

УДК 615.1; 615.2; 615.4

СОЗДАНИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕКСИДОЛА

Э. Ф. Степанова^{1*}, С. О. Лосенкова², Ю. А. Морозов³

Резюме. Настоящее исследование посвящено созданию и изучению трансдермальных лекарственных форм с мексидолом и экспериментальному обоснованию их терапевтической эффективности. Предложены оригинальные технологические схемы трансдермальных пластырей с мексидолом. Выбрана рациональная упаковка, установлен срок годности лекарственной формы. Разработан, обоснован, подтвержден биофармацевтическими исследованиями оптимальный состав пластырной массы. Проведена стандартизация пластыря по наиболее характерным и значимым показателям. Изучено местнораздражающее действие и гиперчувствительность предложенной лекарственной формы. Исследована и подтверждена способность трансдермальной формы мексидола к чрескожному транспорту.

Ключевые слова: мексидол, трансдермальный пластырь, чрескожный транспорт, биофармацевтические исследования *in vitro*, вспомогательные вещества.

CREATION AND PHARMACOTECHNOLOGICAL INVESTIGATIONS OF INNOVATIVE DOSAGE FORMS OF MEXIDOL

E. F. Stepanova^{*}, S. O. Losenkova², Yu. A. Morozov³

Abstract. The present study is devoted to the creation and study of transdermal dosage forms with mexidol and experimental substantiation of their therapeutic efficacy. The original technological scheme of production of one of the most popular structures transdermal – transdermal patches with mexidol. Selected efficient packaging, a shelf life of dosage forms. Developed, justified, biopharmaceutical research confirmed the optimal composition cohesive mass. Conducted optimal standardization of patches according to the most characteristic and important indicators. Studied local irritating effect and hypersensitivity proposed dosage form. Investigated and confirmed the ability of transdermal forms of mexidol to percutaneous transport.

Keywords: mexidol, transdermal patches, percutaneous transport, biopharmaceutical studies *in vitro*, excipients.

1 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

2 – ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

3 – ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова», 362025, Россия, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44–46

1 – Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare, 11, Kalinina av., Stavropol region, Pyatigorsk, 357532, Russia

2 – Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare, 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia

3 – North Ossetian State University named after Kosta Levonovich Khetagurov, 44–46, Vatutina str., Vladikavkaz, 362025, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: efstepanova@yandex.ru
Тел.: 8 (8793) 39 19 37

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует ряд приоритетных направлений инновационных технологий в фармации, одним из которых является создание новых лекарственных форм (ЛФ) с улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые за счет поддержания постоянной концентрации активного вещества в крови позволяют уменьшить кратность приема лекарственного средства (ЛС). Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) относятся к инновационным ЛФ с модифицированным высвобождением по принципу регулирования [1–3].

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – отечественный препарат из группы антигипоксантов и антиоксидантов. Оказывает также мембраностабилизирующее, анксиолитическое действие. Повышает резистентность организма к воздействию разных

повреждающих факторов. Улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, то есть имеет широкий диапазон и минимум побочных эффектов. Мексидол присутствует на фармацевтическом рынке уже 20 лет и отличается высокой способностью к импортозамещению. Однако ассортимент ЛФ мексидола пока ограничен, в то время как его расширение позволит еще больше повысить интерес к этому перспективному ЛС и обеспечить его дальнейшее надежное будущее [4, 5].

Следует отметить, что на сегодняшний день разработки в области ТТС не ограничиваются выбором в качестве действующих компонентов только синтетических ЛС [6].

Так, Е. А. Мориной разработаны составы и предложена технология получения ТТС на основе флаволигнанов плодов расторопши пятнистой: силимарина

(суммы флаволигнанов: силибина, силидианина, силикристина), силикристина и их липосомных форм [7, 8]; П.Г. Мизиной теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены технология и составы пролонгированных аппликационных ЛФ на основе растительных фенилпропаноидов [9]; Ю.А. Морозовым с соавторами всесторонне экспериментально (*in vitro* и *in vivo*) изучена способность лигнанов (схизандрин и γ-схизандрин) лимонника китайского к чрескожной проницаемости и доказана фармакологическая активность разработанной трансдермальной мази на основе суммарного фитопрепарата лимонника китайского семян [10, 11].

