

ОСОБЕННОСТИ МЕТОДИКИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С МЕКСИДОЛОМ

С. О. Лосенкова, Э. Ф. Степанова, В. Е. Новиков

*Смоленская государственная медицинская академия,
Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

Поступила в редакцию 10.02.2009 г.

Аннотация. Для определения влияния вспомогательных веществ на скорость высвобождения мексидола из полимерной трансдермальной композиции использован метод диализа через мембрану, при этом использована мембрана по свойствам и структуре близкая к натуральным мембранам. В результате проведённых экспериментов нами предложена методика спектрофотометрического определения количественного содержания мексидола в диализате, позволяющая уменьшить степень влияния лецитина, высвобождающегося из мембраны, на результаты исследования.

Ключевые слова: трансдермальная композиция с мексидолом, метод диализа через мембрану, УФ-спектрофотометрия, лецитин.

Abstract. For definition of influence of auxiliary substances for speed of liberation mexidol from polymeric transdermal compositions the dialysis method through a membrane is used, the membrane on properties and structure close to natural membranes is thus used. As a result of the spent experiments we offer a technique UV-spektrofotometry definitions of the quantitative maintenance mexidol in dialysatum, allowing to reduce degree of influence of the lecithin liberated from a membrane, by results of research.

Keywords: transdermal a composition with mexidol, a dialysis method through a membrane, Uf-spektrofotometrija, lecithin.

ВВЕДЕНИЕ

Биофармацевтические исследования используются в фармацевтической технологии для определения степени влияния вспомогательных веществ (ВВ) на скорость высвобождения лекарственного вещества из основы. Такие исследования позволяют предложить состав оптимальной композиции при конструировании трансдермального пластыря.

Нами предложен состав трансдермальной композиции и сконструирован пластырь с мексидолом. В качестве ВВ использован поливинилпирролидон среднемолекулярный К-30 (Biochemica), полиэтиленгликоль 400 низкомолекулярный, спирт этиловый 95 %.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для определения влияния ВВ на скорость высвобождения мексидола из полимерной композиции использован метод диализа через мембрану. Нами использована мембрана по свойствам и структуре близкая к натуральным мембранам, с длительным сроком хранения и использования, с большой рабочей поверхностью. Мембраны по-

лучали путём приготовления 6 % раствора лецитина (БАД «Наш лецитин» г. Краснодар) в кипящем 95 мас. % спирте этиловом, путём погружения мелкопористых бумажных фильтров «синяя лента» диаметром 15 см в раствор лецитина и выдерживания в нём в течение 48 часов. Удаления избытка спирта от фильтров производили деаэрацией. Именно лецитин составляет основу биологической мембраны [1]. Лецитин производится по оригинальной запатентованной технологии из семян подсолнечника. Отличается высокой степенью очистки.

В качестве среды для диализа использована вода очищенная (50 мл). Процесс диализа проводился при температуре $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Отбор проб диализата (3,0 мл) осуществлялся через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72 часа с немедленным возвращением в диализат взятого объёма растворителя. В водном растворе при температуре $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ мексидол гидролизуетсся с образованием продуктов, имеющих два максимума поглощения при $248 \pm 2 \text{ нм}$ и $325 \pm 3 \text{ нм}$ в диапазоне волн 240—340 нм. Аналогичная картина наблюдается при добавлении фосфатного буфера (рН 7,4). Мексидол стабилен в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной. Поэтому далее 3,0мл диализата

помещали в мерную колбу на 50мл и доводили до метки 0,01М раствором кислоты хлористоводородной. Полученное разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 240—340нм [2]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ 2000-02 в максимуме поглощения (297 ± 3 нм). Толщина слоя 10мм. Параллельно измеряли оптическую плотность контрольного образца (рис. 1).

Результаты экспериментов показали, что лецитин, активно высвобождающийся из мембраны в течение первых 30минут эксперимента, мешает количественному определению мексидола в диализате. Причём контрольный опыт не позволяет учесть влияние лецитина на степень поглощения мексидола. Лецитин (холинфосфолипид) относится к группе сложных эфиров аминокислоты холина и диглицеридфосфорных кислот. Является важнейшим представителем фосфолипидов. В молекулу лецитинов входят остатки жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой, олеиновой). Мексидол обладает антирадикальной активностью *in vitro*, ингибирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) [3]. В процессе диализа в контрольном опыте через определённые периоды наблюдения регистрировали увеличение значений оптической плотности разведения по сравнению с разведением

диализата, где присутствует мексидол. Это хорошо заметно на рис. 2.

