

УДК 615.739.11; 616.71-007.235-08

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ В КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВКАХ

Л.А. Михеева, Г.Т. Брынских, Т.С. Миронычева

Ульяновский государственный университет

В работе приведены данные по экспериментальному определению содержания общего и растворимого кальция в кальцийсодержащих лекарственных препаратах и биологически активных добавках, а также приведены данные по сравнительной оценке стоимости исследованных препаратов.

Ключевые слова: кальций, витамин D, нехватка кальция в организме, комплексонометрическое титрование, трилон Б, биологически активные добавки.

Введение. Кальций является одним из важнейших неорганических элементов в метаболизме человека, с достаточно высокой дозой потребления. В соответствующих концентрациях и при хорошей усвояемости кальций формирует здоровые зубы, крепкие и прочные кости, развитую мускулатуру, эластичную, упругую кожу, здоровую нервную систему, регулирует ритмы сердцебиения, формирует осанку, четкий ум и здоровые внутренние органы. Ионы кальция влияют на проницаемость мембран, свертывание крови и сокращение мышц. С его помощью происходит передача импульсов между нервными клетками. Недостаток кальция в крови ведет к раздражительности, неврозам, депрессии [2, 4, 15].

Кальций должен поступать в организм в сбалансированном количестве, так как его избыток может приводить к дефициту цинка и фосфора. В то же время кальций препятствует накоплению токсичного свинца в костной ткани. Нехватка кальция ведет к таким серьезным заболеваниям, как, например, остеопороз, рахит, нарушение деятельности мозга, артрит, невралгия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания и многие др. [6, 14].

Спортсмены и те, кто занимается тяжелым физическим трудом, обычно не испытывают недостатка в кальции (при условии его достаточного поступления в организм), так как у них повышено усвоение кальция по

сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни.

Кальций концентрируется в костях, где образуется хранилище по принципу пьезоэлектрического эффекта. То есть переходу кальция в костную ткань способствует двигательная активность. Ее снижение довольно быстро приводит к дисбалансу кальция в организме, т.е. к его недостатку. Для некоторых категорий людей (спортсменов, резко закончивших свою спортивную карьеру или проходящих реабилитацию после переломов и травм, космонавтов во время космических полетов) недостаток кальция в костях – обычное явление. Нехватку кальция у них восполняют проведением 2–3 раза в год курсовых приемов кальцийсодержащих препаратов [1].

Содержание кальция в организме взрослого человека – около 20 г на 1 кг массы тела, а у новорожденного – 9 г на 1 кг массы тела. Почти 99 % всего кальция, находящегося в организме человека, концентрируется в костной и хрящевой тканях в виде различных соединений. Оставшаяся часть распределяется внутри клеток мягких тканей и во внеклеточной жидкости.

Суточная доза потребления кальция с пищей для взрослого человека составляет 1 г [11]. Но при этом необходимо учитывать, что не все формы кальция, поступающие с пищей, легко усваиваются организмом или усваиваются одинаково эффективно.

Усвоение кальция происходит довольно сложно. Почти все соединения кальция нерастворимы в воде и поэтому, попадая с пищей в организм человека, только частично переходят в растворимые соединения под воздействием желудочного сока и щелочной среды тонкого кишечника. Только желчные кислоты способны переводить большую часть кальция в усвояемые формы. Считается, что наиболее усвояемые формы кальция содержатся в молоке, а поэтому сбалансированный по кальцию рацион человека должен включать в себя не менее 0,5 л молока в сут.

В растущем организме процесс окостенения происходит при оптимальном соотношении между кальцием и фосфором в суточном пищевом рационе. Это соотношение регулируется витамином D [5, 7, 13].

Значительное количество кальция содержится в молоке и молочных продуктах, некоторых овощах (капусте, чесноке, сельдерее, петрушке), фруктах и ягодах (крыжовнике, смородине, клубнике, вишне). Некоторые культуры (злаковые, щавель, шпинат) замедляют всасывание пищевого кальция. Эти продукты содержат фитиновую или щавелевую кислоты, которые, взаимодействуя с кальцием, образуют нерастворимые соли – фитаты и оксалаты, вследствие чего всасывание кальция затрудняется. Поэтому необходимо учитывать совместимость продуктов питания с учетом антагонизма или синергизма поступления в организм различных элементов.

