



УДК 615.326:549.456.1:617.7

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И НОРМ КАЧЕСТВА СПРЕЯ НА ОСНОВЕ МИНЕРАЛА БИШОФИТ ГЛУБОКОЙ ОЧИСТКИ И КИСЛОТЫ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ

И.Ю. КРАСНОВА*Волгоградский государственный
медицинский университет**ГБУ «Волгоградский научный
медицинский центр»**e-mail: i.u.mitrofanova@yandex.ru*

В результате комплексных биофармацевтических и физико-химических исследований разработан состав и технология спрея бишофита и кислоты глицирризиновой, определены оптимальные значения его физико-химических и технологических показателей. Предложены гармонизированные с отечественной и зарубежной нормативной документацией показатели качества, установлены их нормы и проведена стандартизация разработанного лекарственного препарата с необходимыми показателями качества. Разработанный спрей на основе бишофита глубокой очистки и кислоты глицирризиновой целесообразно использовать в качестве стимулятора репарации и противовоспалительного средства.

Ключевые слова: минерал бишофит, спрей, глицирризиновая кислота.

Введение. Одной из самых актуальной проблем современной медицины выступает поиск средств и методов эффективной терапии и профилактики воспалительных явлений. Соединения магния, стабилизируя энергетический обмен и повышая местную иммунореактивность в слизистых оболочках, стимулируют регенерационные процессы и определяют их противовоспалительный потенциал, поэтому они могут выступать в качестве перспективных противовоспалительных лекарственных средств и стимуляторов репарации [4, 13]. Определенное значение в данном аспекте имеет природный минеральный комплекс минерала бишофит, состоящий на 90-96% из магния хлорида с включением макро – и микроэлементов. Самой высокой в мире концентрацией магния хлорида (88-98%) [9] характеризуются запасы волгоградского бишофита. Согласно данным фармакологических исследований, минерал бишофит проявляет выраженное противовоспалительное и противомикробное действие [14, 16], оказывает благоприятное влияние термические и ожоговые язвы слизистой полости рта и носа, являясь одним из перспективных средств для оптимизации репаративных процессов в слизистых оболочках [2, 4], что позволяет рассматривать бишофит этого месторождения как перспективный, доступный и экологически чистый сырьевой источник для создания лекарственных препаратов.

Поэтому **целью** исследований явилась разработка состава и норм качества раствора бишофита и кислоты глицирризиновой в форме спрея.

Материалы и методы. В основе наших исследований лежит разработка состава и технологии спрея, в качестве действующих веществ которого использовали раствор минерала бишофит (с содержанием магния пределах 8,5-9,0 % масс.), очищенный от техногенных примесей и глицирам (аммонийная соль глицирризиновой кислоты). Нами были разработаны два альтернативных состава с различным содержанием бишофита (модельная смесь №1 и №2). Выбор концентрации бишофита в первой модельной смеси осуществляли на основании данных о более выраженном противовоспалительном и противомикробном действии гиперосмотических растворов минерала по сравнению с изо- и гипосмотическими концентрациями (менее 5%) бишофит в сочетании с умеренно раздражающим действием на слизистые оболочки [2, 9]. Во второй модельной смеси концентрация бишофита снижена, исходя из синергизма фармакологического действия бишофита и кислоты глицирризиновой. Концентрация глицирама (0,1 %) была выбрана на основании анализа литературных данных, свидетельствующих о высокой эффективности 0,1 % раствора глицирризиновой кислоты при лечении папилломавирусной инфекции, вирусной инфекции, вызванной вирусом Herpes simplex, вирусной инфекции слизистой и кожи в области рта, носа и других участков тела, а также для наружного лечения опоясывающего лишая, вызываемого Herpes zoster [2, 9]. Кроме того, установлено [2], что 0,1 % раствор глицирама является весьма перспективным загустителем, введение которого в состав лекарственного препарата позволит не только увеличить длительность терапевтического эффекта бишофита, но и нивелировать его местнораздражающее действие. В процессе разработки растворов осуществлялся подбор эффективных концентраций действующих веществ и выбор оптимальной технологии получения лекарственного препарата.