Более точные результаты по определению значений оптической плотности с целью устранения влияния лецитина и компонентов матрицы можно получить, используя графические спектры диализата с мексидолом. Для этого по основанию спектра мексидола необходимо провести касательную линию, соединяющую минимумы спектра, опустить перпендикуляр из положения максимума спектра на касательную линию и по оси ординат найти значение оптической плотности, указывающей на степень влияния лецитина и компонентов.

Для определения верности предложенной методики нами был построен калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации мексидола. Достоверных отличий нет.

Далее были проведены дополнительные спектрофотометрические исследования растворов мексидола с лецитином и без него с различной концентрацией действующего вещества, а также растворов лецитина в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной в диапазоне волн 240—340 нм. Приготовленные растворы хранились в течение 72 часов при температуре 37° С. Результаты экспериментов представлены в табл. 1.

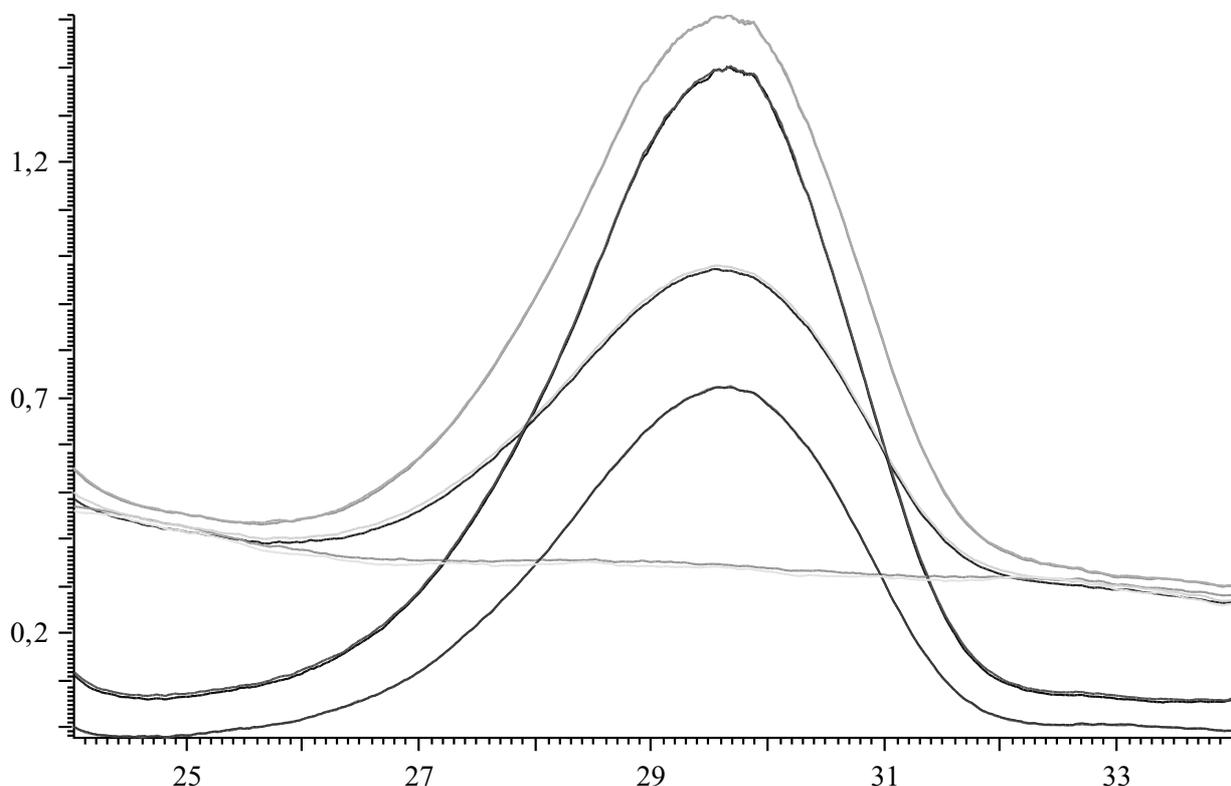


Рис. 1. Спектры разведений диализата опытного и контрольного образцов в динамике

Концентрация мексидола в разведении №2 больше, чем в разведении №1 в 1,65 раза. Объёмы разведений мексидола и раствора лецитина эквивалентны.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ результатов эксперимента показал, что в среднем значение оптической плотности разве-