Поэтому целью настоящего исследования является разработка инновационных ЛФ мексидола. Тем более что разработка трансдермальных пластырей с мексидолом, их исследование и доказательства возможности чрескожного транспорта – позиции совершенно оригинальные.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служила фармацевтическая субстанция (ФС) мексидола (субстанция-порошок, отвечающая требованиям ФС.2.1.0046.15, ООО «Бион», Россия) и вспомогательные вещества (ВВ) различной направленности действия:

- пластификаторы: полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400) (Acros Organics, Бельгия), пропиленгликоль-1,2 (ПГ-1,2) (EP/USP, DOW Europe GmbH, Германия);
- пролонгаторы: поливинилпирролидон (ПВП) среднемолекулярный (коллидон-30, Cas № 9003-39-08, Ph. Eur., USP/NF и JP/JPE, BASF, Германия), поливинилпирролидон высокомолекулярный (коллидон-90F, Cas № 9003-39-08, Ph. Eur., USP/NF и JP, BASF, Германия);
- пенетраторы: диметилсульфоксид (ДМСО) (Cas № 67-68-5, Fengchen Group Co., Ltd., China);
- эмульгаторы: твин-80 (Cas № 9005-65-6, KOLB, Швейцария);
- консерванты: спирт этиловый 95% (ФС.2.1.0036.15, ЛС-002430, ООО «Константа-Фарм М», Россия).

Для проведения анализов использовались следующие реактивы: вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), кислота хлористоводородная (х.ч., «Сигма Тек», Россия).

В работе использованы технологические, биофармацевтические (*in vitro*), физико-химические методы исследований. Методически подробно охарактеризован фармакологический фрагмент: изучение раздражающего действия и оценка некоторых гистологических параметров.

Диализ проводили в термостате при температуре 37 °С, в качестве диализной среды использовали воду очищенную. Отбор проб диализата осуществляли через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72 часа от начала эксперимента. Отобранный объем (3 мл) возмещали чистым растворителем. Анализ разведения диализата осу-

ществляли УФ-спектрофотометрически в диапазоне волн 240–340 нм в среде 0,01 М кислоты хлористоводородной. При увеличении содержания ФС в пластырях увеличивали соответственно и объем диализной среды [12, 13].

В качестве основных исследуемых параметров выбраны скорость трансдермальной подачи ФС из ЛФ в диализную среду (мкг/ч·см²), степень высвобождения (%), коэффициент использования (%) ФС из матрицы, длительность плато пролонгации (ч).

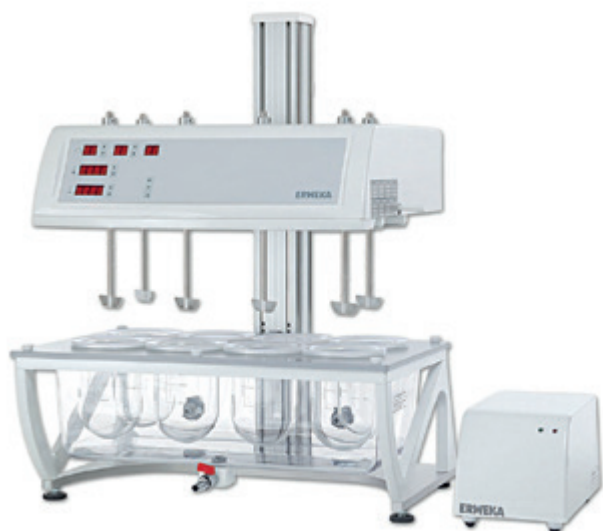
Показатель качества трансдермального пластыря «сопротивление отслаиванию» исследовали на разрывной машине РМИ-5 при двух скоростях отрыва: 50 и 100 мм/мин. В качестве препаратов сравнения использовали перцовый пластырь («Верофарм», Россия) и трансдермальный пластырь «Никоретте» («МакНил», Швеция). За результат сопротивления отслаиванию принимали среднеарифметическую величину 5 испытаний.

Для идентификации этилметилгидроксипиридина сукцината в составе ТТС ее пластырную массу растворяли в 3,0 мл воды очищенной, прибавляли 0,1 мл концентрированного раствора аммиака и 5 мл эфира диэтилового (трехкратно 2:2:1 мл), после разделения эфирные экстракты объединяли. Системой растворителей служила смесь ацетона : этилацетата : аммиака раствора концентрированного (5:5:0,5). Полученную хроматограмму высушивали на воздухе и просматривали в УФ-свете с помощью УФ-лампы.

При проведении теста «Растворение» в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (ОФС.1.4.2.0017.15 «Растворение для трансдермальных пластырей») использован аппарат 2 «Лопастная мешалка» (тестер растворимости ERWEKA DT 700). В качестве среды растворения использовали воду очищенную (объем 600 мл; pH 5,826±0,312). Температура среды растворения 37±0,5 °С, скорость вращения лопасти мешалки 50 об/мин. Параллельно проводили контрольный опыт, исследуя пластырь без ФС. Количественное содержание мексидола в отобранных пробах определяли также УФ-спектрофотометрическим методом в диапазоне волн 240–340 нм.

