

РАЗРАБОТКА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИРОПА И ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ГЕЛЯ С МЕКСИДОЛОМ

А. А. Ижагаев¹, М. А. Огай¹, Э. Ф. Степанова¹, Д. И. Поздняков¹, Е. В. Ковтун¹,
С. Г. Ижагаева², Н. Л. Нам³, А. И. Сливкин⁴, А. С. Беленова⁴

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 19.10.2020 г.

Аннотация. Статья посвящена разработке оптимальных лекарственных форм с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и их биологическим исследованиям.

Известно, что мексидол является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресс-протективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами (нейролептиками)). Механизм действия мексидола обусловлен его антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием.

Традиционное введение лекарственных форм (ЛФ) характеризуется быстрым и неконтролируемым высвобождением лекарственных веществ (ЛВ) в организме. Применение же ЛФ с контролируемым высвобождением позволяет повысить эффективность проводимой терапии, удерживать постоянный уровень ЛВ в терапевтической концентрации в плазме крови, избежать передозировки и, тем самым, открывает возможность использования принципиально новых групп действующих веществ. В настоящее время всё большее внимание исследователей привлекают наружные аппликационные ЛФ резорбтивного действия, имеющих многочисленные достоинства. Трансдермальное введение лекарственных препаратов (ЛП) оказалось рациональным и перспективным методом при лечении системных заболеваний, позволяющим осуществлять непрерывное, контролируемое поступление активного вещества во внутреннюю среду организма. Использование трансдермальных терапевтических систем (ТТС), способом применения которых является аппликация на участок кожи, обеспечивает пролонгированное поступление лекарственных средств через кожу в организм, соответствующую поддержку их терапевтической концентрации в плазме крови, даёт возможность заменить инъекции, устранив их потенциальную опасность и неудобство, снизить токсичность многих ЛП, упростить способ введения, прекратить всасывание при удалении терапевтической системы с поверхности кожи, а также обеспечить контролируемое высвобождение ЛВ. Интересным, в этом плане, может быть трансдермальный терапевтический гель (ТТГ).

Большинство заболеваний, а также физические и умственные нагрузки сопровождаются состоянием гипоксии, в том числе и у детей. Наиболее удобной лекарственной формой для внутреннего применения в этом случае, являются сиропы, в виду удобства приема, возможности корректирования вкуса, цвета и запаха. Использование в практической медицине сиропа с мексидолом, позволит существенно расширить возможности применения данного препарата и расширит целевую аудиторию.

Ключевые слова: мексидол, трансдермальный терапевтический гель, сироп, антиоксидантный, мембраностабилизирующий эффект.

(ЛВ) в организме. Применение же ЛФ с контролируемым высвобождением позволяет повысить эффективность проводимой терапии, удерживать постоянный уровень ЛВ в терапевтической концентрации в плазме крови, избежать передозировки и, тем самым, открывает возможность использования принципиально новых групп действующих веществ [1, 2].

В настоящее время всё большее внимание исследователей привлекают наружные аппликационные ЛФ резорбтивного действия, достоинства которых трудно переоценить. Подтверждением эффективности введения ЛС посредством аппликационных структур служат теоретические модели транспорта ЛС через здоровую и повреждённую кожу, созданные отечественными и зарубежными учёными, а также результаты их фармакокинетических исследований [3, 4]. Трансдермальное введение лекарственных препаратов (ЛП) оказалось рациональным и перспективным методом при лечении системных заболеваний, позволяющим осуществлять непрерывное, контролируемое введение активного вещества во внутреннюю среду организма [5].

Использование трансдермальных терапевтических систем (ТТС), способом применения которых является аппликация на участок кожи, может обеспечить пролонгированное поступление лекарственных средств через кожу в организм, соответствующую поддержку их терапевтической концентрации в плазме крови, имеет перспективу заменить инъекции, устранив их потенциальную опасность и неудобство, снизить токсичность многих ЛП, упростить способ введения, прекратить всасывание при удалении терапевтической системы с поверхности кожи, а также обеспечить контролируемое высвобождение ЛВ [6].

