

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Басиладзе Е. Н. // Мать и дитя: матер. Всерос. форума. – М., 2005. – С. 27–28.
2. Ваткович Т. Г., Гогуа М. С., Попова С. С. // Матер. Всерос. научно-практич. конф. – Волгоград, 2004. – С. 29.
3. Вчерашик 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., Смекун 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. Тохян 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 гипомагнезиемией, 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 hypomagnesemic 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 метabolизма магния, приводящее к его дефициту и гипомагнезиемии. 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 биошофите и препарате "Капли Береш плюс", мг/мл**

Элемент	Биошофит	"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. "Биошофит" 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 биошофитом для коррекции патологических состояний, вызванных гипомагнезией, содержащей железо в незначительных количествах.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Так как фармакопейная статья на биошофит 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 биошофите составляет 0,0001 мг/мл и 0,00049 мг/мл соответственно.

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

При разработке технологии лекарственной формы нами были учтены содержание ионов в биошофите и суточные потребности организма. Со-

ответственно 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 корригированный состав раствора биошофита 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.

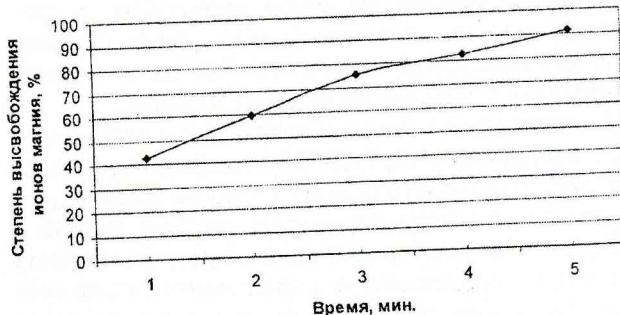


Рис. 1. Диаграмма высвобождения ионов магния

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 (определенено потенциометрически); плотности – интервал 1,163–1,166 г/мл (определенено 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  $\beta$ -меркаптановая кислота образуют с ионами меди интенсивно окрашенные в аммиачной среде комплексы, а триэтаноламин 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.

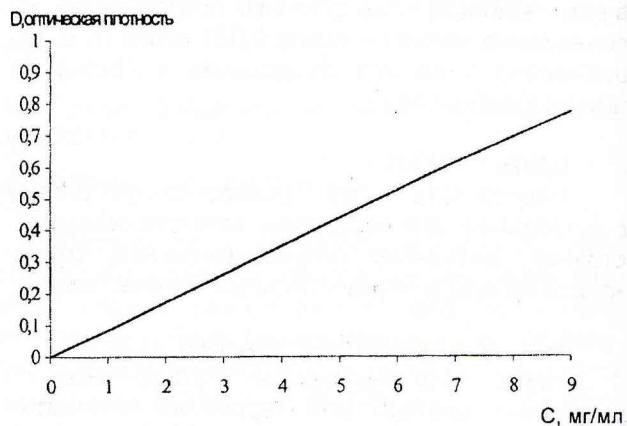


Рис. 2. Спектр поглощения комплексного соединения меди (II) с аммиаком (0,02 %)

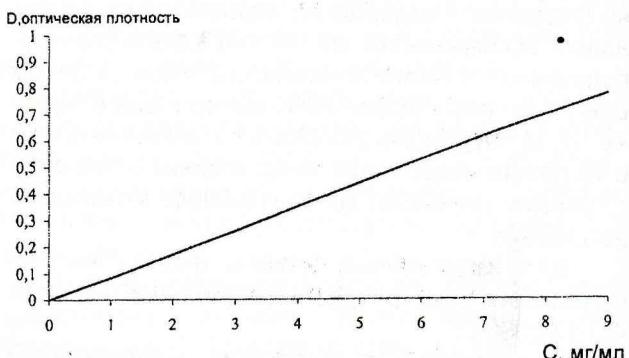


Рис. 3. Калибровочная кривая аммиаката меди (II)

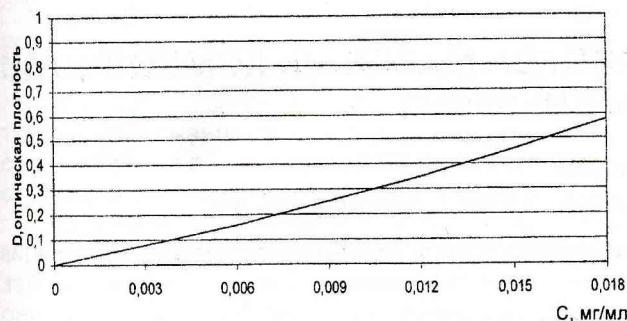


Рис. 4. Калибровочная кривая дитизоната цинка в хлороформе

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 корригированной 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 мембррану 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

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