


«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Комитета по здравоохранению

Администрации Волгоградской области

 Гусейнова С.В.

« 01 » апреле 2011 г.



Комитет по здравоохранению Администрации Волгоградской области

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет

Минздравсоцразвития России

ГУ «Волгоградский научный медицинский центр»

**ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ С БИШОФИТОМ –
СРЕДСТВО ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ
РЕГЕНЕРАТОРНО-РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Волгоград, 2011 г.

Составители:

Сысуев Борис Борисович

кандидат фармацевтических наук, доцент, директор учебно-производственной аптеки ВолгГМУ

Сысуев Евгений Борисович

кандидат фармацевтических наук, мл. научный сотрудник ГУ «Волгоградский научный медицинский центр»,

Митрофанова Ирина Юрьевна

ассистент кафедры фармакогнозии и ботаники ВолгГМУ, аспирант кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии

Рецензент:

Проректор по инновационному
развитию ГОУ ВПО ВолгГМУ

Минздравсоцразвития России, д.х.н., профессор

Озеров А.А.

Настоящее информационное письмо посвящено разработке технологии жидкой лекарственной формы на основе природного минерального комплекса бишофит и кислоты глицирризиновой в форме спрея.

Информационное письмо предназначено для специалистов здравоохранения – врачей, провизоров, интернов, ординаторов и аспирантов, а также для студентов фармацевтического факультета и слушателей послевузовского образования.

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
Введение	4
1. Бишофит как природный минеральный комплекс и возможности применения его в медицине	6
2. Химический состав минерала бишофит Нижнего Поволжья	11
3. Фармакологические свойства минерала бишофит	12
4. Фармакокинетические свойства минерала бишофит	17
5. Разработка технологии глазных капель с бишофитом	19
6. Инструкция по применению глазных капель с бишофитом	25
7. Список литературы	28

Введение

За последние 10 лет уровень заболеваний органа зрения увеличился в среднем на 25,8%, что требует не только внимания к данному контингенту больных, но и повышает их социальную значимость, так как является одной из причин (особенно глаукома) приводящих к снижению остроты зрения, слепоте и, в этой связи, к первичному выходу на инвалидность. Ведущими заболеваниями органа зрения являются катаракта и глаукома, которые вместе составляют более 86,9% всех заболеваний глаза и его придаточного аппарата [20].

Глаукома с закрытым и узким углом составляет, по разным данным, от 30 до 40%, и является одной из наиболее распространенных причин инвалидизирующих зрительных расстройств [1]. На сегодняшний день наиболее эффективным методом стабилизации глаукомного процесса является хирургический, сочетающий фистулизирующее вмешательство с иридэктомией [1].

Другая наиболее частой причиной слабосвидения и слепоты – катаракта. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, из сейчас более 40 млн слепых людей в мире половина слепы из-за катаракты. В развитых странах распространенность катаракты среди людей старше 50 лет составляет около 15%, в развивающихся странах распространенность помутнений хрусталика на много выше, в Индии, например, достигает почти 40% [17, 19].

Эффективным и радикальным методом восстановления зрения при катарактах является микрохирургия. Терапевтическое лечение по-прежнему остается основным видом медицинской помощи при начальных катарактах, особенно при сохранной высокой остроте зрения [17].

В структуре глазного травматизма поражения роговицы и их последствия составляют более 30%. Из них наиболее тяжелую группу патологии, ведущую к значительному снижению зрения, представляют ранения роговицы химическими, термическими и термохимическими

агентами, которые составляют 30—62,8% общего количества травм глаза [7].

Аномалиями рефракции страдают 30-45% населения всего мира. В США 40% близоруких, в Японии - 30%, на Украине - 43%. В России подобные патологии встречаются более чем у 40% граждан. Данная патология широко распространена, кроме того, имеется тенденция к увеличению числа больных в связи с развитием науки, техники, ростом урбанизации, что приводит к повышению зрительной и психологической нагрузок. Низкая острота зрения у пациентов нарушает их трудоспособность, ограничивает возможность выбора профессии и снижает жизненную активность. В настоящее время для исправления недостатков зрения успешно применяются очки, контактная, хирургическая и лазерная коррекция. Однако в послеоперационном периоде часто развиваются осложнения: появляется повышенная чувствительность роговицы, сопровождающаяся болями и светобоязнью, характерно отсроченное восстановление зрительных функций.

В связи с этим наряду с дальнейшим совершенствованием хирургических методов лечения актуальным направлением остается разработка и внедрение новых, более эффективных лекарственных средств, направленных на интенсификацию регенераторно-репаративных процессов роговицы глаза.

В последние годы особый интерес вызывают исследования, направленные на поиск и создание новых препаратов на основе биологически активных веществ, которые обладают трофическими и ростовыми свойствами, регулируют процессы дифференцировки, роста и гибели клеток, а также и имеют ряд преимуществ: менее выраженные побочные эффекты, низкая иммуногенность и цитотоксичность, большая проницаемость через биологические барьеры, экономическая доступность сырьевого источника. Одним из соединений, отвечающим этим

требованиям, является минерал бишофит, значительные запасы которого находятся на территории Нижнего Поволжья.

1. Бишофит как природный минеральный комплекс и возможности применения его в медицине.

Во второй половине 20-го века были созданы мощные противовоспалительные средства (стероидной и нестероидной структуры), определяющие успехи и неудачи в борьбе с воспалительным синдромом. Эти успехи связаны с установлением молекулярных аспектов в патогенезе воспаления — выявлением роли, в первую очередь, эйкозаноидов (простагландинов, простаглицлинов, лейкотриенов и т.д.) [14]. Современные противовоспалительные средства, блокируя синтез этих факторов, к сожалению, не оказывают противомикробного действия и имеют множество побочных реакций (гастропатии, иммунодепрессия и т.д.), которые определяются снижением синтеза эйкозаноидов вне зоны воспаления [15, 17]. И даже при местной терапии воспалительного процесса, особенно глюкокортикоидными мазевыми средствами, отмечаются такие осложнения как утончение кожи, кровоизлияния (экхимозы), акне и гирсутизм, снижение устойчивости ткани к инфекции, подавление местного иммунитета [10, 14, 15]. Антибактериальные средства, используемые для местной терапии инфицированных воспалительных заболеваний, как правило, оказывают широкий спектр противомикробного действия, вызывая дисбактериоз, иммуносупрессию и т.д. Поэтому вполне объясним возврат интереса исследователей к природным бальнеологическим средствам на основе магнийсодержащих минералов (соли мертвого моря, поморийская рапа, бишофит и т.д.), которые хотя и не оказывают выраженного противовоспалительного действия, но наличие у них умеренных антибактериальных и иммуномодулирующих свойств позволяет проводить эффективную местную терапию без каких-либо существенных побочных эффектов. Кроме того, создание удобных фармацевтических форм

бальнеологических средств (пасты, мази, растворы и сухие препараты солей) позволяет использовать данный вид лечения в домашних и амбулаторных условиях [14].