В 2016 году отмечается 20 – летие применения Мексидола в клинической практике. Мексидол – первый оригинальный препарат этилметилгидроксипиридина сукцината, включенный в Приказ Министерства здравоохранения «О разрешении медицинского применения» № 432, от 31 декабря 1996 года [7]. История создания препарата Мексидол начинается с получения нашим великим физико – химиком Семеновым Н.Н. совместно с Хиншелвудом в 1956 году Нобелевской премии по химии «За исследования в области механизма химических реакций». Понимание механизмов образования свободных радикалов послужило основой создания концепции борьбы с окислительным стрессом и основой разработки

лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной и противоишемической активностью [8, 9, 10, 11].

Мексидол прерывает ишемический каскад, воздействуя на важнейшие его этапы: расстройство энергосинтеза, глутаматную эксайтотоксичность и оксидантный стресс. Действие Мексидола на разные уровни патогенетического механизма позволяет обоснованно использовать его в комплексной терапии с другими лекарственными препаратами, усиливая их действие и снижая побочные проявления. Действуя на каждый из этих звеньев патогенетического механизма повреждения клетки, Мексидол обеспечивает жизнеспособность клеток различных тканей [12, 13].

Являясь препаратом выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга, и препаратом выбора в лечении энцефалопатии у детей. За долгие годы клинического применения Мексидол получил признание как врачебного сообщества, так и пациентов, возрождая энергию жизни после сосудистых катастроф [14, 15, 16].

Мексидол зарегистрирован в виде инъекционного раствора, таблетированной формы. Существенным недостатком первого – является ускоренная элиминация, необходимость повторного периодического введения, порой связанного с нарушением целостности кожных покровов и болезненностью инъекции. В связи с этим целесообразным и перспективным является создание пролонгированных ЛФ и выбор оптимального пути введения в организм.

Разработкой лекарственных форм мексидола активно занимаются и отечественные ученые (Степанова Э.Ф., Лосенкова С.О., Морозов Ю.А.). Разработана трансдермальная лекарственная форма с мексидолом и экспериментально обоснована его терапевтическая эффективность. Авторами предложены оригинальные технологические схемы трансдермальных пластырей с мексидолом, подтверждена способность трансдермальной формы мексидола к чрескожному транспорту. Работы выше названных авторов позволили – шире раскрыть возможности как мексидола, так и его новой мягкой лекарственной формы, что нашло продолжение в работах по созданию трансдермальных гелей с химическими и растительными составляющими (Макиева М.С.).

Кроме того, большинство заболеваний, а также физические и умственные нагрузки сопровождаются состоянием гипоксии, в том числе и у

детей. Наиболее удобной лекарственной формой для внутреннего применения в этом случае, являются сиропы, в виду удобства приема, возможности коррегирования вкуса, цвета и запаха.

Мексидол блокирует свободно-радикальное окисление, защищает мембраны клеток от повреждения и, вместе с тем, обладает ноотропным и выраженным антигипоксическим действием. Известно, что мексидол снижает гипоксические эффекты в паренхиме поджелудочной железы [17, 18, 19, 20, 21, 22].

Сиропы – жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества. Сиропы – это, как правило, прозрачные жидкости вязкой консистенции, обладающие сладким вкусом. В зависимости от состава и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ они могут иметь опалесценцию или представлять собой гетерогенные дисперсные системы (чаще всего суспензии), приобретать характерный цвет и запах. Широкое применение сиропов обусловлено целым рядом преимуществ: - просты и удобны в применении; - наличие большого разнообразия состава; - возможна маскировка неприятного запаха и вкуса; - в составе сиропов возможно снижение раздражающего действия некоторых лекарственных веществ. Однако, анализ данных литературы, не обнаружил в перечне выпускаемых сиропов – сироп с мексидолом.

Использование в практической медицине разработанного сиропа с мексидолом, позволит существенно расширить целевую аудиторию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Технологическая схема получения сиропов следующая:

- Получение осветленных соков.
- Приготовление сиропов.
- Смешивание.
- Добавление мексидола, консерванта.