дений мексидола в течение 3 суток снижается на 2—8 % независимо от его концентрации. Оптическая плотность раствора лецитина через 1 час наблюдения возрастает на 26 %, через 2 часа на 43 % от изначальных значений. Через 4—24 часа на 26 %, через 48 часов на 45 %, через 72 часа на 36 % от изначальных значений, т. е. среднее значение оптической плотности лецитина в 0,01М растворе

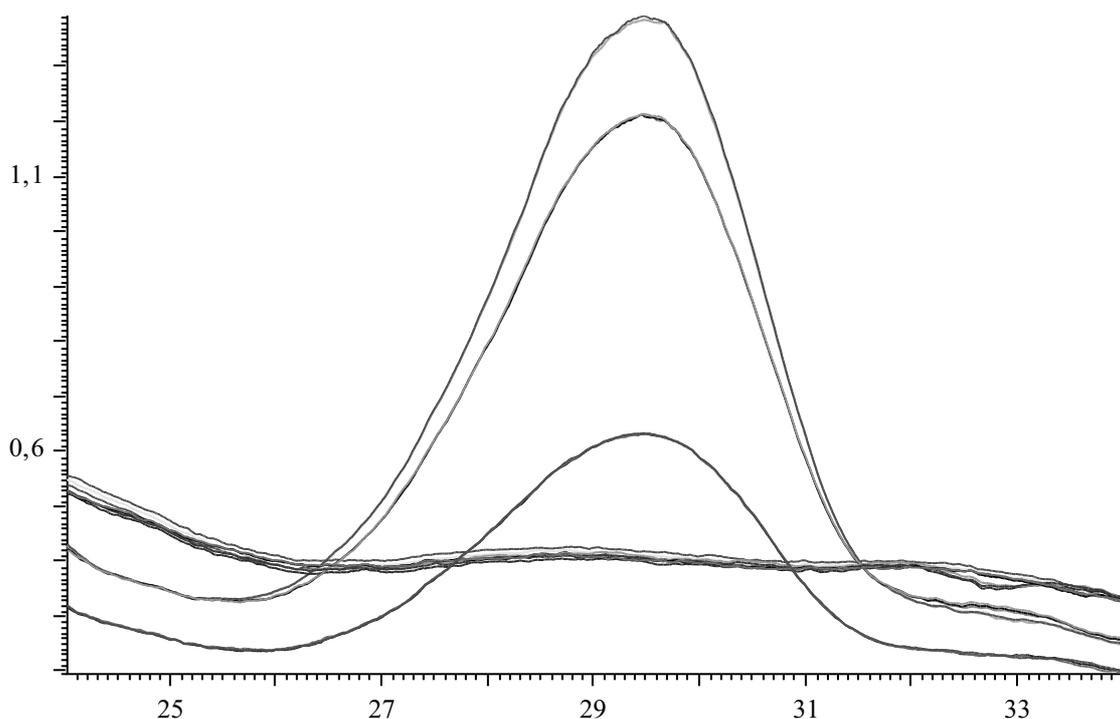


Рис. 2. Спектры поглощения разведений диализата опытного и контрольного образцов в динамике: 1, 2, 3 — спектры поглощения мексидола в присутствии лецитина в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной в динамике (опытные образцы); 4 — спектр поглощения лецитина в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной (контрольный образец). Отсчёт от нулевого значения оптической плотности

Таблица 1

Средние значения оптической плотности растворов мексидола и лецитина при хранении в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной

№	изначально	через 1 час	через 2 часа	через 4 часа	через 8 часов	через 24 часа	через 48 часов	через 72 часа
1	0,71860	0,70570	0,73045	0,70680	0,67755	0,67735	0,65950	0,69330
2	0,97200	1,08695	1,13875	1,09215	1,09645	1,09510	1,08140	1,10775
3	1,39735	1,35785	1,50770	1,49485	1,50029	1,40940	1,40735	1,32795
4	1,50665	1,56931	1,65270	1,63920	1,61560	1,64340	1,79730	1,50870
5	0,33730	0,42555	0,48100	0,43805	0,44490	0,41550	0,49055	0,45955

Примечание: 1 — среднее значение оптической плотности раствора мексидола в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной (разведение №1); 2 — среднее значение оптической плотности разведения №1 в присутствии лецитина; 3 — среднее значение оптической плотности раствора мексидола в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной (разведение №2); 4 — среднее значение оптической плотности разведения №2 в присутствии лецитина; 5 — среднее значение оптической плотности раствора лецитина в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной.