Препараты магниевых минералов традиционно используют в качестве противовоспалительных средств в бальнеологии и косметологии. Установлено, что снижение содержания магния в тканях способствует развитию воспалительного процесса. Выделяющийся при этом нейропептид - субстанция Р, является самым ранним патологическим признаком, указывающим на стимуляцию воспалительных цитокинов: интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, которые могут стимулировать свободнорадикальные механизмы воспалительной дегенерации тканей [14]. Антифлогистическое действие можно объяснить способностью магния снижать активность циклооксигеназы, а также антагонистическим взаимодействием с медиаторами воспаления – серотонином, гистамином, простагландинами [14, 25]

Доказано, что магний может не только повышать устойчивость тканей к альтерации и снижать проявления экссудации воспалительного процесса, но и стимулировать процессы завершающей фазы воспаления — пролиферации. Показано, что данный катион стимулирует биосинтетические функции фибробластов и стабилизирует энергетический обмен, устраняет лимфогистиоцитарную инфильтрацию и стимулирует фагоцитоз [14].

Ряд исследователей предполагают, что в механизме противовоспалительного действия гипертонических растворов солей магния имеет место осмотическая дегидратация тканей и усиление локального кровотока. Так, Сатоскар Р.С. и Брандоскар С.Д. (1986) показали, что насыщенный раствор сульфата магния (25-50%) на глицерине оказывает местное противовоспалительное действие, обусловленное его осмотическим эффектом [23]. Вместе с тем,

исследованиями (Голосова Л.О. и др., 1993) установлено противовоспалительное действие даже гипотонических растворов (1 и 3%) минерала бишофит ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) при его электрофоретическом введении, что исключает осмотическую дегидратацию тканей и доказывает прямое действие на патологический очаг [6]. Можно полагать, что магний в тканях, в особенности в коже и слизистых, не только стабилизирует энергетический обмен и местную иммунореактивность, но и определяет их противовоспалительный потенциал. Последнее действие, при локальном и системном дефиците магния, возможно, связано со снижением образования так называемых антимедиаторов воспаления и активацией факторов воспаления, перечисленных выше [14].

Существует точка зрения, что в механизме противовоспалительного действия природных магниевых минералов и рассолов существенную роль могут выполнять примеси более 30 микроэлементов, содержание которых, в отдельных случаях, достигает нескольких процентов [14]. При этом следует отметить отсутствие литературных данных, доказывающих роль микроэлементов в противовоспалительном действии природных рассолов магниевых минералов. Вместе с тем, учитывая данные о роли некоторых микроэлементов в регуляции иммунологической толерантности, в активности молекул адгезии и цитокинов преждевременно исключать значение этих микропримесей в противовоспалительном действии бишофита, рассола солей Мертвого моря, Поморийской рапы и т.д [12].

В первую очередь, определенный интерес представляют магнийсодержащие минералы (карналит, кизерит, бишофит и т.д.), входящие в состав воды Мертвого моря, Поморийской рапы, Крымской рапы и континентальных солевых озер (типа озера Эльтон). И, хотя солевой состав этих рассолов сложен, общим объединяющим фактором является высокое содержание магния [14].

Магний, являющийся макроэлементом, широко распространен в природе и составляет около 2,35% от веса земной коры [3]. В чистом виде магний представляет собой легкий минерал, прозрачный, серебристо-белый с плотностью 1,74 г/см³ и температурой плавления 651°C, который на воздухе быстро покрывается защитной оксидной пленкой. В природе магний находится в составе различных минералов и в свободной форме не встречается.

Основными источниками соединений магния, до настоящего времени, служат залежи доломитов и магнезитов, морская вода, соляные месторождения с карналлитом и рассолы соляных озёр. Из 200 тысяч естественных минералов, содержащих магний, около ста являются гипергенными. Магний характерен как для глубинных образований земной коры, так и для зоны гипергенеза, где он накапливается преимущественно в океанах, морях, озёрах. Миграция магния в природе происходит в виде хорошо растворимых сульфатов и хлоридов.

Основным источником магния, содержащегося в морской воде (1,3 г/л), что составляет около 0,13%, служила пыль при выветривании горных пород материков. В морях прошлых геологических эпох магний концентрировался в доломитах и магнезиальных силикатах [14]. В современную эпоху накопление доломита и магниевых силикатов происходит лишь в континентальных озёрах солевого типа. При сильном испарении озер сульфатного типа осаждаются сульфаты магния и основная соль углекислого магния. В осолоняющихся морских лагунах выпадение солей магния происходит на поздних стадиях их развития, причём сначала осаждаются сульфаты магния, а позднее – его хлориды. Следует отметить, что в грунтовых и речных водах магний занимает 2-е место после кальция [3].

Одним из перспективных магнийсодержащих минералов является бишофит.

Он получил своё название в честь немецкого химика и геолога Г. Бишофа, который впервые обнаружил его в цехштейновых соленосных месторождениях Германии. Скопления бишофита невелики и долгое время он считался редким минералом.

В 1930-1950 годах в Прикаспийской впадине на соляных куполах Озинки и Челкар были обнаружены мощные бишофитные пласты [14].