Для маскировки вкуса, цвета и запаха мы использовали натуральные продукты – малину и вишню.

Сорбитный, фруктозный сиропы получали в соответствии со стандартной методикой получения сиропа (ГФ-ХII), оценку качества полученных сиропов проводили согласно ОФС 1.4.1.0012.15 (ГФ-ХIII).

Получали вишневый сироп (*Sirupus Cerasi*) и малиновый сироп (*Sirupus Rubi idaei*). Вишневый и малиновый сиропы готовили путем растворения 67.0 частей сахара в 32.5 частях перебродившего прозрачного ягодного сока, 0.5 частей натрия бензоата. Далее к 87.5 частям полученного сиропа добавляли 12.5 частей мексидола.

При получении осветленных соков использовали следующую методику.

Малины и вишни свежие ягоды содержат воды до 82% и в числе веществ растворенных сахара до 10% (сахароза и инвертный сахар), органические кислоты (1.3-2.7% в пересчете на кислоту яблочную), пектины, дубильные вещества, красящие вещества и аскорбиновую кислоту (примерно 25 мг). Процесс приготовления сиропов ягодных начинали с сортировки сырья, для чего отбирали неповрежденные и зрелые плоды, удаляли попавшие в качестве примеси веточки и листья, плодоножки. Отсортированные ягоды далее превращали в кашицеобразную массу, с помощью валковой дробилки.

Для получения стабильных сиропов из ягодных соков удаляли пектиновые вещества. В противном случае при кипячении с сахаром они могут вызвать желеобразование.

Измельченную ягодную массу помещали в широкогорлые стеклянные баллоны, наполняя их примерно на 2/3 емкости, сверху посыпали небольшим количеством фруктозы (сорбита), закрывали баллоны пробками с двумя отверстиями и оставляли бродить при температуре 20-25 °С в течение нескольких дней. В одно отверстие пробки вставляли стеклянную трубку, нижний конец которой опускали до дна сосуда. В другое отверстие вставляли изогнутую стеклянную трубку, нижний конец которой под пробкой, а верхний опускали в сосуд с водой (чтобы можно было следить за выделением CO₂). Смесь время от времени перемешивали покачиванием. Брожение считается законченным тогда, когда прекратилось выделение CO₂. От прибавления спирта в пробе профильтрованного сока не появляется осадок.

Перебродившую ягодную массу процеживали, а остаток отжимали и присоединяли к первой порции сока.

Собранный сок ягодный отстаивали в течение 2-3 дней, после чего его осторожно сливали с осадка, фильтруя и немедленно готовя сироп.

Для этого сок в сироповарочном котле, нагревали до 70 °С, растворяли фруктозу (сорбит) в соответствующей пропорции и давали сиропу

вскипеть (снимая пену), после чего сливали его в стеклянную посуду, при необходимости фильтруя через тройной слой марли. Далее добавляли мексидол и натрия бензоат.

У готовой лекарственной формы рН определяли потенциометрически при помощи HI 2210 – настольного рН-метр компании Hanna Instruments с автоматической калибровкой.

Плотность разработанных сиропов определяли при помощи стеклянного пикнометра.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

Исследование выполнено на 36 крысах-самцах линии *Wistar* массой 230-250 грамм. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область) и содержались в стандартных условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института. Перед включением в структуру исследования крысы 14 дней содержались в карантинных условиях. На время эксперимента животные размещались в макролоновых клетках Т-3. Корм и водопроводную воду в специальных поилках животные получали *ad libitum*. Подстил – древесную гранулированную фракцию меняли 1 раз в 3 дня. Условия содержания: температура окружающего воздуха 20-24 °С, относительная влажность 55-75%, при 12-часовом световом цикле. Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали общепринятым нормам экспериментальной этики [10].