Определение проницаемости кожи трансдермального мексидола *in vivo* осуществляли на лоскутах кожи, связанных двумя концами с животным. Внутривенно крысам (массой 180–220 г, n=7) вводили раствор хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела животного. На участке кожи спины крысы тщательно удаляли шерсть, делали два разреза длиной 10 см, расстояние между которыми составляло 4–5 см; между разрезами кожу отделяли от подлежащих тканей. Под лоскут кожи, связанный с животным двумя концами, помещали небольшой резервуар, заполненный водой очищенной (объем 10 мл).

Поверхность кожи (эпидермиса) смачивали водой, вытирая насухо. Вода является простейшим ускорителем всасывания, так как при гидратации кожи липидная бислойная структура её «разрыхляется», ткань



Тестер растворения ERWEKA DT 720

набухает, ослабляются связи между молекулами, что влечёт за собой более мягкую миграцию ФС через кожу.

Далее накладывали пластырь площадью 2 см² (4 мг ФС). Параллельно проводили контрольный опыт, для чего на кожу наносили пластырь без ФС площадью 2 см². Водный раствор, омывавший гиподермальную поверхность кожи, на эпидермис которой наносили испытуемый пластырь, исследовали методом УФ-спектрофотометрии в диапазоне волн 240–340 нм.

С целью количественной оценки степени высвобождения и чрескожного проникновения мексидола пластырь наносился на предварительно очищенную от шерсти и гидратированную кожу крыс-самцов (n=7) площадью 5 см² (содержание ФС 10 мг) на трое суток эксперимента. По истечении времени наблюдения осуществляли смыв с поверхности кожи 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной и готовили разведение, которое анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 240–340 нм, в качестве раствора сравнения использовали 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной. Аналогично проводили контрольный опыт, накладывая на кожу пластырь, не содержащий ФС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве предварительного этапа и с целью терапевтического обоснования конструирования состава пластырной массы и анализа взаимного влияния компонентов ЛФ на первом этапе исследования были вычислены основные молекулярные дескрипторы, главными из которых являются потенциал ионизации с учётом гидратации, сродство к электрону, поляризуемость, дипольный момент в газовой фазе, коэффициент распределения в системе «октанол – вода». Исследование проведено на базе Пяти-

горского медико-фармацевтического института совместно с профессором А.В. Погребняком (таблица 1). Методика и результаты проведенного исследования более подробно приведены в работе [14].

Близость физико-химических дескрипторов обеспечивает взаимную химическую инерцию, с одной стороны, и достаточное адсорбционное взаимодействие – с другой. Для последующего разделения ФС и ВВ на кластеры исходные данные всех компонентов были сгруппированы и перенесены в статистическую программу, где с ними произведена стандартная процедура разделения на кластеры методом k-среднего. Результаты разделения представлены в таблице 2.

Таблица 1.

Расчёт основных физико-химических дескрипторов молекул этилметилгидроксипиридина сукцината и ВВ

ФС и ВВ	Дескрипторы					
	Поляризуемость, А ³	Коэффициент распределения logP	Энергия гидратации, ккал/моль	НСМО, эВ	ВЗМО, эВ	Дипольный момент Д
Мексидол	15,87	0,55	-4,89	+0,007	-9,153	2,49
ПЭО-400	18,64	-1,2	-16,08	+2,030	-10,610	1,68
ПВП	37,63	-0,55	1,59	+0,980	-9,370	6,51
ДМСО	5,01	-0,68	-1,36	+0,260	-9,350	4,49
Твин-80	63,15	2,43	-18,40	+1,020	-9,820	5,28
ПГ-1,2	7,55	-0,30	-10,81	+2,970	-11,020	2,11

Таблица 2.

Сводная таблица разделения ФС и ВВ на кластеры

ФС и ВВ	VARIABLE	CLUSTER	DISTANCE
Мексидол	1	1	2,20
ПЭО-400	3	3	2,04
ПВП	4	1	7,56
ДМСО	5	1	5,92
Твин-80	6	2	0,00
ПГ-1,2	7	1	6,01

В одинаковые группы (кластеры) со сходными физико-химическими дескрипторами совместно с этилметилгидроксипиридина сукцинатом вошли ПВП, ДМСО, ПГ-1,2.

На основании литературных данных и результатов кластерного анализа были сконструированы и изучены 6 модельных образцов трансдермальных пластырей с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, составы которых приведены в таблице 3.

Сконструированные трансдермальные пластыри с целью сравнительной оценки влияния ВВ на степень и скорость высвобождения ФС из ЛФ были подвергнуты биофармацевтическим исследованиям методом диализа *in vitro* с использованием модели биологической мембраны, моделирующей кожные покровы.