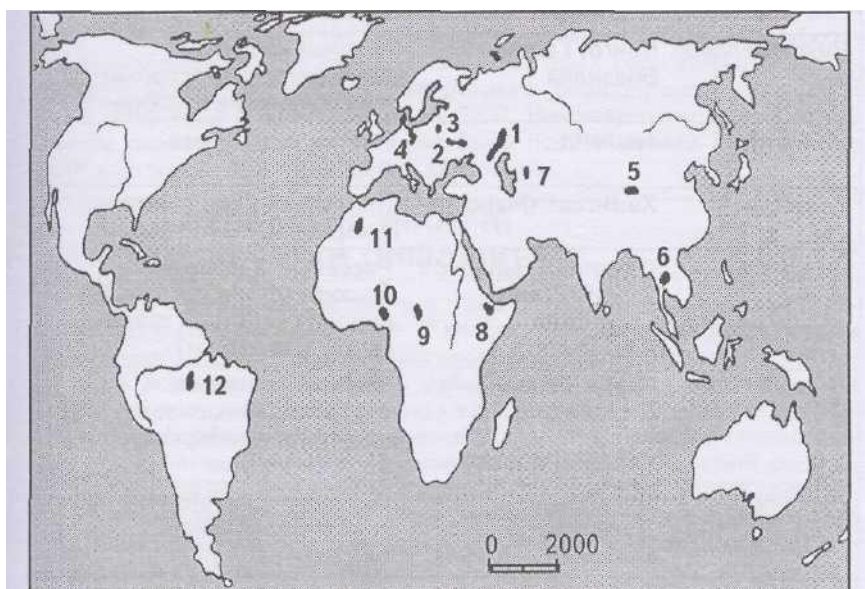


Рисунок 1. Залегание бишофита в соленосных формациях мира.

Обозначения:

1. Прикаспийский бассейн (Волгоградское месторождение);
2. Украина;
3. Белоруссия;
4. Западно-Европейское месторождение (ФРГ, Голландия);
5. Китай;
6. Таиланд;
7. Северо-Западный Казахстан;
8. Эфиопия;
9. Конго;
10. Ю. Габон;
11. Марокко;
12. Бразилия

Продуктивные пласты бишофита в разрезе соляной толщи на Приволжской территории впервые были встречены в 1958-1959 гг. при бурении нефтеразведочных скважин на Качалинской площади (Волгоградская область) (рис. 1), в 1960 году геологическими организациями "Нижневолжскнефть", "Нижневолжскгеология" и "Саратовнефтегаз" уникальные по мощности и чистоте бишофитные образования обнаружены на западном и северо-западном обрамлении Прикаспийской впадины. Их состав весьма разнообразен (сильвиниты, полигалиты, карналлитовые и бишофитовые породы, борная минерализация и др.), а территория распространения очень обширна (более

300 км) [2, 4, 14]. Наличие мощных пластов бишофита толщиной в 20-60 м, в таких количествах не встречающихся в других соленосных бассейнах, привлекли внимание исследователей. В 1966 г. Н.П. Гребенниковым были разработаны технологии отбора керна из бишофитовых горизонтов и достаточно надежный метод консервирования бишофитовой породы. В июне 1969 года в Мингеологии РСФСР, Нижневолжское территориальное геологическое управление была подана заявка на открытие Волгоградского месторождения бишофита.

2. Химический состав минерала бишофит Нижнего Поволжья

Химический состав бишофитных залежей Нижнего Поволжья подробно описан Деревягиным В.С. и соавт. (1989) [3]. Состав минерала бишофит при его добыче подземным растворением зависит от многих причин: возраста и расположения соленосного бассейна, глубины добычи и техногенных примесей (примеси, вносимые водой для растворения бишофита и выходящие из металлических конструкций установки и емкостей для хранения рассола). Несмотря на то, что минерал бишофит в залежах Нижнего Поволжья содержится от 67 до 99,7%, в его породе встречаются примеси карналита и кизерита. Эти магниевые соли являются носителями ряда химических элементов [3], которые могут представлять определенный интерес в плане их фармакологических и токсикологических свойств. К настоящему времени установлено, что бром, рубидий, цезий, бор и стронций накапливаются в соляных породах бишофита. По данным исследований, проведенных на кафедре геохимии МГУ было определено содержание этих элементов в различных образцах бишофита Приволжской моноклинали [5, 9, 14]. Концентрация брома в бишофите Нижнего Поволжья составляет 0,45 – 0,9% или 4-9 кг/м³, что почти в 4 раза превышает его содержание в Мертвом море [8]. Содержание лития, цезия и рубидия в водорастворимой части рассола бишофита незначительное и колеблется в зависимости от

чувствительности метода определения) от пороговых концентраций до 0,00010 - 0,0003%, повышено содержание бора – от 0,003 до 0,740%. Химический состав минерала бишофит Нижнего Поволжья приведен в таблице 1.

Таблица 1

Состав рассола минерала бишофит

(по Деревягину В.С. и др., 1989)

	Соли	Процентное содержание, %
1	MgCl ₂	45,27
2	MgSO ₄	0,11
3	KCl	0,78
4	CaSO ₄	0,8
5	NaCl	0,25-0,30
6	MgBr ₂	0,58

3. Фармакодинамические свойства минерала бишофит

Минерал бишофит является биологически активным веществом, проявляющим противовоспалительную, иммуностимулирующую, гиполипидэмическую активность, повышает содержание ионов магния в организме при гипомагниемиях различной этиологии, стимулирует перистальтику кишечника, оказывает ранозаживляющее действие в экспериментальной и клинической патологии [24, 33].

Первоначально рассол бишофита использовался в качестве «народного» средства при артритах.

В последующем, усилиями сотрудников Волгоградского медицинского института был изучен в эксперименте и в клинике. Доказана более высокая фармакологическая активность бишофита по отношению к Поморийской рапе и рассолу Мертвого моря [14].

На основании серии исследований установлено противовоспалительное действие рассола минерала бишофит. в отдельных случаях превосходящее противовоспалительное действие препарата «Полиминерол» на основе поморийской рапы [14].

Бальнеологические препараты, содержащие бишофит, также оказывают существенный антифлогестический эффект, значительно большей степени, чем препарат «Вульназан», действующим началом которого является поморийская рапа.