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние исследуемых геля и сиропа мексидола на изменение церебральной гемодинамики оценивали на модели перманентной фокальной ишемии головного мозга у крыс. Препаратом сравнения выступал этилметилгидрокси-пиридина сукцинат в таблетированной форме («Мексидол», Фармасофт, РФ) в дозе 200 мг/кг *per os* [11]. Изучаемые сироп (5%) и гель (10%) мексидола вводили в эквивалентной референтному препарату дозе. Сироп (4 мл/кг) и препарат сравнения вводили внутривентрикулярно через атравматичный зонд. Гель с мексидолом наносили на предварительно депилированный участок околушного пространства крыс в количестве 2 г/кг. Изучаемые объекты и референтный препарат вводились через 30 мин. После моделирования ишемии и далее однократно в сут-

ки на протяжении 3-х дней. Согласно дизайну эксперимента, были сформированы следующие экспериментальные группы: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль (фармакологическую поддержку не получала); Референт – группа животных, получавшая препарат сравнения; Сироп – группа животных, получавшая исследуемый сироп с мексидолом; Гель с мексидолом – группа животных, которой наносили исследуемый гель. Регистрацию изменения скорости мозгового кровотока осуществляли в следующем временном диапазоне (с момента операции): 1 час; 8 часов; 12 часов; 24 часа; 48 часов и 72 часа. Введение изучаемых объектов и оценку скорости мозгового кровотока производили с часовым интервалом. После последнего измерения животные выводились из эксперимента путем цервикальной дислокации под хлоралгидратной анестезией. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

МОДЕЛЬ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Перманентную фокальную ишемию головного мозга моделировали путем необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг, внутривентрикулярно). Ход операции: область ниже и правее глаза депилировали, делали надрез и раздвигали мягкие ткани, обнажая отросток скуловой кости, который удаляли. Далее буром проделывали трепанационное отверстие и термокоагулятором пережигали среднюю мозговую артерию под местом ее пересечения с обонятельным трактом. В дальнейшем, по возможности, восстанавливали топографию мягких тканей. Шов обрабатывали 5% раствором йода [12]. Схематичное отображение моделирования фокальной ишемии головного мозга представлено на рисунке 2.

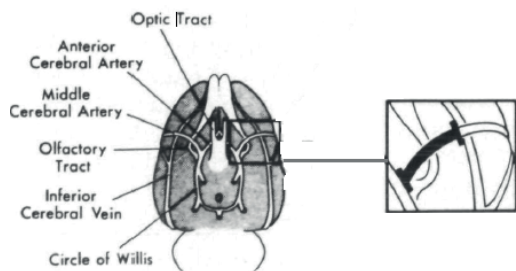


Рис. 2. Схематическое отображение процесса моделирования церебральной ишемии

МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Скорость мозгового кровотока регистрировали на ультразвуковом доплерографе с транскутанным датчиком УЗОП-010-01 рабочей частоты 25МГц и программного обеспечения *ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.0*, производства компании «Минимакс» (Санкт – Петербург, Россия). Оценку церебральной гемодинамики проводили в теменной области головного мозга крыс в проекции средней мозговой артерии (рис. 3). С данной целью в правой теменной кости животного бором высверливали трепанационное отверстие диаметром 6 мм, периодически охлаждая поверхность раствором 0,9% натрия хлорида. В качестве контактной звукопроводящей среды использовали гель «Унигель». Изучаемым параметром являлось изменение средней систолической линейной скорости мозгового кровотока (рис. 4) [13].