Для выбора оптимальной композиции вспомогательных веществ офтальмологического спрея по экспресс-методике проверяли способность каждого состава высвободиться из спрей-упаковки через дозирующее устройство. Для облегчения регистрации эффекта проводимого эксперимента содержимое спрей-упаковки (исследуемая спрей-композиция) подкрашивалось индикатором – эриохром черный. Кроме того, у приготовленных модельных образцов спрея были определены технологические показатели, обеспечиваемые дозирующим устройством: количество доз во флаконе, степень эвакуации содержимого упаковки, количество холостых нажатий до начала выхода содержимого из упаковки и качество распыления спрея по статистическим отпечаткам факела распыла.

У приготовленных модельных образцов офтальмологического спрея бишофита и кислоты глицирризиновой были определены технологические характеристики (плотность, pH, прозрачность, цветность). Плотность определяли с помощью ареометра методом 3, предложенным Государственной Фармакопеей XII издания (ГФ XII), pH растворов – потенциометрически, прозрачность, цветность по методике ГФ XII визуально [1].

Для определения осмотической активности испытуемых образцов использовали метод диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве контрольного опыта проводили определение осмотической активности изотонического раствора натрия хлорида [13].

Результаты исследований приведены в табл. 1-5.

Стандартизацию препарата в соответствии с проектом фармакопейной статьи предприятия предложено проводить по следующим показателям: внешний вид, подлинность, значение pH, прозрачность, механические включения, стерильность, количественное определение, объем наполнения. Указанные характеристики и их нормы были включены в проект ФСП «Спрей «БишофОфтальмо» с учетом требований ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», а также на основании анализа нормативных документов наиболее развитых представителей мировой фармацевтической индустрии [4, 5, 6, 16].

Основные показатели качества разработанного спрея приведены в табл. 6.

Статистическая обработка результатов химического эксперимента проводилась согласно ОФС 42-0111-09 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с использованием встроенных функций программы Excel из пакета MS Office (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение. В результате комплексных биофармацевтических и физико-химических исследований разработан состав и технология спрея бишофита и кислоты глицирризиновой, определены оптимальные значения его физико-химических и технологических показателей в соответствии с требованиями, предъявляемым к данной группе лекарственных форм.

Таблица 1

Результаты определения технологических характеристик образцов спрея бишофита

Наименование образца	Внешний вид	Плотность, г/см ³	Прозрачность	Цветность	pH
Модельная смесь № 1	Прозрачная жидкость соломенно-желтого цвета, без запаха	1,023	Прозрачен в сравнении с водой	Окраска соответствует эталону У1	7,25
Модельная смесь № 2	Прозрачная жидкость светло-желтого цвета, без запаха	1,011	Прозрачен в сравнении с водой	Окраска соответствует эталону У2	5,10

Таблица 2

Результаты изучения статического отпечатка факела распыла

Наименование образца	Площадь внутреннего плотного участка, S_1 (мм ²)	Полезная (рабочая) площадь, S_2 (мм ²)	Площадь внешней зоны разброса частиц, S_3 (мм ²)
Модельная смесь № 1	1,77 ± 0,04	105,63 ± 1,13	5,39 ± 0,09
Модельная смесь № 2	2,47 ± 0,05	61,14 ± 1,20	15,03 ± 0,27

Анализ данных табл. 2 показал, что диаметр плотного участка и площадь разброса частиц во внешней зоне на статическом отпечатке факела распыла модельной смеси № 2 превы-



шает площади соответствующих участков модельной смеси № 1 в 1,4 и 2,8 раза соответственно. Площадь рабочей зоны модельной смеси № 2 меньше полезной площади модельной смеси № 1 в 1,7 раза, поэтому при нанесении последняя более равномерно распределяется. Установлено, что площадь полезной зоны статического отпечатка модельной смеси № 1 больше площади внешней зоны, что доказывает правильность выбранной композиции действующих веществ и их концентраций. В то время площадь внешней зоны разброса частиц на статическом отпечатке модельной смеси № 2 превышала площадь полезной зоны.