При изучении иммуотропного влияния бишофита в опытах на беспородных крысах было установлено, что при воздействии раствора бишофита пролиферативная активность лимфоцитов практически не изменялась, следовательно препарат не оказывает иммуносупрессивного влияния и, вероятно, не нарушает синтез лимфокинов – ИЛ-1 и ИЛ-2 [14].

Стимулирующее действие бишофита в диапазоне концентрации 10 г/л на фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов человека (в опытах *in vitro*) показано в исследованиях Дзяк Г. В. и др. [30]. Под влиянием бишофита отмечалось существенное увеличение количества антителообразующих клеток в селезенке. Вероятно, при инфицировании животных бишофит должен увеличивать образование антител. Последние, взаимодействуя с антигенными детерминантами поверхности бактерий, способствуют образованию мембраноатакующего комплекса (МАК), вызывающего повреждение клеточной стенки бактерий [29].

Под влиянием раствора бишофита происходит достоверное увеличение содержания лизоцима в сыворотке крови на 48 %, что имеет важное значение в повышении антимикробной защиты организма [14]. Так как лизоцим – фермент, расщепляющий мураминую кислоту в составе оболочки грамположительных микроорганизмов вплоть до лизиса микробной клетки, является одним из факторов местного неспецифического иммунитета [29].

В процессе изучения антибактериального действия бишофита *in vitro* установлено, что в 50 % концентрации рассол бишофита полностью подавляет рост изучаемого штамма стафилококка, стрептококка и кандид, в 20-30 % концентрации умеренно тормозит рост стафилококка и в 5-30 % концентрации – кандид как в жидкой, так и в твердой питательной среде.

Препарат полиминерол в концентрациях 5-50 % не оказывал противомикробного эффекта [14].

В результате проведенных исследований было показано позитивное действие препарата поликатын на ожоговые язвы слизистой полости носа и рта. По силе противоязвенного действия на слизистые полости рта препарат поликатын превосходит болгарский препарат «Полиминерол» [14].

Отчетливо выраженный противоязвенный эффект бишофита отмечался в разведении 1:10, хотя менее выраженный эффект сохранялся и в разведении 1:20 [21].

Бишофит оказывает стимулирующее влияние на процесс рубцевания роговицы, которое проявляется в образовании более тонкого слоя ультраструктурно зрелых эпителиальных клеток, заполняющих дефект роговицы, значительной активации клеток фибробластической природы, расположенных в зоне дефекта стромы [14, 32].

В ходе исследований по изучению влияния раствора и мази поликатына на величину, скорость сокращения и сроки эпителизации гнойных ран установлено, что раствор поликатына оказывал более выраженное некролитическое и ранозаживляющее действие на инфицированные раны в эксперименте. Можно полагать, что это определяется лучшим контактом раствора препарата с раневой поверхностью и лучшим всасыванием ионов магния из жидкой лекарственной формы препарата поликатын [14].

Мазь, созданная на основе бишофита, обладает выраженной дегидратирующей активностью, уменьшает перифокальное воспаление, отечность и инфильтрацию краев гнойной раны, ускоряет очищение ее от экссудата и остатков некротических тканей. В условиях применения мази некротический тип цистограммы изменялся на дегенеративно-воспалительный тип в более ранние сроки, чем у не леченных животных. Одним из самых значительных и практически важных эффектов является

выраженное бактерицидное и бактериостатическое действие «Бишолина» на *Ps. aeruginosa*. По своей дегидратирующей и антипсевдомонадной активности «Бишоплин» превосходит мазь с аналогичными основными свойствами – болгарский препарат «Вулназан» [14].

Спасов А. А. с соавт. показали стимулирующее влияние гидрофильной мази минерала бишофит на процессы регенерации кожи при острой локальной криотравме. Репаративное действие мази минерала бишофит более выражено, чем у мази «Вульназан». При патологоморфологическом исследовании выявлено более быстрое уменьшение отечности тканей и ускорение формирования грануляционной ткани по сравнению с мазью «Вульназан» и контрольной группой животных [25].

В опытах *in vivo* доказано, что мазь минерала бишофит оказывает положительное влияние на течение аллергического контактного дерматита, вызванного 2,4-динитрохлорбензолом, который протекает в менее выраженной форме, чем при применении мази «Вульназан». Мазь минерала бишофит уменьшает развитие отечности и эритемы пораженного участка кожи, ускоряет отторжение струпа. Полная эпителизация кожного дефекта при применении мази минерала бишофит наступает быстрее, чем при применении мази «Вульназан» и в контрольной группе [27].

Лечебное действие магнийсодержащих препаратов в первую очередь определяется очищением раны и противомикробным действием, так как известно, что в концентрации выше 1,26 М за счет хаотропной активности хлорид магния ингибирует рост микроорганизмов. Вероятно, что ионы магния стабилизируют энергетический обмен в регенерирующей ткани и стимулируют регенерационные процессы. Спасов А. А. с соавт. в эксперименте было доказано, что мазь минерала бишофит оказывает стимулирующее влияние на процессы регенерции и прочность рубцовой ткани инфицированных и неинфицированных ран кожи крыс. Кроме того,

мазь минерала бишофит способствует снижению бактериальной обсемененности раны [28].

В опытах на морских свинках показано, что предварительное введение в заушную область, с помощью электрофореза, препарата поликатан (стандартизированный раствор магнийсодержащего минерала бишофит) снижает ототоксическое действие аминогликозидного антибиотика канамицина. Поликатан предупреждает вызванные канамицином дегенеративные изменения волосковых клеток ушного лабиринта и улучшает локальный кровоток [14].

В ходе изучения влияния минерала бишофит на моторную функцию ЖКТ было установлено, что минерал бишофит увеличивал моторную функцию желудочно-кишечного тракта в зависимости от дозы. В разведении 1:50 бишофит увеличивал продвижение угольной взвеси на 24 %, а в разведении 1:30 и 1:25 способствовал полному опорожнению кишечника от контраста [14].