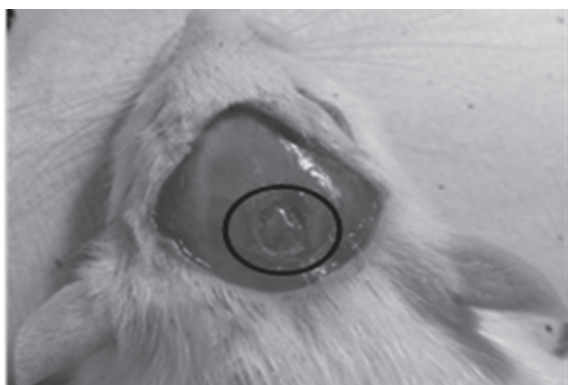


Рис. 3. Место постановки датчика доплерографа

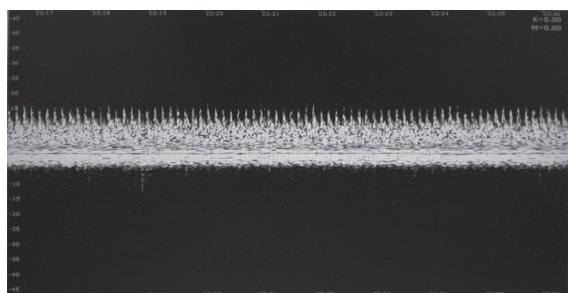


Рис. 4. Пример доплерограммы

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Полученные результаты статистически обрабатывали и выражали в виде $M \pm SEM$. Сравнение групп средних осуществляли методом ANOVA с пост-обработкой критерием Ньюмена-Кейсла для множественных сравнений. Для сравнения зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$. В работе использовали прикладной пакет статистического анализа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) для ОС Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были получены четыре фруктовых сиропа с мексидолом:

- Сироп малиновый на фруктозе с мексидолом;
- Сироп малиновый на сорбите с мексидолом;
- Сироп вишневый на фруктозе с мексидолом;
- Сироп вишневый на сорбите с мексидолом.

По органолептическим свойствам сиропы представляет собой:

- Сироп вишневый, темно-вишневого цвета, с приятным характерным запахом (от присутствия бензальдегида, образовавшегося в результате расщепления амигдалина, находившегося в косточках) и кисло-сладким вкусом, прозрачный.
- Сироп малиновый ярко-малинового цвета, с приятным запахом и кисло-сладким вкусом, прозрачный.

Определение pH сиропа с мексидолом. Показатель pH всех четырех лекарственных сиропов с мексидолом находится в диапазоне от 4.9 до 5.1.

Определение плотности сиропа с мексидолом. Плотности в диапазоне от 1.23 до 1.25. Дальнейшим фармакологическим исследованиям подвергли сироп на фруктозе с мексидолом, как наиболее стабильный, что подтвердили количественные показатели по содержанию основного компонента в процессе хранения.

В ходе проведения данной работы было установлено, что у НК группы животных в течении всего периода наблюдения скорость мозгового кровотока имела тенденцию к неуклонному снижению. Так через 1 час после воспроизведения ишемии головного мозга у крыс НК группы в сравнении с ЛО животными отмечено уменьшение средней систолической скорости церебрального кровотока на 36.3% ($p < 0.05$); спустя 8 часов – на 55.8% ($p < 0.05$); 12 часов – 58.3% ($p < 0.05$); 24; 48 и 72 часа – на 66.4% ($p < 0.05$); 66.2% ($p < 0.05$) и 71.5% ($p < 0.05$) соответственно. Таким образом, у НК группы крыс через 72 часа ишемии скорость

мозгового кровотока уменьшилась 50.3% ($p < 0.05$) относительно исходного показателя данной группы животных (рис. 5).

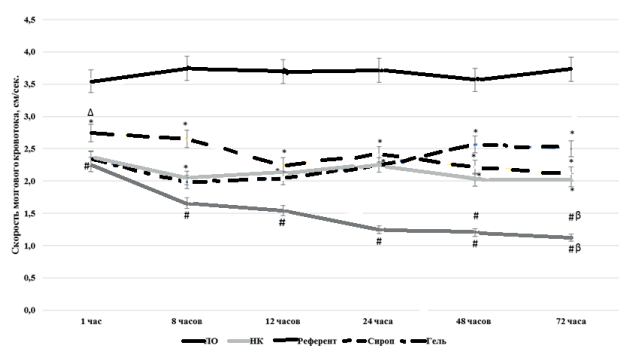


Рис. 5. Влияние различных лекарственных форм этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение скорости мозгового кровотока у ишемизированных крыс в динамике. Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; Референт – группа животных, получавшая препарат сравнения; Сироп – группа животных, получавшая исследуемый сироп с мексидолом; Гель – группа животных, которой наносили исследуемый гель с мексидолом; # - статистически значимо (критерий Ньюмена-Кезтиллса) относительно ЛО группы животных; * - статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно НК группы животных; Δ – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно группы животных, получавших референтный препарат; β – статистически значимо относительно исходной скорости кровотока (критерий Вилкоксона).