кислоты хлористоводородной возрастает в течение 3 суток на 26—45 %.

Среднее значение оптической плотности разведений мексидола №1 в присутствии лецитина через 1 час увеличивается на 12 %, через 2 часа 17 %, через 4—48 часов на 12 % от изначальных значений, через 72 часа увеличивается на 14 %. Таким образом, значения оптической плотности разведений мексидола №1 в присутствии лецитина в течение 3 суток увеличиваются всего на 12—17 % от изначальных значений. Причём это увеличение связано с увеличением значений оптической плотности раствора лецитина. Но в отличие от значений плотности раствора лецитина увеличение значений оптической плотности разведений мексидола с лецитином значительно меньше. Возможно, это связано с тем, что мексидол является прямым антиоксидантом с антирадикальной активностью, гасящим перекисидацию липидов *in vitro*.

Среднее значение оптической плотности разведений мексидола №2 в присутствии лецитина через 1 час увеличивается на 4 %, через 2—4 часа на 10 %, через 8 часов на 7 %, через 24 часа увеличивается на 9 %, через 48 часов на 19 %, а через 72 часа практически не отличается от изначальных значений оптической плотности. Среднее увеличение значений составило 9—10 %. Результаты эксперимента указывают на то, что чем больше концентрация мексидола в разведениях с лецитином, тем меньше увеличение значений оптической плотности этих растворов в эксперименте. Содержание мексидола в 50 мл диализата вычисляли по формуле следующим образом:

$$g\Gamma = \frac{(D1 - D2) \times a \times V1 \times V_{PCO} \times P}{D0 \times V0 \times V \times V_d} =$$
$$= \frac{D1 \times 0,1\Gamma \times 50\text{мл} \times 1\text{мл} \times 50\text{мл}}{D0 \times 1\text{мл} \times 100\text{мл} \times 100\text{мл} \times 3\text{мл}}$$

$D1$ — оптическая плотность диализата компонентов пластыря; $D2$ — оптическая плотность, найденная графически и учитывающая влияние лецитина и компонентов матрицы; a — навеска РСО мексидола в граммах (0,1); $V1$ — объём разведения исследуемого образца (50 мл); P — объём среды диализата (50 мл); $D0$ — оптическая плотность раствора РСО мексидола; $V, V0$ — объёмы разведения РСО мексидола, мл; V_{PCO} — навеска разведения РСО, мл; V_d — объём навески диализата (3,0 мл).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенная методика позволяет свести к минимуму влияние лецитина на результаты эксперимента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент №2202835 от 30.07.01 «Способ получения моделей биологических мембран» Кайшева Н. Ш., Москаленко С. В.
2. ФСП 42-0346356702 «Раствор мексидола 5 % в ампулах».
3. Лосенкова С. О. Экспериментальное изучение гастропротекторных свойств антиоксидантов и антигипоксантов производных 3-оксипиридина и 4-тиосульфокислоты // Автореф. дис...канд.фармац.наук, Пятигорск. — 2005.

Лосенкова Светлана Олеговна — кандидат фармацевтических наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (910) 7213454, (4812) 599548

Степанова Элеонора Федоровна — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарственных средств Пятигорской государственной фармацевтической академии; тел.: (928) 9198335, (7933) 391937, e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Новиков Василий Егорович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации ФПК фармацевтического факультета Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (960) 5904611, (4812) 554722

Losenkova Svetlana O. — candidate of pharmaceutical sciences, head of Chair of pharmaceutical technology of pharmaceutical faculty of Smolensk state medical academy; tel.: (910) 7213454; (4812) 599548

Stepanova Eleanora F. — doctor of pharmaceutical sciences, the professor of chair of technology of medicines of Pyatigorsk state pharmaceutical academy; tel.: (928) 9198335, (7933) 391937, e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Novikov Vasily E. — professor, the head of Chair of pharmacology with a course of pharmacy FPK of pharmaceutical faculty, of Smolensk state medical academy the doctor of medical sciences; tel.: (960) 5904611, (4812) 554722