В настоящее время убедительно показана прямая зависимость между содержанием в организме ионов магния, липопротеинов высокой плотностью и патологией сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение солей магния значительно понижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, одновременно повышая содержание липопротеинов высокой плотности. Диета богатая солями магния предупреждает развитие и возникновение атеросклеротических изменений в сосудистой стенке [24].

В ходе исследований согревающего и местнораздражающего действия бишофита в сравнении с горчичной бумагой было отмечено его быстрое согревающее и незначительное раздражающее действие на кожу морских свинок. Вероятно, согревающее и действие бишофита связано с усилением локального кровотока под влиянием на кровеносные сосуды ионов магния. Усиление локального кровотока в местах нанесения бишофита показано в клинических условиях [14].

Выявленные фармакологические эффекты были использованы при создании новых лекарственных препаратов на основе минерала бишофит. Учеными Волгоградского государственного медицинского университета разработаны и внедряются в клиническую практику различные лекарственные препараты и бальнеологические средства, созданные на основе природного минерала бишофит - «Бишоф В₆», «Поликатан», «Раствор бишофита», паста «Бишаль», мазь «Бишолин», «Полиминерол-В», бишофитный пластырь, а также получен диплом на открытие «Свойства бишофита подавлять рост и размножение патогенных и условно патогенных микроорганизмов», заключающееся в том, что при прямом воздействии бишофита на микроорганизмы и через активацию иммунного ответа макроорганизма (увеличение фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов) происходит повреждение клеточных мембран микроорганизмов, приводящее к их гибели [14].

Многоплановое биологическое действие бишофита делает его применение одним из перспективных в медицине. Бишофит может широко использоваться при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, при патологии центральной и периферической нервной системы, при заболеваниях кожи, болезнях уха, горла и носа, стоматологии и офтальмологии. Кроме того, бишофит не имеет аналогов как физиотерапевтическое средство в курортологической практике и требует широкого использования [10].

4. Фармакокинетические свойства минерала бишофит

В клинической практике при местном накожном применении рассола бишофита в отдельных случаях отмечается местнораздражающее действие [13].

В эксперименте было установлено, что минерал бишофит оказывает местнораздражающее действие на слизистую кишечника и является гепато- и нефротоксичным веществом. Слизистые желудочно-кишечного тракта, глаз и влагалища более чувствительны к раздражающему

действию растворов минерала бишофит. В разведении 1/10 и более рассол бишофита не повреждает слизистую глаза. Аналогичный порог установлен для слизистых полости рта, носоглотки и наружных слуховых ходов больных и животных. В разведении 1/50 и более рассол бишофита при длительном введении животным не оказывал повреждающего влияния на слизистую пищевода, желудка, кишечника и влагалища. При гистологическом изучении было установлено, что в малых разведениях рассол бишофита вызывает отек и гиперемию слизистых, отмечаются петехии, эрозии и изъязвления, дистрофические изменения: набухание клеток эпителия, эктопия ядер клеток, их сморщивание [31, 14].

Стандартизированный раствор минерала бишофит при внутрижелудочном введении животным по величине острой токсичности (ЛД₅₀) можно отнести к веществам с низкой токсичностью. Минерал бишофит не кумулирует в организме и не оказывает аллергенного и мутагенного влияния. При 30-ти дневном ежедневном внутрижелудочном введении крысам выявлен анаболизирующий эффект. При введении в терапевтической дозе — 0,2 мл/кг 5%-го раствора бишофита (соответствующей содержанию бишофита в препарате поликатын, необходимого для одноразового полоскания или аппликации слизистой полости рта) в течение 30 дней патологических изменений не выявлено. В дозах в 10 и 100 раз превышающих терапевтическую бишофит оказывал психодепримирующее влияние, раздражающее действие на слизистые желудочно-кишечного тракта [14].

Минерал бишофит проникает через плаценту и оказывает эмбриотоксическое влияние. Во всех изучаемых дозах бишофит увеличивал пред- и постимплантационную гибель плодов и повышал у них количество и размеры подкожных геморрагии [24].

По своим фармакокинетическим свойствам минерал бишофит усваивается в организме на 30 % и выводится через ЖКТ и почки [14].

Многочисленными исследованиями было доказано отсутствие у бишофита канцерогенных, алергизирующих свойств, показана низкая токсичность [14].

5. Разработка технологии глазных капель с бишофитом

Исследования, проведенные в Волгоградском филиале Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» В. П. Фокиным и др., свидетельствуют о благоприятном влиянии 10%-ного раствора бишофита на течение послеоперационного периода и оптимизации репаративных процессов в роговице [32].

Первым этапом наших исследований явился выбор вспомогательных веществ для офтальмологических растворов с бишофитом. Бишофит - это концентрированный раствор электролита в воде, поэтому при выборе вспомогательных веществ для изготовления образцов растворов руководствовались его физико-химической совместимостью с рассматриваемыми вспомогательными веществами.

Офтальмологическая лекарственная форма должна обеспечить комфортность при введении в глаз и обладать стерильностью.

Наиболее благоприятны с точки зрения переносимости глазные капли со значением рН 7,4 (значение рН слезной жидкости). Офтальмологи считают, что относительно комфортны также глазные капли, имеющие рН от 4,5 до 9,0. Для регулирования значения рН глазных капель предлагается использовать буферные растворы (фосфатный, боратно-ацетатный др.), что позволяет обеспечить терапевтический эффект, стабильность лекарственного вещества и переносимость глазных капель [11]. Вместе с тем, потребность в использовании буферных растворов ставится под сомнение многими исследователями.

Большим недостатком глазных капель является их частое инстиллирование в процессе лечения, что приводит к возникновению

нежелательных побочных эффектов в виде раздражения или даже изъязвления слизистой оболочки. Поэтому все глазные капли современного производства должны быть пролонгированы. В последнее время большое значение отводится введению в их состав полимеров, гидрофилизующих поверхность роговицы и способствующих удержанию на ее поверхности водного слоя в течение длительного времени. По результатам анализа литературных данных были выбраны гидрофильные пролонгирующие растворители для глазных капель и их концентрации, которые позволяют достичь необходимой величины вязкости раствора, обеспечивающей нужную скорость высвобождения действующего вещества.