Таблица 3

Результаты определения количества доз во флаконе

Наименование образца	Количество доз во флаконе	Степень эвакуации спрея, %	Количество холостых нажатий до начала выхода содержимого спрея из упаковки
Модельная смесь № 1	151 ± 3	99,2 ± 0,9	4 ± 0,6
Модельная смесь № 2	149 ± 2	98,5 ± 0,6	5 ± 0,7

Таблица 4

Результаты определения степени эвакуации спрея из упаковки

Наименование образца	Масса упаковки с содержимым q_1 , г	Масса упаковки с остатком спрея q_2 , г	Масса пустой упаковки q_3 , г	Масса нетто спрея в упаковке q , г	Степень эвакуации, %
Модельная смесь № 1	32,37 ± 0,43	17,03 ± 0,21	16,92 ± 0,22	15,35 ± 0,20	99,2 ± 0,9
Модельная смесь № 2	32,5 ± 0,42	17,13 ± 0,23	16,90 ± 0,21	15,6 ± 0,22	98,5 ± 0,6

Данные табл. 3 и 4 свидетельствуют, что количество доз во флаконе с модельной смесью № 1 – 151 ± 3 дозы; степень эвакуации спрея – 99,2 %; количество холостых нажатий до начала выхода содержимого спрея из упаковки – 4 раза (должно быть не более 5-7 раз). Количество доз во флаконе с модельной смесью № 2 – 149 ± 2 дозы; степень эвакуации спрея – 98,5 %; количество холостых нажатий до начала выхода содержимого спрея из упаковки – 5 раз (должно быть не более 5-7 раз).

На основании проведенных биофармацевтических исследований было установлено, что наибольшей осмотической активностью обладает модельная смесь №2, представляющая собой раствор кислоты глицирризиновой и содержащая бишофит глубокой очистки в концентрации 10% (масс.), по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида и модельной смесью №1.

Таблица 5

Результаты изучения осмотической активности

Раствор \ Время, мин	30	60	90	120	150
0,9 % раствор натрия хлорида	176	217	247	270	255
Модельная смесь № 1	200	234	290	331	374
Модельная смесь № 2	106	128	123	121	119

Как следует из табл. 5, через 30 минут осмотическая активность модельной смеси № 1 составила 106 %, через 60 минут – 128 %, что соответствует максимуму для данного образца. Через 90 минут отмечено снижение осмотической активности до 123 %, к 120 мин и 150 минутам до 121 и 119 % соответственно (рисунок 1).

Модельная смесь № 2 отличается наиболее высокими значениями осмотической активности: 30 минут – 200 %, 60 минут – 234 %, 90 минут – 290 %, 120 минут – 331 % и максимум через 150 мин – 374 %.

Модельная смесь № 2 имеет большую осмотическую активность по сравнению с контролем, в качестве которого использовали изотонический раствор натрия хлорида.

Зависимость количества поглощенного модельными смесями офтальмологического спрея бишофита и глицирама воды от времени экспозиции (осмотическая активность) представлена на рисунке.

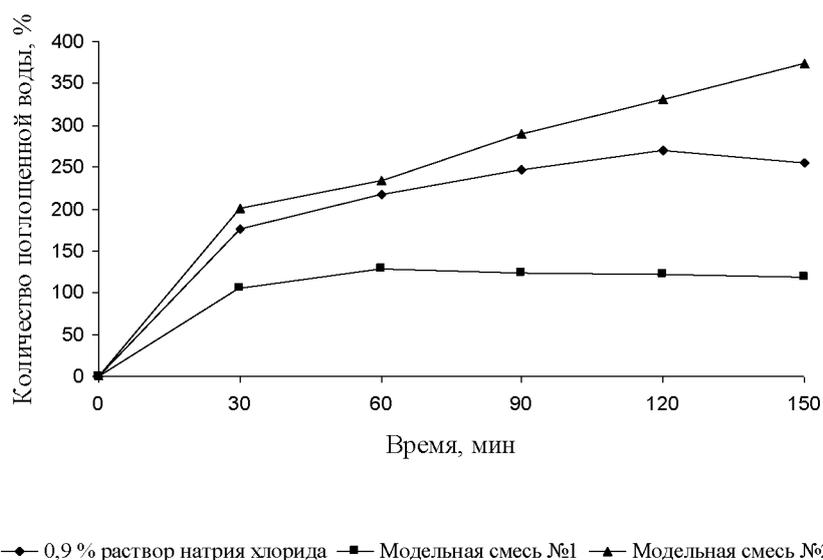


Рис. Зависимость количества поглощенной воды (осмотическая активность) модельными смесями офтальмологического спрея бишофита от времени экспозиции

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что наибольшей осмотической активностью обладает модельная смесь № 2, представляющая собой 10 % раствор бишофита и глицерида, по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида и модельной смесью № 1. Модельная смесь № 1 уступает по своей осмотической активности контролю. Этот факт свидетельствует, что 10 % раствор бишофита с глицеридом в концентрации 0,1 % может быть использован при гнойно-воспалительных заболеваниях глаз различной этиологии, сопровождающихся обильной экссудацией.