Таблица 3.

Составы исследуемых матриц трансдермального пластыря с мексидолом (на 500 см², г)

Компоненты		1	2	3	4	5	6
ФС	Мексидол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Пластификаторы	ПЭО-400	6,07	6,07	–	–	3,47	3,47
	ПГ-1,2	–	–	4,50	4,50	2,25	2,25
Пролонгаторы	ПВП-30F	8,00	–	8,00	–	8,00	–
	ПВП-90F	–	4,40	–	4,40	–	4,40
Растворитель, консервант	Спирт этиловый 95%	18,00	26,00	18,00	26,00	18,00	26,00

С учётом фонового влияния ВВ, входящих в состав матрицы, параллельно проводили контрольные опыты, где в качестве объекта исследования использовали пластыри без ФС.

Оптимальный состав трансдермального пластыря с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, выбранный после экспериментальных исследований, представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Состав ТТС с мексидолом (площадь 25 см², г)

Компоненты ТТС	Матрица № 4
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	0,050
ПВП-90F	0,22
ПГ-1,2	0,225
Спирт этиловый 95%	1,300

В связи с тем, что скорость трансдермальной подачи ФС из ТТС должна определяться концентрацией ФС в диффузионной матрице, на дальнейшем этапе наших исследований проведено сравнительное изучение основных параметров ТТС с учетом различного содержания в них мексидола. Результаты биофармацевтического исследования указывают на то, что скорость трансдермальной подачи этилметилгидроксипиридина сукцината из оптимального состава при увеличении его содержания в матрице возрастает. Прямая пропорциональная зависимость скорости трансдермальной подачи от содержания этилметилгидроксипиридина сукцината в матрице сохраняется до достижения величины его содержания 0,2 г в 25 см², при дальнейшем увеличении концентрации ФС в ТТС скорость трансдермальной подачи изменяется непропорционально.

Проведенные долгосрочные испытания стабильности пластырей с мексидолом позволили определить составы и выбрать материал для ламинирования: пленка-подложка (пленка полиэтилен-терафталатная металлизированная толщиной 20 мкм по ТУ 6-19-611-86 марки «Н») и защитное покрытие (пленка полиэтилен-терафталатная с силиконизированным бумажным покрытием по ТУ ОП 13-0281020-15-91 или светонепроницаемая алюминиевая фольга).

Кроме того, было показано, что пластыри в рамках проведенных исследований стабильны в течение двух лет хранения.

В процессе производства ТТС традиционной является разработка норм качества для их стандартизации. Оптимальные реологические характеристики пластырных масс обеспечивают однородность массы, а следовательно, достижение равномерности распределения ее на пленке-подложке, сцепление с пленкой-подложкой.

Динамическая вязкость сконструированной пластырной массы с этилметилгидроксипиридина сукцинатом определяли с использованием ротационного вискозиметра «Реотест-2» (ГОСТ 1929-51/10); данный показатель находится в интервале от 4,85 до 5,93 Па·с. Полученные результаты позволяют доказать, что пластырная масса с мексидолом по своим структурно-механическим свойствам соответствует требованиям [15], что согласуется с данными литературы.

Одним из самых важных свойств для трансдермальных пластырей и защитных мазей является адгезия, так как в случае отклеивания или сползания с места аппликации терапевтический эффект ЛС снижается или полностью исчезает. Результаты эксперимента по изучению сопротивления отслаиванию трансдермального пластыря с мексидолом приведены в таблице 5.

Таблица 5.

Значения показателей «сопротивление отслаиванию» для пластырей при разных скоростях отрыва

Исследуемые пластыри / Сопротивление отслаиванию при двух скоростях отрыва	Пластырь «Никоретте»	Перцовый пластырь	ТТС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом
$R_{0,50}/R_{0,100}$ Н/см	1,44/1,56	1,14/1,26	1,66/1,74
Относительная погрешность метода (e), %	±4,72/±4,36	±5,97/±5,40	±4,10/±3,91

Значения сопротивления отслаиванию исследуемых пластырей при двух скоростях отрыва достоверно отличаются друг от друга, при этом исследуемый показатель укладывается в оптимальный интервал значений сопротивления отслаиванию 0,35–1,75 Н/см, согласно данным литературы [16].

Количество пластырной массы с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на 1 м² составляет 186,0±2,30 г. Потеря в массе при высушивании пластырной массы с этилметилгидроксипиридина сукцинатом составляет 13,08±1,24%, что укладывается в оптимальный интервал значений 6–15% для трансдермальных пластырей типа «перкутены» [17].