На фоне введения препарата сравнения было отмечено восстановление церебральной гемодинамики, что отражалось в увеличении средней систолической скорости мозгового кровотока. Так у крыс, получавших референтный препарат, через 1 час после моделирования ишемического повреждения головного мозга скорость мозгового кровотока статистически значимо не отличалась от таковой у НК группы животных. Однако, через 8 часов экспозиции у крыс, которым вводили референтный препарат, отмечено увеличение мозговой гемодинамики на 23.6% ($p < 0.05$) по отношению к аналогичному показателю НК группы животных. В дальнейшем на фоне введения референтного препарата скорость мозгового кровотока оставалась выше таковой у крыс, лишенных фармакологической поддержки, спустя 12; 24; 48 и 72 часа ишемического периода на 38.4% ($p < 0.05$); 80.2% ($p < 0.05$); 67.5% ($p < 0.05$) и 79.4% ($p < 0.05$). Стоит отметить, что при применении препарата сравнения через 72 часа ишемии скорость мозгового

кровотока уменьшилась относительно исходного показателя на 14.4% без статистической достоверности. Полученные данные свидетельствуют о высоком церебротропном потенциале мексидола и согласуются с литературными данными [14].

Применение исследуемого сиропа с мексидолом наряду с референтным препаратом способствовало улучшению скорости мозгового кровотока у ишемизированных крыс. При этом, фармакологический эффект от введения изучаемого сиропа с мексидолом наблюдался уже через 1 час после воспроизведения ишемического поражения головного мозга, что отражалось в увеличении уровня церебрального кровотока у данной группы крыс по отношению к НК группе животных на 21.5% ($p < 0.05$). Стоит отметить, что относительно крыс, получавших референтный препарат, скорость мозгового кровотока у животных (спустя 1 час ишемии), которым вводили исследуемый сироп с мексидолом, была выше на 30.0% ($p < 0.05$). Последующая оценка влияния изучаемого сиропа с мексидолом на изменение скорости мозгового кровотока у крыс в условиях церебральной ишемии позволила установить эквивалентный уровень терапевтической эффективности исследуемого сиропа и референтного препарата (статистически значимых отличий между группами на данном отрезке эксперимента не установлено). Так у животных, которым вводили сироп с мексидолом скорость мозгового кровотока через 8; 12; 24; 48 и 72 часа ишемии превосходила аналогичные показатели НК группы крыс на 60.2% ($p < 0.05$); 45.7% ($p < 0.05$); 93.6% ($p < 0.05$); 83.9% ($p < 0.05$) и 88.2% ($p < 0.05$) соответственно. Следует отметить, что пиковый показатель активности у сиропа с мексидолом соответствовал таковому у препарата сравнения и отмечен через 24 часа после моделирования фокальной ишемии у крыс. При этом, скорость наступления фармакологического эффекта и его продолжительность у крыс, получавших сироп с мексидолом, вероятно, опосредуется изменением биодоступности фармакологически активного вещества в лекарственной форме, что было доказано в исследовании *Guelen et al, 1992* [15].

На фоне нанесения животным исследуемого геля с мексидолом увеличение скорости мозгового кровотока наблюдалось с 12-ти часов ишемического периода, при этом уровень церебральной гемодинамики у крыс, которым наносили гель 2 был выше такового у НК группы животных на 28.7% ($p < 0.05$). В дальнейшем скорость мозгового кро-

Ижгаев А. А., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Поздняков Д. И., Ковтун Е. В., Ижгаева С. Г., Нам Н. Л., Сливкин А. И., Беленова А. С