В результате проведенных технологических и биофармацевтических исследований установлено, что оптимальной по всем показателям является модельная смесь № 1.

В результате проведенных технологических и физико-химических исследований была разработана технология и технологическая схема производства спрея бишофита и кислоты глицирризиновой.

Таблица 6

Результаты качественного анализа спрея бишофита

Показатель	Метод	Значение
1	2	3
Внешний вид	Визуальный	Прозрачная жидкость соломенно-желтого цвета, без запаха
Подлинность Бишофит Ионы магния	Качественная реакция ОФС 42-0085-08	После прибавления к 1 мл препарата 1 мл 10% раствора хлорида аммония, 1 мл 10% раствора аммиака и 0,5 мл 5% раствора фосфата натрия появляется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.
Хлорид-ионы	Качественная реакция ОФС 42-0085-08	После прибавления к 2 мл препарата 0,5 мл 16 % разведенной азотной кислоты и 0,5 мл 2 % нитрата серебра образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте 16 % и растворимый в 10% растворе аммиака.
Глицерид (аммония глицирризинат)	Качественная реакция ВФС 42-419-75	После прибавления к 1 мл препарата 1 мл 10% раствора хлорида аммония, 1 мл 10% раствора аммиака и 0,5 мл 5% раствора фосфата натрия появляется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте. После прибавления к 2 мл препарата 0,5 мл раствора едкого натра и осторожном нагревании образуются пары аммиака, которые обнаруживают по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



Окончание табл. 6

1	2	3
Значение pH	ОФС 42-0048-07 (ГФ XII, часть 1, с. 71)	6,0-8,0
Прозрачность	ОФС 42-0051-07 (ГФ XII, часть 1, с. 84)	Прозрачен
Механические включения	Инструкция по контролю на механические включения глазных капель РДИ 42-504-00	Отсутствуют
Стерильность	ГФ XII, часть 1, с. 122	Стерилен
Объем наполнения, мл	ОСТ 64-492-85 «Лекарственные средства. Допустимые отклонения на промышленное фасование»	15 ± 0,75 мл
Содержание бишофита (в пересчете на Mg ²⁺), %	Комплексонометрическое титрование	0,95 ± 0,03
Содержание глицирама, %	Спектрофотометрия	0,1 ± 0,006

В результате исследований по изучению противовоспалительного действия выявлена стабильная положительная динамика изменения объема конечности. На модели гистаминового отека спрей в 1,6 раза эффективнее снижал отек задней лапки крыс по сравнению изотоническим раствором натрия хлорида [8].

Результаты изучения ранозаживляющего действия свидетельствуют о более выраженном репаративном действии спрея бишофита и кислоты глицирризиновой по сравнению 0,9% раствором натрия хлорида. Полная эпителизация кожного дефекта при применении спрея быстрее наступала быстрее, чем при применении 0,9% раствора натрия хлорида и в контрольной группе [12].

Выводы. В результате комплексных биофармацевтических и физико-химических исследований разработан состав и технология спрея, определены оптимальные значения его физико-химических и технологических показателей, предложены методики стандартизации и контроля качества разработанного лекарственного препарата, предлагаемого нами в противовоспалительного средства с выраженной ранозаживляющей активностью.

Таким образом, нами был разработан состав и технология получения раствора бишофита и кислоты глицирризиновой в форме спрея, который может быть использован в качестве противовоспалительного средства с выраженной ранозаживляющей и антимикробной активностью.