При исследовании подлинности этилметилгидроксипиридина сукцината в составе трансдермального пластыря установлено, что УФ-спектры поглощения растворов пластыря и РСО мексидола в области от 240 до 340 нм имеют максимум при одной и той же длине волны (297±3 нм). Проведение ТСХ также подтвержда-

ет наличие этилметилгидроксипиридина сукцината в составе трансдермального пластыря.

Тест «Растворение» *in vitro* является биофармацевтическим методом исследования и широко используется в фармации не только для оценки биофармацевтических свойств ЛП с контролируемым высвобождением, стабильности ЛП, но и стандартизации ЛФ, таких как таблетки, капсулы, суспензии, трансдермальные пластыри, мази, суппозитории, вагинальные таблетки, жевательная резинка для медицинского применения, имплантаты.

Для ТТС при проведении теста «Растворение» профиль растворения должен включать не менее трёх временных интервалов в течение 24 ч наблюдения, позволяющих определить начало высвобождения ФС, время максимального высвобождения, а также временной период, подтверждающий пролонгированный характер высвобождения ФС из ЛФ. Результаты проведенного эксперимента представлены на рисунке 1.

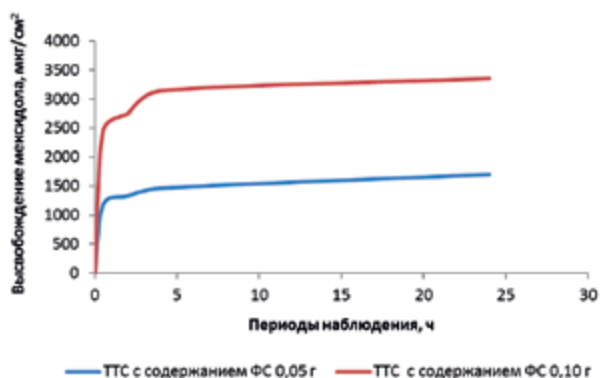


Рисунок 1. Типичный профиль высвобождения *in vitro* мексидола из пластырей с различным его содержанием по тесту «Растворение»

Из данных, приведенных на рисунке 1, видно, что характер кинетических кривых подачи мексидола из исследуемых пластырей совпадает, указывая на то, что скорость трансдермальной подачи изменяется пропорционально содержанию мексидола в ЛФ. В интервале 4–24 ч с момента начала опыта кинетическая кривая близка к прямой, следовательно, трансдермальная подача мексидола осуществляется с постоянной скоростью $11,90 \pm 0,79$ мкг/ч·см², а степень высвобождения ФС из пластыря к 24 часу составила 80%.

Таким образом, при включении данной методики в ФСП с целью стандартизации ЛФ следует считать, что степень высвобождения мексидола из пластыря через 30 мин должна составлять не более 62%, через 2 ч – свыше 62% и не более 70%, через 4 ч – от 70% до 80%, через 24 ч – более 80%.

Для подтверждения способности трансдермального этилметилгидроксипиридина сукцината к чрескожному транспорту были проведены сравнительные биофармацевтические исследования *in vivo* и *in vitro*

с использованием лоскутов «переживающей» кожи крыс.

Согласно данным литературы, белки кожи имеют собственное поглощение в области 230–300 нм [18]. На протяжении 72 ч эксперимента *in vivo* максимумы поглощения в опытном и контрольном резервуарах (276 ± 2 нм) не отличались друг от друга и свидетельствовали о высвобождении только структурных компонентов гиподермы. Поэтому далее в качестве экспериментальной модели для изучения проницаемости кожи *in vitro* использовали модель «переживающей» кожи животных, с лоскутов которой удаляли слой гиподермы, обильно пронизанный сетью капилляров. Разведение диализата анализировали УФ-спектрофотометрически в диапазоне волн 240–340 нм.

Отличительные особенности УФ-спектров разведений опытного и контрольного резервуаров при использовании лоскутов кожи с удаленной гиподермой зафиксированы только через 6 ч наблюдения: в контрольном образце максимум поглощения спектра соответствовал длине волны 276 ± 2 нм, в опытном образце – $291,5 \pm 2$ нм.

При проведении эксперимента по изучению количественной оценки трансдермальной проницаемости мексидола в смыве с поверхности кожи было обнаружено $25,0 \pm 2,3\%$ этилметилгидроксипиридина сукцината.

Одним из первых этапов фармакологических исследований явилось изучение раздражающего действия трансдермальных пластырей с этилметилгидроксипиридина сукцинатом для установления величины их раздражающего эффекта на слизистую оболочку глаза морских свинок. Местнораздражающее действие пластыря при длительном контакте с кожей проверяли на коже морских свинок, морфологические изменения кожи при применении разработанных пластырей изучали гистологически.