вотока при применении геля с мексидолом увеличивалась и на 24-й; 48-й и 72-й час периода ишемии превосходила аналогичный показатель НК группы крыс на 79.7% ($p < 0.05$); 95.3% ($p < 0.05$) и 96.3% ($p < 0.05$) соответственно (рис. 2). При этом, статистически значимых отличий относительно группы животных, получавших референтный препарат не установлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование, посвящено разработке лекарственных форм с мексидолом – трансдермального терапевтического геля и сиропа с мексидолом, изучению их влияния на изменение уровня мозгового кровотока у крыс в условиях фокальной церебральной ишемии. Эксперименты позволили установить, что исследуемый сироп с мексидолом обладает более выраженной фармакологической активностью в сравнении с гелем. Применение изучаемого сиропа с мексидолом способствовало повышению уровня мозгового кровотока начиная с 1 часа ишемического периода, с последующим сохранением данного показателя. Необходимо отметить, что исследуемый сироп с мексидолом в сравнении с референтным препаратом способствовал более раннему развитию эффекта, при этом на более поздних стадиях периода ишемии сироп и препарат сравнения демонстрировали эквивалентный уровень терапевтического действия. Применение геля на ранних стадиях церебральной ишемии значимого влияния на уровень мозгового кровотока не оказало, в то время как начиная с 12-ти часов ишемического периода скорость церебрального кровотока у крыс, которым наносили гель, увеличивалась в равной степени с референтным препаратом и исследуемым сиропом с мексидолом, что дает возможность рассматривать данную лекарственную форму, как профилактическую.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухидинов З.К., Касымова Д.Т. Бобокалонов Х.И., Тешаев Д.Х. Халиков Л.Ш., Лиу // Пятая Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2010», материалы конференции, 21-25 июня 2010, Москва, 2010, с. 29.
2. Мухидинов З.К., Касымова Г.Ф, Бобокалонов Д.Т. // Известия АН РТ. 2009. №1. С. 59.
3. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам, материалы 5-ой Международ. конф., Москва, 2010,

с. 58-59.

4. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Пятигорск, [б. и.], 2012, Вып.67, С.171-175.

5. Мизина, П.Г. Быков В.А., Настина Ю.И., Фоменко Е.А. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. № 1. С. 176 – 183.

6. Степанова Э.Ф., Лосенкова С.О., Морозов Ю.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 4 (25). С 37-43.

7. Приказ МЗ РФ «О разрешении медицинского применения» №432 от 31 декабря 1996 года.

8. Постановление «О присуждении премий Правительства РФ 2002 года в области науки и техники» №112 от 18 февраля 2003 г

9. Воронина Т.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. №12. С. 86 – 90

10. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2016 год, распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 августа 2013 г. № 549н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи»

12. Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (ишемическом инсульте), Приказ МЗ РФ №1740Н от 29.12.2012

13. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 18. С. 47-54.

14. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 33-36

15. Чадаев А.П., Буткевич А.Ц., Свиридов С.В. // Хирургия. 2004. № 7. С. 15-19.

16. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Якимов С.В. // 9 Всероссийский съезд хирургов, материал конференции, 20-22 сентября 2000, Волгоград, 2000, с. 23-24.

17. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010.

18. Косолапов В.А., Сороцкий Д.В., Спасов А.А., Анисимова В.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 3. С. 353-356.

19. Tamura A., Mc. Graham D.I., Culloch J., Teasdale G.M. // *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981. №1. pp. 53–60.

20. Тюренков И.Н., Воронков А.В. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2008. Т.71. №1. С. 49-51.

21. Мирзоян Н.Р., Багдасарян Н.А., Алиханян К.Б., Меликсетян В.С., Багдасарян М.Г., Кухтарова А.М. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015. Т. 78. № 8. С. 3-6.

22. Guelen P.J., Janssen T.J., De Witte T.C., Vree T.B., Benson K. // *Biopharm Drug Dispos.* 1992. №13. P. 503-511.

*ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»
Минздрава России*

Ижагаев А. А., аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Огай М. А., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Э. Ф., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Поздняков Д. И., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Ковтун Е. В., Доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: lena.f.73@mail.ru

ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»

Ижагаева С. Г., преподаватель Медицинского колледжа, отделения «Фармация», кафедра управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения.