Литература

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации – 12-е изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – часть 1 – 696 с.
2. Жилиякова Е. Т. Инновационная разработка комбинированных глазных капель на базе информационных технологий: автореф. дис. ...д-ра фарм. наук: 15.00.01 / Е.Т. Жилиякова. – Москва, 2008. – 40 с.
3. Исаков В. А. Современные средства и перспективы терапии герпесвирусных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Terra Medica nova. – 2001. – № 2 (22). – С. 6 –9.
4. Международная фармакопея: Общие методы анализа. / ВОЗ – 3-е изд., доп. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1981. Т.1. 242 с.
5. Международная фармакопея: Спецификации контроля качества фармацевтических препаратов. / ВОЗ 3-е изд., доп. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1983. Т.2. 364 с.
6. Международная фармакопея: Спецификации контроля качества фармацевтических препаратов. / ВОЗ – 3-е изд., доп. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1990. Т.3. 435 с.
7. Местная терапия бишофитом: монография / под ред. А. А. Спасова. – Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицын», 2003 г. – 160 с.
8. Митрофанова И.Ю. Влияние офтальмологического спрея бишофита с кислотой глицирризиновой на гистаминовый отек задней лапки крыс / И.Ю. Митрофанова, Б.Б. Сысоев, Л.С. Мазанова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №1. – С. 92-94.
9. Митрофанова И. Ю. Супрамолекулярные соединения как основа инновационных офтальмологических лекарственных средств / И. Ю. Митрофанова, Б. Б. Сысоев // Вестник ВолгГМУ: приложение (Материалы III Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и научной фармакологии»). – Волгоград: изд-во ВолгГМУ, 2011. – С.15-16.



10. ОСТ 91500.05.01-00 Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Утвержден Приказом Минздрава России от 01.11.2001 N 388 // Интернет-версия Консультант-Плюс. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=34097> (дата обращения 15.03.2014).

11. Салех Ахмед И.Ш. Волгоградский бишофит. Возможности освоения, глубокой переработки и использования природного бишофита / И.Ш. Салех Ахмед. – Волгоград, 2010. – 433 с.: ил.

12. Спасов А.А. Исследование репаративных эффектов офтальмологического спрея бишофита и глицирама на экспериментальной модели кожных ран // А.А. Спасов, Б.Б. Сысуев, И.Ю. Митрофанова, Л.С. Мазанова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – №3. – С. 18-20.

13. Спасов А.А. Магний (значение, дефицит, лекарственные средства и биологически активные добавки к пище) / Спасов А.А., В.И. Петров, И.Н. Иежица, Л.С. Мазанова, А.А. Озеров // 1-й Съезд российского общества медицинской элементологии (РОСМЭМ), 9-10 декабря 2004 г., Москва // Микроэлементы в медицине. – 2004. – № 5. – С. 133.

14. Спасов А.А. Влияние гидрофильной мази минерала бишофит на процессы регенерации инфицированной кожной раны / А.А. Спасов, Л.С. Мазанова, А.А. Мотов, Т.А. Оробинская, Б.Б. Сысуев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – №9. – С.26-29.

15. Сысуев Б.Б. Обоснование возможности использования глазного спрея бишофита и кислоты глицирризиновой при гнойных инфекциях глаз / Б. Б. Сысуев, А. А. Спасов, И. Ю. Митрофанова // Вестник ВолГМУ. – 2011. – №1. – С. 62-64.

16. Сысуев Б. Б. Перспективы и проблемы создания на основе минерала бишофит эффективных лекарственных форм / Б.Б. Сысуев, И.Ю. Митрофанова, Э.Ф. Степанова // Фундаментальные исследования. – 2011. – №6. – С. 218-221.

THE DEVELOPMENT OF THE MINERAL BISCHOFITE AND GLYCYRRHIZINIC ACID SPREY COMPOSITION AND QUALITY STANDARDS

As a result it was developed complex biopharmaceuticals and physico-chemical studies of the composition and technology of spray bischofite and glycyrrhizic acid, defined optimal values of the physicochemical and technological parameters. It was proposed the harmonized with domestic and foreign regulatory documentation quality indicators and it was established their standards. Also we have performed standardization the developed drug with the necessary levels of quality.

The developed spreys based on high purification bischofite and glycyrrhizic acid can be used as a reparation stimulator and antiexudative remedy.

Key words: mineral bischofite, spreys, glycyrrhizic acid.

I.YU. KRASNOVA

*Volgograd State Medical
University*

e-mail: i.u.mitrofanova@yandex.ru