Нами была изучена возможность получения стабильного офтальмологического раствора с бишофитом, отвечающего современным требованиям, предъявляемым к глазным лекарственным формам без добавления консервантов и буферных агентов. Введение в состав разработанных глазных капель гидрофильных полимеров, повышающих вязкость, позволяет достичь оптимального значения рН и вязкостного показателя, обуславливающих, в свою очередь, комфортность при ее применении. Стерильность препарата достигается его производством в асептических условиях и применением адекватного метода стерилизации. Кроме того, микробиологическая стабильность предлагаемой формы в некоторой степени определяется бактерио- и фунгистатическим действием бишофита.

Нами было приготовлено 19 модельных смесей растворов с бишофитом с использованием следующих пролонгирующих компонентов: водорастворимых эфиров целлюлозы, полимеров винилпирролидона (ПВП) и этиленгликоля (ПЭГ).

У всех приготовленных нами модельных смесей растворов с бишофитом были определены некоторые технологические характеристики (кинематическая вязкость, относительная плотность, динамическая

вязкость, водородный показатель). Определение проводилось согласно методикам Государственной фармакопеи XII [7].

Таблица 2

Результаты определения технологических характеристик растворов с бишофитом, изготовленных на основе различных пролонгирующих веществ

№/№	Кинематическая вязкость, мм ² /с	Относительная плотность, г/см ³	Динамическая вязкость, сПз	pH
1	1,666	1,028	1,712	9,34
2	2,813	1,027	2,889	9,31
3	12,60	1,026	12,93	8,50
4	43,23	1,028	44,44	8,40
5	– ¹	1,040	– ²	8,13
6	2,51	1,026	2,58	9,1
7	2,70	1,027	2,77	9,12
8	3,43	1,030	3,53	9,14
9	3,72	1,025	3,81	8,92
10	19,54	1,026	20,05	8,49
11	1,698	1,027	1,744	7,63
12	3,28	1,026	3,37	7,31
13	5,14	1,029	5,29	7,60
14	9,675	1,028	9,946	7,9
15	34,645	1,029	35,650	9,3
16	4,26	1,058	4,50	7,15
17	2,47	1,028	2,54	7,24
18	2,63	1,028	2,70	6,80

¹ -показатели не измеряли ввиду высокой вязкости образовавшейся гелеобразной массы

² То же

19	2,65	1,031	2,73	6,54
----	------	-------	------	------

Из данных таблицы 2 следует, что технологические характеристики, отвечающие требованиям, предъявляемым к глазным каплям, присущи модельным смесям под условными номерами 3, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 18, 19.

Значения вязкости образцов по номерами 1 и 11 находятся в пределах интервала значений вязкости слезной жидкости и не позволяют ожидать пролонгированного эффекта. Кроме того, значение водородного показателя образца под номером 1 (9,34) выходит за границы интервала значений рН комфортного для глаза. Значения рН образцов под номерами 2, 6, 7, 8 также не попадает в область значений рН благоприятную с точки зрения переносимости.

Модельные смеси под номерами 14 и 15 имеют гелеобразную структуру, непригодную для глазных капель.

Таким образом, по результатам проведенных испытаний для дальнейшего изучения нами были выбраны составы под условными номерами 3, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 18 и 19, технологические характеристики которых, отвечают требованиям, предъявляемым к глазным каплям.

Все композиции, отобранные в результате предварительного скрининга, были подвергнуты биофармацевтическим исследованиям: оценке степени высвобождения действующего вещества *in vitro*. Определение степени высвобождения магния из исследуемых растворов проводилось методом диализа через полупроницаемую мембрану по методике Крувчинского. В качестве контроля использовали 10% раствор бишофита.

Зависимость степени высвобождения магния из растворов от времени представлена на рисунке 2.

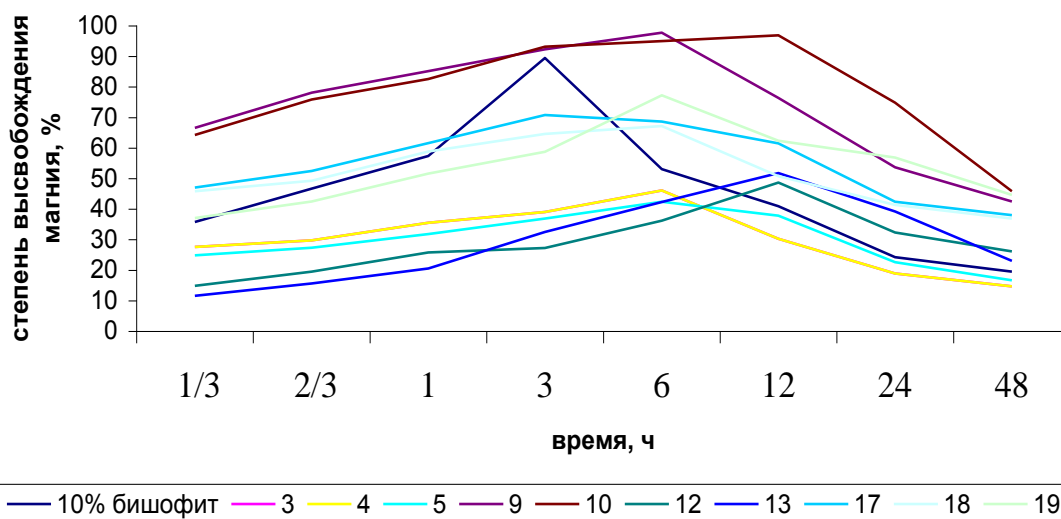


Рисунок 2. Динамика высвобождения магния из растворов бишофита

Скорость высвобождения магния из водного раствора бишофита наиболее высокая в течение первых трех часов, при этом степень высвобождения достигает максимума к концу третьего часа и составляет 89,5%. Далее концентрация препарата резко уменьшается и к 48 ч составляет 19,5%.

Введение в состав растворов пролонгирующих веществ замедляет скорость высвобождения ионов магния в диализную жидкость, при этом наблюдается линейная зависимость между концентрацией и временем высвобождения действующего вещества. Для растворов на основе эфиров целлюлозы были получены довольно высокие показатели доступности магния, при этом концентрация препарата поддерживалась на достаточно высоком уровне (82,6 – 96,9%) в течение 1 – 12 ч.