Все препараты кальция можно разделить на 3 группы:

- монопрепараты,
- препараты кальция с витамином D,
- комбинированные витаминно-минеральные комплексы, содержащие кальций.

Монопрепараты кальция недороги и общедоступны, но их недостатком является то, что витамин D как фактор поддержания гомеостаза кальция является также важным элементом патогенеза большинства форм остеопорозических состояний, и при его дефиците прием монопрепаратов является неэффективным ни с лечебной, ни с профилактической целью [2, 7, 10].

Прием препаратов содержащих и кальций, и витамин D патогенетически обоснован.

Но прием этих лекарственных средств требует осторожного подхода в отношении длительности приема, так как жирорастворимые витамины, в т.ч. витамин D, при длительном применении способны накапливаться в организме. Чем дольше происходит прием витамина D, тем выше риск развития гипервитаминоза. При длительном приеме таких средств необходимо регулярно проводить контроль уровня кальция в крови и моче.

Цель исследования. Определение количественного содержания общего и растворимого кальция в кальцийсодержащих фармацевтических препаратах и биологически активных добавках и анализ себестоимости существующих препаратов кальция.

Материалы и методы. Количество лекарственных препаратов и БАДов, используемых для восполнения потерь кальция постоянно увеличивается. Наряду с давно использующимися для восполнения потерь кальция препаратами (кальция глюконат, кальция глицерофосфат) в последнее время стали активно применяться новые. Однако в большинстве из них не указано, завышено или занижено содержание кальция.

Поскольку заключение о качестве лекарственных средств можно сделать только на основании анализа пробы, нами были исследованы несколько наиболее популярных кальцийсодержащих препаратов: Кальцемин («Сагмел», США), Глюконат кальция («Татхимфармпрепараты», Россия), Кальций D₃ Никомед («Никомед Фарма АС», Норвегия), Кальцинова (KRKA, Словения), Компливит кальций D₃ («Фармстандарт» – уфимский витаминный завод, Россия), Натекаль D₃ («Италфармако», Италия), Витрум кальций («Юнифарм», США), а также биологически активные добавки Кальций Актив (ОАО «Диод», Россия), Кальцид (ООО «Комфорт Комплекс», Россия), Кальций-D₃ с витаминами (ООО «Люми», Россия), Горный кальций (ЗАО «Эвалар», Россия), Морской кальций (ООО «В-МИН+», Россия) и такие природные источники кальция, как мел и яичная скорлупа. Основные результаты работы были опубликованы ранее [9].

Отбор выборки готовых лекарственных средств осуществляли в соответствии с тре-

бованиями инструкций по контролю, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, только из неповрежденных укупоренных и упакованных в соответствии с требованиями нормативно-технической документации упаковочных единиц.

Отбор проб природных источников кальция мела и яичной скорлупы производили в соответствии с общей статьей, изложенной в Государственной фармакопее XI (вып. 2) [3].

В фармацевтическом анализе используются различные методы исследования. Однако химические методы анализа оказались самыми надежными и эффективными: они дают возможность выполнить анализ быстро и с высокой достоверностью. В случае сомнения в результатах анализа последнее слово остается за химическими методами. Исходя из этого для определения кальция мы использовали гравиметрический и титриметрический методы анализа, которые отличаются большой степенью точности и высокой достоверностью.

Общее содержание кальция определяли путем озоления исследуемых образцов в муфельной печи при температуре 400–500 °С, растворением в соляной кислоте с последующим комплексонометрическим титрованием трилоном Б.

Содержание растворимого кальция мы определяли, создавая модель желудочного сока из соляной кислоты и с последующим титрованием трилоном Б.

Метод комплексонометрического титрования основан на реакции образования прочных комплексов динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б) с ионами металлов, в частности Ca^{2+} .