ТТС пластырного типа не оказывали раздражающего действия при нанесении изотонического раствора компонентов матрицы на конъюнктиву глаза морских свинок. Результаты исследования местнораздражающего действия, гиперчувствительности кожи после многократных аппликаций позволяют отнести изучаемые пластыри с мексидолом к нулевому классу выраженности раздражающих веществ по классификации И.В. Саноцкого и Н.Г. Иванова [19].

Литературные данные свидетельствуют о том, что разнообразные ФС при нанесении на поверхность кожи могут воздействовать на её морфофункциональные свойства. С целью изучения возможного воздействия компонентов пластырей на структуру кожи были проведены гистоморфологические исследования срезов кожи морских свинок. По истечении времени аппликации пластыря с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, составившего 5 дней, установлено выраженное утолщение эпидермиса, диффузная лейкоцитарная инфильтрация, отражающая реакцию всех участков кожи на тримингование, гипертрофия сальных желёз. При

этом раздражающего действия на кожу крыс и других патологических её изменений не выявлено.

Таким образом, проведенные разносторонние исследования позволяют считать возможным трансдермальное применение отечественного лекарственного средства мексидол. Настоящее утверждение является вполне доказательным, так как выбор оптимального состава пластыря был спрогнозирован с помощью компьютерного моделирования и подтвержден биофармацевтическим исследованием *in vitro* и *in vivo*, фармакокинетическими и фармакологическими положительными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые разработана трансдермальная терапевтическая система с мексидолом матриксного типа. В качестве вспомогательного комплекса трансдермальная терапевтическая система содержит пропиленгликоль-1,2, поливинилпирролидон высокомолекулярный.
2. Проведенные квантово-химические расчёты физико-химических дескрипторов действующих компонентов и вспомогательных веществ: теплоты гидратации, энергии гидратации, теплоты образования молекулы с учётом эффекта гидратации, величины десятичного логарифма коэффициента распределения в модельной системе «октанол – вода» – позволили упростить выбор оптимальных составов трансдермальных пластырей с этилметилгидроксипиридина сукцинатом.
3. В результате проведения биофармацевтических исследований по выбору оптимальной композиции вспомогательных веществ с помощью модифицированной методики диализа через биологическую мембрану рассчитаны скорость трансдермальной подачи мексидола $1,105 \pm 0,011$ мкг/ч·см², степень высвобождения 56,88% и коэффициент использования его матрицы 56,81%.
4. Исследована стабильность трансдермальных терапевтических систем с мексидолом методом долгосрочных испытаний при хранении в различных упаковках. Сконструирована герметичная светонепроницаемая упаковка, обеспечивающая сохранность пластырей в течение 2 лет.
5. Исследован и доказан чрескожный транспорт этилметилгидроксипиридина сукцината с использованием биофармацевтических методов *in vivo* и *in vitro*.
6. Разработаны нормы качества для трансдермальной терапевтической системы с этилметилгидроксипиридина сукцинатом по основным показателям.
7. Проведены биологические исследования трансдермальных терапевтических систем с этилметилгидроксипиридина сукцинатом по оценке раздражающего, местнораздражающего действия и гиперчувствительности кожи, позволяющие отнести разработанные пластыри к 0 классу выраженности раздражающих свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В. И. Кластерный подход при создании инновационных лекарственных средств // Экономические и гуманитарные исследования регионов. 2012. № 5. С. 6–14. [Petrov V. I. Klasternyi podkhod pri sozdanii innovatsionnykh lekarstvennykh sredstv // Ekonomicheskie i gumanitarnye issledovaniya regionov. [Cluster approach in creating innovative medicines // Economic and humanitarian studies of regions.] 2012. № 5. S. 6–14.]
2. Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Давитавян Н. А. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств // Новые технологии. 2012. № 2. С. 247–254. [Sampiev A. M., Nikiforova E. B., Davitavyan N. A. Sovremennye dostizheniya v razrabotke i primenении innovatsionnykh lekarstvennykh sredstv // Novye tekhnologii. [Modern achievements in the development and application of innovative medicines // New technologies.] 2012. № 2. S. 247–254.]