При оценке степени высвобождения магния из раствора на основе ПЭГ установлено постепенное увеличение концентрации ионов магния в диализате, достигающей своего максимума через 24 ч (74,1 %) от начала эксперимента, и ее снижение к 48 ч. Полученные данные свидетельствуют, что хотя ПЭГ значительно замедляет скорость диффузии препарата, но

степень его высвобождения не достигает уровня высвобождения магния из водного раствора бишофита и остается достаточно низкой.

В модельных смесях № 17, 18, 19, изготовленных на основе полимера поливинилпирролидона, отмечается увеличение время диализа бишофита, о чем свидетельствует замедление скорости его высвобождения по сравнению с водным раствором. Максимальное высвобождение препарата из растворов ПВП отмечается через 3 и 6 ч и составил 67,2%, 70,8% и 77,3% в зависимости от концентрации полимера. Анализ динамики высвобождения из растворов ПВП свидетельствует, что концентрации препарата не подвергались резким колебаниям.

При оценке степени высвобождения магния из модельных смесей № 12 и 13 максимум наблюдался через 12 ч и составлял 48,7% и 51,8%, уже к 48 ч концентрация препарата уменьшалась до 26,2% и 23,1% соответственно.

Высвобождение магния из модельных смесей №3, 4 и 5 достигало максимума в течение 6 ч (46,1%, 42,4% и 48,6% соответственно), через 48 ч практически полностью проходил диализ.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что значительно замедляют скорость диффузии магния пролонгаторы в модельных смесях под условными номерами 10, 12, 13 и 16, однако степень его высвобождения из модельной смеси №10 почти в 2 раза выше, чем из растворов других вспомогательных веществ. Этот факт свидетельствует, что использованное в модельной смеси №10 вспомогательное вещество является наиболее перспективным пролонгатором для 10% раствора бишофита.

Обоснование выбора вспомогательного вещества для глазных капель бишофита репаративного действия было произведено с использованием прогнозирующего метода анализа иерархий Т. Саати [22]. Процедуру иерархического анализа были подвергнуты 4 модельные смеси растворов с

бишофитом на основе различных пролонгирующих компонентов, отобранных по результатам технологических и биофармацевтических исследований. Было установлено, что наиболее целесообразно использование раствора ГЭЦ как пролонгатор глазных капель бишофита, предлагаемых нами в качестве стимулятора репарации роговицы после оперативных вмешательств и травматических повреждений.

6. Инструкция по применению глазных капель с бишофитом

Показания к применению. Глазные капли с бишофитом показаны при комплексном лечении заболеваний *зрительного анализатора* воспалительного и невоспалительного (травматического, дистрофического) происхождения:

- Механические повреждения роговицы и конъюнктивы (эрозии, травмы) для ускорения заживления послеоперационного рубца роговицы и конъюнктивы в послеоперационном периоде (после кератопластики, экстракции катаракты, антиглаукоматозных операций).
- Химические (вызванные воздействием кислот и щелочей), термические, лучевые (вызванные воздействием ультрафиолетового, рентгеновского и других видов коротковолновых излучений) ожоги роговицы.
- Язвы роговицы, кератиты (бактериальной, вирусной, грибковой этиологии) в стадии эпителизации в сочетании с антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами.
- Дистрофии роговицы различного генеза (в том числе нейропаралитический, лагофтальмический, «сухой» кератоконъюнктивит).
- Для сокращения сроков адаптации к жестким и мягким контактными линзам и улучшения их переносимости.

Глазные капли с бишофитом показаны также и в сочетании с методами физиотерапии (электро- и фонофорез, магнито-, лазеро- и биотерапия) и в комплексной терапии с другими лекарственными средствами.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Способ применения. Если лечащим врачом не было назначено иначе, закапывать 3-4 раза в день по 1-2 капли глазных капель с бишофитом в конъюнктивальный мешок. При одновременном использовании нескольких офтальмологических препаратов следует закапывать глазные капли с бишофитом не ранее, чем через 15 минут после применения другого лекарственного средства.

Для адаптации к жестким контактными линзам следует закапывать глазные капли с бишофитом непосредственно на поверхность линзы перед постановкой на глаз и в конъюнктивальный мешок после снятия линзы.

Для адаптации к мягким контактными линзам рекомендуется закапывать глазные капли с бишофитом 1 раз на ночь после снятия контактных линз.

Побочное действие. После закапывания глазных капель с бишофитом может возникать кратковременное слабое жжение, что не является причиной для отмены препарата. Изредка при повторном закапывании могут отмечаться аллергические реакции так же как к другим глазным препаратам для местного применения.

Использование препарата во время беременности и лактации. Данные клинических испытаний относительно применения глазных капель с бишофитом во время беременности, лактации, а также у детей отсутствуют. Применение глазных капель с бишофитом для лечения данных категорий больных возможно по назначению лечащего врача в случае крайней необходимости.

Особые указания. Для пациентов, носящих контактные линзы, особенности применения глазных капель с бишофитом определяются исходя из качества контактных линз.

Условия хранения. Глазные капли с бишофитом хранить в при температуре не выше 25°C в сухом, недоступном для детей месте.

Срок хранения 3 года. Не использовать препарат после окончания срока, указанного на упаковке. После вскрытия флакона препарат годен в течение 1 месяца.

Условия отпуска из аптек. Без рецепта врача.