Наиболее благоприятной для комплексообразования реакцией среды является рН 8–10. Поэтому титрование проводили в присутствии аммиачного буфера при рН 10. В качестве индикатора используется эриохром черный Т (хромовый темно-синий). Индикатор образует с ионами кальция комплексное соединение фиолетового цвета. При титровании раствора трилоном Б в точке эк-

вивалентности фиолетовая окраска переходит в синюю. Для анализа используют только реактивы аналитической квалификации и дистиллированную воду:

- 1) хлорид аммония ч.д.а. по ГОСТ 3773-07,
- 2) аммиак ч.д.а. по ГОСТ 3760-08,
- 3) трилон Б ч.д.а. по ГОСТ 10652-08,
- 4) карбонат кальция ч.д.а. по ГОСТ 4530-00,
- 5) соляная кислота ч.д.а. по ГОСТ 3118-01,
- 6) эриохром черный Т.

Результаты и обсуждение. Для определения общего и растворимого кальция в фармацевтических препаратах и БАДах готовили пробы по методике [8]. Содержание ионов кальция в пересчете на 100 г лекарственного препарата или БАДа в % рассчитывали по формуле

$$\% \text{Ca} = \frac{M \times N \times V_T \times V_{\text{экстр}}}{1000 \times V_{\text{пр}} \times m_{\text{пр}}},$$

где M – атомная масса кальция; N – нормальность раствора трилона Б, г-экв/л; V_T – объем израсходованного 0,1н раствора титранта, мл; $V_{\text{пр}}$ – объем пробы, взятой для определения, мл; $V_{\text{экстр}}$ – объем полученного экстракта, мл; $m_{\text{пр}}$ – масса пробы, взятой для анализа, г.

Повторяемость метода составляет $\pm 0,04$ ммоль/л, что соответствует примерно 2 каплям раствора трилона Б.

Результаты исследований приведены в табл. 1.

Как видно из приведенной таблицы, наибольшее количество общего кальция содержится в лекарственном препарате Кальцемин, наименьшее – в биологически активной добавке Кальций Актив. Наибольшее содержание растворимого кальция находится в лекарственном препарате Кальций Д₃ Никомед, незначительно меньше – в препарате Компливит кальций Д₃. Наименьшее содержание растворимого кальция находится в биологически активной добавке Кальций Актив.

Нами была проведена оценка стоимости препаратов, которая приведена в табл. 2.

Таблица 1

Содержание общего и растворимого кальция в исследуемых препаратах

Препарат	Содержание растворимого кальция, % (в пересчете на сухое вещество)	Общее содержание кальция, % (в пересчете на сухое вещество)
Кальцид	54,8–59,9	67,7–68,3
Кальций D ₃ Никомед	59,3–65,2	67,08–68,0
Кальцемин	47,22–49,08	91,77–96,96
Кальцинова	10,3–11,02	78,15–78,8
Компливит кальций D ₃	56,61–64,21	88,4–89,38
Морской кальций	38,19–39,72	80,74–82,26
Кальций Актив	3,21–4,95	6,8–6,91
Горный кальций	61,07–61,26	74,52–76,74
Глюконат кальция	16,09–19,4	76,08–83,83
Натекаль D ₃	41,18–41,82	67,98–69,51
Кальций-D ₃ с витаминами	59,12–60,12	66,86–68,24
Витрум Кальций	51,97–56,27	66,74–68,12
Мел	19,45–21,04	78,39–84,81
Яичная скорлупа	45,88–46,61	66,46–68,33

