинка в аммиачной среде осаждаются в виде гидроокисей. Спектр поглощения аммиаката меди характеризуется наличием одного

максимума при $\lambda = 610$ нм (рис. 2).

Предварительно было установлено подчинение поглощения растворов аммиаката меди закону Бугера–Ламберта–Бера, для чего был изготовлен ряд растворов с различной концентрацией ионов меди (рис. 3).

Далее нами было определено содержание ионов меди в лекарственной форме при длине волны 610 нм и толщине рабочего слоя 10 мм, которое составило $0,119\% \pm 0,08\%$.

Для количественного определения ионов цинка был использован экстракционно-фотометрический метод с применением в качестве экстрагента раствора дитизона в хлороформе. Он относится к наиболее чувствительным фотометрическим методам. При действии на водный раствор, содержащий ионы цинка, раствором дитизона в хлороформе образуется дитизонат цинка.

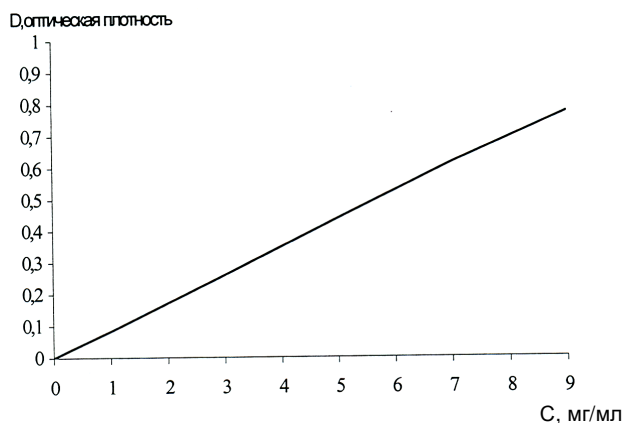


Рис. 2. Спектр поглощения комплексного соединения меди (II) с аммиаком (0,02 %)

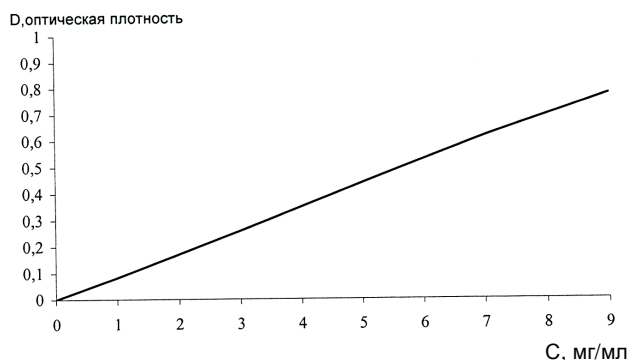


Рис. 3. Калибровочная кривая аммиаката меди (II)

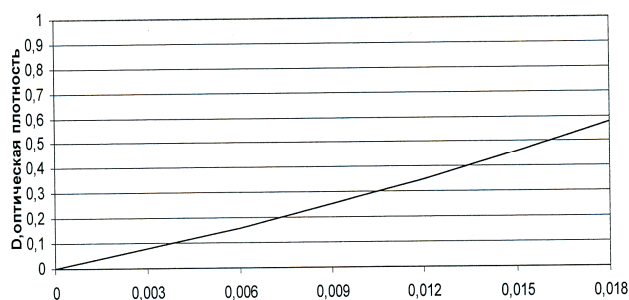


Рис. 4. Калибровочная кривая дитизоната цинка в хлороформе

Ионы магния не образуют окрашенных соединений с дитизоном. В качестве маскирующего агента для устранения мешающего влияния ионов меди (II) был использован тиосульфат натрия.

Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-56 в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм при длине волны 538 нм. В качестве раствора сравнения использовали хлороформ, для создания оптимальной среды – 50 %-й раствор натрия ацетата. В результате установлено, что оптимальное время экстракции составляет 7 мин. С целью проверки подчинения растворов дитизоната цинка основному закону светопоглощения готовили ряд растворов с концентрацией ионов цинка 0,003–0,018 мг/мл. На основе полученных данных строили калибровочную кривую (рис. 4).

Как следует из графика, подчинение основному закону светопоглощения соблюдается в интервале 0,003–0,018 мг/мл ионов цинка. На основании полученных данных было проведено определение количественного содержания цинка в лекарственной форме по предложенной методике. Раствор дитизоната цинка в хлороформе фотометрировали в условиях, указанных при построении калибровочной кривой.

Содержание ионов цинка в лекарственной форме должно находиться в пределах от 0,16 до 0,2 %.

Таким образом, выбранные нормы качества позволяют оценивать качество лекарственной формы по всем критериям, предлагаемым соответствующей нормативной документацией: внешний вид, pH, плотность, качественный и количественный анализы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены технологические и биофармацевтические исследования и предложен состав жидкой скорректированной лекарственной формы для перорального применения, содержащий бишофит (ВФС 42-2950-97), цинка сульфат (ГФ X, ст. 738), меди сульфат (ГФ X, ст. 191), воду очищенную (ВФС 42-2620-97).

Путем диализа через полупроницаемую мембрану установлено, что через 80 мин из разработанной формы высвобождается более 80 %

магния.

Проведена оценка качества разработанной лекарственной формы по всем показателям, предложенным соответствующей нормативной документацией.

Проведены исследования по количественному определению действующих веществ инструментальными методами, и установлено их содержание: магний – 4,0–4,5 % ± 0,05 %, цинк – 0,16–0,2 %, медь – 0,119 % ± 0,08 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изменение № 3 к статье Госфармакопеи XI издания "Методы микробиологического контроля лекарственных средств" от 19.03.2003 г.
2. Местная терапия бишофитом: монография / Под ред. А. А. Спасова. – Волгоград, 2003. – 160 с.
3. Спасов А. А. Магний в медицинской практике: монография. – Волгоград, 2000. – 272 с.
4. *Fernandes Real J. M., Lopez-Bermejo A., Ricart W. // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 2348–2354.*