7. Список литературы

1. Алексеев И.Б. Способ хирургического лечения закрытоугольной глаукомы [Электронный ресурс]/ И.Б Алексеев, Д.Г. Узунян, М.М. Аксирова. – Электрон. дан. – Глаукома – 2004. – №1. Режим доступа: <http://www.ophtalmology.ru/article/a70>. - Загл. с экрана.
2. Баталин Ю. В. Перспективы освоения калийных месторождений Волгоградской области и основные проблемы разработки бром-магниевых сырья – бишофита / Ю. В. Баталин, С. А. Свидзинский // Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области – путь устойчивого развития региона: мат. научно-практ. конф. 15-16 декабря 2000 г.– Волгоград, 2001. – С. 63-64.
3. Бишофиты Нижнего Поволжья / В. С. Деревягин и [и др.] – Ростов н/Д.: «Издательство Ростовского университета», 1989. – 96 с.
4. Бондаренко Я. Н. Материально-сырьевая база Волгоградской области как основа устойчивого развития региона / Я. Н. Бондаренко // Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области – путь устойчивого развития региона: мат. научно-практ. конф. 15-16 декабря 2000 г.– Волгоград, 2001. – С. 11-21.
5. Валяшко М. Г. Бром в соляных отложениях и рассолах как геохимический индикатор их генезиса, истории и поисковый признак / М. Г. Валяшко [и др.] – М., 1976. – С. 201-215.
6. Голосова Л.О. Электрофорез 1%-ного и 3%-ного раствора бишофита волгоградского в лечении больных остеоартрозом и ревматоидным артритом / Л. О. Голосова, Т. Г. Иванова // Бишофит в лечении заболеваний суставов: Тезисы I Всероссийской конференции. – Волгоград, 1993. – С. 15- 16.
7. Государственная Фармакопея Российской Федерации – 12-е изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – часть 1 – 696 с.

8. Ермаков В. А. Состояние разведанности Волгоградского бишофитного месторождения и пути его освоения / В. А. Ермаков, В. Ю. Самойлов // Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области – путь устойчивого развития региона: мат. научно-практ. конф. 15-16 декабря 2000 г.– Волгоград, 2001. – С. 86-88.
9. Жеребцова И. К. Физико-химические закономерности осадконакопления в солеродных бассейнах / И. К. Жеребцова, В. А. Золотарева, О. Д. Пантелева – М., 1986. – С. 131.
10. Зборовский А. Б. Итоги и перспективы использования природных факторов Волгоградской области в медицине / А. Б. Зборовский // Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области – путь устойчивого развития региона: мат. научно-практ. конф. 15-16 декабря 2000 г.– Волгоград, 2001. – С. 94-99.
11. Зеликсон Ю. И. Развитие технологии глазных капель / Ю. И. Зеликсон // Фармация. – 2002. – №1. – С.46-47.
12. Кудрин А. В. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин [и др.] – М.: Издательство «РМК», 2000. – 540 с.
13. Машковский М. Д. Лекарственные средства.— 16-е изд., перераб., испр. и доп.— М.: Умеренков, 2010.— 1216 с.
14. Местная терапия бишофитом: монография / под ред. А. А. Спасова. – Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицын», 2003 г. – 160 с.
15. Насонов Е. Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней / Е. Л. Насонов. – М.: «М-Сити», 1999. – 345 с.
16. Олиневич В. Б. Морфологические особенности регенераторно-репаративных процессов в роговице при действии синтетических аналогов эндогенных пептидных фрагментов белка S 100b в эксперименте / В. Б. Олиневич [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2009. – №2. – С. 3-6.
17. Петров В. И. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии / В. И. Петров [и др.]– М.: «Альянс-В», 2002. – 816 с.

18. Полуниин Г.С.Эффективность медикаментозного лечения различных видов катаракт / Г.С. Полуниин // Консилиум медикум. Офтальмология. – 2001. – т. 3. – №12. – С 9-11.
19. Полуниин Г. С. Катаракта / Г.С. Полуниин // Справочник поликлинического врача. Офтальмология. – 2002. – т.2. – №6. – С 10-15.
20. Попова И. В. Рационализация управления региональной заболеваемостью органа зрения на основе мониторинга медико-биологических и социально-гигиенических факторов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 05.13.01 / И. В. Попова. – Воронеж, 2007. – 18 с.
21. Рогова Л. Н. Применение бишофита для лечения экспериментальной язвы желудка у крыс / Л. Н. Рогова [и др.] // Бишофит в лечении заболеваний суставов: мат. I Всерос. конф. – Волгоград, 1993. – С. 28.
22. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий / Т. Саати: Пер. с англ. – М.: «Радио и связь», 1993. – 320 с.: ил.
23. Сатоскар Р. С. Фармакология и фармакотерапия / Р. С. Сатоскар, С. Д. Брандоскар. – М., 1986. – 300 с.
24. Смирнова Л. А. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства минерала бишофит: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25 / Л. А. Смирнова. – Волгоград, 1995. – 20 с.
25. Спасов А.А. Магний в медицинской практике / А. А. Спасов. - Волгоград: ООО «Отрок», 2000. – 272с.
26. Спасов А. А. Регенерирующая активность гидрофильной мази минерала бишофит при острой локальной криотравме / А. А. Спасов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71. – №6. – С. 39-41.
27. Спасов А. А. Влияние мази минерала бишофит на течение контактного аллергического дерматита, вызванного 2,4-динитрохлорбензолом / А. А. Спасов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – №3. – С. 37-39.

28. Спасов А. А. Влияние мази минерала бишофит на прочность рубца инфицированных и неинфицированных ран кожи / А. А. Спасов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – №4. – С. 43-45.
29. Соколов Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Е. И. Соколов. – М.: «Медицина», 1998. – С. 269.
30. Теоретична медицина / Г. В Дзяк и [и др.] – Киев. – 1997. – т. 11. – №3. – С. 3-5.
31. Тюренков И. Н. Изучение действия различных концентраций рассола бишофит на слизистую желудочно-кишечного тракта / И. Н. Тюренков и [и др.] // Бишофит в лечении заболеваний суставов: мат. I Всерос. конф. – Волгоград, 1993. – С. 32-33.
32. Фокин В. П. Влияние бишофита на процесс рубцевания роговицы / В. П. Фокин, Н. Т. Райхлин, И. А. Посыльных // Бишофит в лечении заболеваний суставов: Тезисы I Всероссийской конференции. – Волгоград, 1993. – С. 34-35.
33. Щава С. В. Клинико-экспериментальное обоснование использования минерала бишофит в комплексном лечении некоторых воспалительных заболеваний кожи: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25 / С. В. Щава. – Волгоград, 2001. – 22 с.