3. Береговых В. В., Пятигорская Н. В., Прудкевич Ю. А. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств // Вестник МИХТХ. 2012. Т. 7. № 5. С. 17–22. [Beregovykh V. V., Pyatigorskaya N. V., Prudkevich Yu. A. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv // Vestnik MIKHTKh. [Transdermal therapeutic drug delivery systems // Vestnik MIKHTKh.] 2012. T. 7. № 5. S. 17–22.]
4. Ерофеева С. Б. Место препарата мексидол в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний // Фарматека. 2009. № 11. С. 34–38. [Erofeeva S. B. Mesto preparata meksidol v profilaktike i lechenii tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy // Farmateka. [Place mexidol in the prevention and treatment of cerebrovascular diseases // Pharmateka.] 2009. № 11. S. 34–38.]
5. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2018. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 28.02.18).
6. Быков В. А., Алексеев М. В., Воротников А. И. Современное состояние и перспективы создания новых эстетического, ароматического и фитотерапевтических трансдермальных косметических средств (Обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 1(10). С. 122–134. [Bykov V. A., Alekseev M. V., Vorotnikov A. I. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy sozdaniya novykh esteto-, aroma- i fitoterapevticheskikh transdermal'nykh kosmeticheskikh sredstv (Obzor) // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. [Current state and Perspectives for the creation of new aesthetic, aroma and phytotherapeutic transdermal cosmetic products (Review) // Questions of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.] 2012. № 1(10). S. 122–134.]
7. Морина Е. А. Разработка трансдермальных лекарственных форм флаволигнанов: автореф. дис. ... к.фарм.н. – М., 2010. 23 с. [Morina E. A. Razrabotka transdermal'nykh lekarstvennykh form flavolignanov: avtoref. dis. ... k.farm.n. [Development of transdermal dosage forms of flavolignans: author's abstract. dis. ... Ph.D.] – M., 2010. 23 s.]
8. Луценко С. В., Фельдман Н. Б., Луценко Е. В., Быков В. А. Растительные флаволигнаны. Биологическая активность и терапевтический потенциал. – М., 2006. 235 с. [Lutsenko S. V., Fel'dman N. B., Lutsenko E. V., Bykov V. A. Rastitel'nye flavolignany. Biologicheskaya aktivnost' i terapevticheskii potentsial. [Plant flavolignanes. Biological activity and therapeutic potential.] – M., 2006. 235 s.]
9. Мизина П. Г. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания аппликационных лекарственных форм на основе растительных фенилпропаноидов // Фармация. 2003. № 3. С. 36. [Mizina P. G. Teoreticheskoe i eksperimental'noe obosnovanie sozdaniya applikatsionnykh lekarstvennykh form na osnove rastitel'nykh fenilpropanoidov // Farmatsiya. [Theoretical and experimental substantiation of the creation of application medicinal forms on the basis of plant phenylpropanoids // Pharmacia.] 2003. № 3. S. 36.]
10. Морозов Ю. А. Изучение способности лигнанов лимонника китайского к чрескожной проницаемости в эксперименте // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. № 11(2-62). С. 58–62. [Morozov Yu. A. Izuchenie sposobnosti lignanov limonnika kitaiskogo k chreskozhoi pronitsaemosti v eksperimente // Meditsinskii vestnik Bashkortostana. [A study of the ability of Chinese magnolia lignans to percutaneous permeability in an experiment // Medical Bulletin of Bashkortostan.] 2016. № 11(2-62). S. 58–62.]
11. Макиева М. С., Морозов Ю. А., Воронков А. В. и др. Разработка трансдермального геля с маслом лимонника китайского и оценка степени его влияния на работоспособность и неврологический статус животных в эксперименте // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 4(11). С. 532–536. [Makieva M. S., Morozov Yu. A., Voronkov A. V. et al. Razrabotka transdermal'nogo gelya s maslom limonnika kitaiskogo i otsenka stepeni ego vliyaniya na rabotosposobnost' i nevrologicheskii status zhivotnykh v eksperimente // Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. 2016. № 4(11). S. 532–536.]

zov Yu. A., Voronkov A. V. i dr. Razrabotka transdermal'nogo gelya s maslom limonika kitaiskogo i otsenka stepeni ego vliyaniya na rabotosposobnost' i nevrologicheskii status zhivotnykh v eksperimente // Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. [Development of a transdermal gel with Schisandra oil chinese evaluation of the degree of its impact on performance and neurological the status of animals in the experiment, // Medical Gazette of the North Caucasus.] 2016. № 4(11). S. 532–536.]