Таблица 2

Средние ориентировочные цены препаратов

Препарат	Цена за 1 табл.	Изготовитель
Кальций D ₃ Никомед	5,45 руб.	«Никомед Фарма», Норвегия
Витрум Кальций	5,05 руб.	«Юнифарм Инк.», США
Кальцемин	4,02 руб.	«Сагмел», США
Натекаль D ₃	3,98 руб.	АО «Италфармако», Италия
Скорлупа куриных яиц (1 яйцо=7 г)	3,79 руб.	Россия
Кальцинова	3,65 руб.	КРКА, Словения
Компливит кальций D ₃	3,46 руб.	ОАО «Фармстандарт», Россия
Кальций Актив	1,38 руб.	ОАО «Диод», Россия
Горный кальций	1,30 руб.	ЗАО «Эвалар», Россия
Кальций-D ₃ с витаминами	0,88 руб.	ООО «Люми», Россия
Морской кальций	0,85 руб.	ООО «В-МИН+», Россия
Глюконат кальция	0,78 руб.	«Татхимфармпрепараты», Россия
Мел (100 г)	0,75 руб.	ООО «Миг», Россия
Кальцид	0,71 руб.	ООО «Комфорт-комплекс», Россия

Заключение. В ходе работы был проведен анализ содержания общего и растворимого кальция в кальцийсодержащих лекарственных препаратах и биологически активных добавках. По полученным результатам можно сделать вывод, что не все исследуемые препараты способны удовлетворять необходимую потребность организма в биологически доступном кальции. С учетом дозировок, предписанных препаратам, следует отметить, что медикаменты Кальций D₃ Никомед и Компливит кальций D₃ содержат избыточное для организма содержание кальция, что может привести к дисбалансу кальциево-фосфорного обмена и другим неблагоприятным воздействием на организм. С учетом содержания растворимого кальция в препаратах Кальцемин, Глюконат кальция, Натекаль D₃ и Морской кальций можно отметить, что они оптимально удовлетворяют потребностям организма при их употреблении в предписанных количествах. Кроме того, наиболее экономичным медикаментом, удовлетворяющим потребности организма в биологически доступном кальций, является Морской кальций при средней стоимости одной таблетки всего 85 копеек.

1. Бекетова Т. А. Препараты кальция в профилактике и лечении остеопороза // Врач. 2008. № 10. С. 71–74.

2. Биохимия человека. В 2-х т. / Р. Марри [и др.]. М.: Мир, 1993. Т. 1. 384 с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Медицина, 1991. 359 с.

4. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия. М.: Медицина, 2000. 480 с.

5. Дыдыкина, И. С. Остеопороз: серьезная медико-социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза // РМЖ. 2008. № 4. С. 186–189.

6. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л. Е. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 176 с.

7. Комбинированное лечение остеопороза: аналоги бисфосфонатов и аналоги гормона витамина D / Е. Шахт [и др.] // РМЖ. 2009. № 3. С. 195–204.

8. Крешков, А. П., Ярославцев А. А. Курс аналитической химии. Кн. 2. М.: Химия, 1964. 324 с.

9. Михеева, Л. А., Брынских Г. Т., Фролова О. В. Определение содержания кальция в кальцийсодержащих лекарственных препаратах и биологически активных добавках // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2012. Т. 7, № 3. С. 68–71.

10. Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В. Биофосфонаты в терапии остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2008. № 3. С. 51–54.

11. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР / Министерство здравоохранения СССР, 1991. 112 с.

12. Роль факторов риска в диагностике остеопороза и принятии решения о назначении терапии. Эффективность бисфосфонатов в лечении остеопороза / Ж. Е. Белая [и др.] // РМЖ. 2009. № 10. С. 706–711.

13. Спиричев В. Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатий у детей // Вопросы детской диетологии. 2003. № 1 (1). С. 40–49.

14. Торопцова Н. В., Никитинская О. А. Постменопаузальный остеопороз // Лечащий врач. 2009. № 3. С. 37–40.

15. Цурко В. В. Остеопороз, кальцификация ткани и атерогенез: роль кальция и витамина D в пусковом механизме // Клини. геронтол. 2009. № 2. С. 3–8.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT OF CALCIUM IN CALCIUM OF THE CONTAINING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES

L.A. Mikheeva, G.T. Brynsky, T.S. Mironicheva

Ulyanovsk State University

In work the data by experimental definition of the maintenance of the general and soluble calcium in medical products and biologically active additives is cited, and also the data on comparative estimation of cost of the investigated preparations is cited.

Keywords: calcium, vitamin D, shortage of calcium in an organism, chelatometrical titration, trilon B, biologically active additives.