12. Лосенкова С. О., Степанова Э. Ф., Новиков В. Е. Особенности методики биофармацевтического исследования трансдермального пластыря с мексидолом // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2009. № 1. С. 113–116. [Losenkova S. O., Stepanova E. F., Novikov V. E. Osobennosti metodiki biofarmatsevticheskogo issledovaniya transdermal'nogo plastyrya s meksidolom // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya, Biologiya, Farmatsiya. 2009. № 1. C. 113–116.]
13. Лосенкова С. О., Степанова Э. Ф., Новиков В. Е. Биофармацевтические исследования *in vitro* трансдермальных пластырей с мексидолом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 1. С. 117–122. [Losenkova S. O., Stepanova E. F., Novikov V. E. Biofarmatsevticheskie issledovaniya *in vitro* transdermal'nykh plastyрей s meksidolom // Kurskii nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010. № 1. S. 117–122.]

issledovaniya *in vitro* transdermal'nykh plastyrei s meksidolom // Kurskii nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». [Biopharmaceutical studies *in vitro* of transdermal patches with mexidol // Kurskii scientific and practical bulletin «The Man and His Health».] 2010. № 1. S. 117–122.]

14. Лосенкова С. О., Погребняк А. В., Морозов Ю. А. и др. Компьютерное моделирование как один из современных методов прогнозирования в фармацевтической технологии // Фармация и фармакология. 2014. № 6(7). С. 105–113. [Losenkova S. O., Pogrebnyak A. V., Morozov Yu. A. i dr. Komp'yuternoe modelirovanie kak odin iz sovremennykh metodov prognozirovaniya v farmatsevticheskoi tekhnologii // Farmatsiya i farmakologiya. 2014. № 6(7). S. 105–113.]
15. Патент РФ 1459215, МКИ C08L 39/06, A61K 31/79. Состав полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ / Васильев А. Е. и др. – № 4189829/05; заявл. 20.12.86; опубл. 20.11.95, Бюл. № 52. 18 с.
16. Васильев А. Е., Краснюк И. И., Равикумар С. и др. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (Обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 36. № 11. С. 29–42. [Vasil'ev A. E., Krasnyuk I. I., Ravikumar S. i dr. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennykh veshchestv (Obzor) // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2001. T. 36. № 11. S. 29–42.]

(Obzor) // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. [Transdermal therapeutic drug delivery systems (Review) // Chemical-pharmaceutical journal.] 2001. T. 36. № 11. S. 29–42.]

17. Максименко О. О., Равикумар С., Андреев С. М. и др. Стабильность трансдермальных терапевтических систем с индометацином // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 35. № 10. С. 53–55. [Maksimenko O. O., Ravikumar S., Andreev S. M. i dr. Stabil'nost' transdermal'nykh terapevticheskikh sistem s indometatsinom // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. [Stability of transdermal therapeutic systems with indomethacin // Chemical-Pharmaceutical Journal.] 2001. T. 35. № 10. S. 53–55.]
18. Погорельцев В. И., Гармонов С. Ю., Евгеньев М. И. Фармакокинетика ксимедона // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т. 40. № 7. С. 5–8. [Pogorel'tsev V. I., Garmonov S. Yu., Evgen'ev M. I. Farmakokinetika ksimedona // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. Pharmacokinetics of xymedon // Chemical-Pharmaceutical Journal.] 2006. T. 40. № 7. S. 5–8.]
19. Алексеева О. Г., Петкевич А. И. К методике определения аллергенных свойств химических веществ // Гигиена и санитария. 1972. № 3. С. 64–67. [Aleksееva O. G., Petkevich A. I. K metodike opredeleniya allergennykh svoystv khimicheskikh veshchestv // Gigiena i sanitariya. 1972. № 3. S. 64–67.]

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



- ☞ **Референтный (оригинальный) препарат**^{3, 4}
- ☞ **Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный и антиоксидантный эффекты**^{5, 6}
- ☞ **Максимальное количество показаний в инструкции по медицинскому применению (для соответствующих лекарственных форм препаратов с группировочным наименованием "этилметилгидроксипиридина сукцинат")**^{7, 9, 10}
- ☞ **Инъекционная и таблетированная лекарственные формы, возможность последовательной терапии**^{8, 9, 10}
- ☞ **Возможность использования максимальной суточной дозировки при парентеральном введении и приеме *per os***^{7, 9, 10}

Препарат выбора №1, 2014¹

1. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 2. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 3. Письмо Минздрава России №20-3/1262 от 19.09.2016 г., Письмо ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России №13586 от 09.09.2016 г. Данные находятся в доске компании. 4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 28.12.2017 г.). 5. Погорель В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр.15–17. 6. Нечипуренко Н.И., Васильева Н.А. с соавт. Биолетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 7. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru на 30.05.2017 г. 8. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55–64. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 29.08.2017 г. 10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г. 11. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год, распоряжение Правительства РФ от 28.12.2016 г. №2885-р. 12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2012 г. №1740-н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте миокарда».

Per. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг – ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г.
Per. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл – Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 29.08.2017 г.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «ВекторФарм», 121069, г. Москва, Новинский бульвар, д. 18, стр. 1, помещение VIII, тел: +7 (495) 626-47-50.