E-mail: suriyat.777@yandex.ru

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Нам Н. Л., преподаватель преподаватель кафедры химии

E-mail: namnl@rambler.ru

PMFI – branch of the “Volga” Ministry of health of Russia

Izhagaev A. A., Post-graduated student Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Ogay M. A., Professor, Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Stepanova E. F., Professor, Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Pozdnyakov D. I., Associate Professor , Department of pharmacology with the course of clinical pharmacology

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Kovtun E. V., Associate Professor, Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology

E-mail: lena.f.73@mail.ru

Volga state medical University

Izhagaeva S. G., lecturer of The medical College, Department of pharmacy, Department of management and Economics of pharmacy, medical and pharmaceutical commodity science

E-mail: suriyat.777@yandex.ru

Russian national research UNIVERSITY named after N. I. Pirogov, Ministry of health

Nam N. L., teacher of the Department of chemistry e-mail: namnl@rambler.ru

Ижгаев А. А., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Поздняков Д. И., Ковтун Е. В., Ижгаева С. Г.,

Нам Н. Л., Сливкин А. И., Беленова А. С

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Сливкин А. И., заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Voronezh state University

Slivkin A. I., PhD., DSci., Full Professor, head of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова А. С., ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: alenska198322@mail.ru

Belenova A. S., PhD., DSci., Assistant Professor, Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: alenska198322@mail.ru

DEVELOPMENT AND BIOLOGICAL RESEARCH OF SYRUP AND TRANSDERMAL GEL WITH MEXIDOL

A. A. Izhagaev¹, M. A. Ogay¹, E. F. Stepanova¹, D. I. Pozdnyakov¹, E. V. Kovtun¹, S. G. Izhagaeva², N. L. Nam³, A. I. Slivkin⁴, A. S. Belenova⁴

¹Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the VOLGA state medical University of the Ministry of health of the Russia

²FGBOU VO “Volograd state medical University” of the Ministry of health of Russia

³Pirogov Russian national research medical UNIVERSITY of the Ministry of health of the Russia

⁴FGBOU VO “Voronezh state University”

Abstract. Article is devoted to the development of optimal dosage forms with Mexidol (Ethylmethylhydroxypyridine succinate) and their biological studies.

It is known that Mexidol is an inhibitor of free radical processes, a membrane protector with antihypoxic, stress-protective, nootropic, anticonvulsant and anxiolytic effects. The drug increases the body's resistance to various damaging factors (shock, hypoxia and ischemia, cerebral circulation disorders, intoxication with alcohol and antipsychotic drugs (neuroleptics). The mechanism of action of Mexidol is due to its antioxidant, antihypoxant and membrane-protective effects.

Traditional administration of medicinal forms (LF) is characterized by rapid and uncontrolled release of medicinal substances (LV) in the body. The use of controlled release LF allows to increase the effectiveness of the therapy, to keep a constant level of LV in the therapeutic concentration in the blood plasma, to avoid overdose and, thus, opens up the possibility of using fundamentally new groups of active substances. Currently, more and more attention of researchers is attracted by external application resorptive drugs, which have numerous advantages. Transdermal administration of drugs (LP) proved to be a rational and promising method for the treatment of systemic diseases, allowing for continuous, controlled intake of the active substance into the internal environment of the body. The use of transdermal therapeutic systems (TTS), the method of application of which is application to the skin, provides a prolonged flow of drugs through the skin into the body, appropriate support for their therapeutic concentration in blood plasma, makes it possible to replace injections, eliminating their potential danger and inconvenience, reduce the toxicity of many drugs, simplify the method of administration, stop absorption when removing the therapeutic system from the skin surface, and also ensure controlled release of DRUGS. Transdermal therapeutic gel (TSH) may be interesting in this regard.

Most diseases, as well as physical and mental stress, are accompanied by a state of hypoxia, including in children. The most convenient dosage form for internal use in this case, are syrups, in view of the convenience of reception, the possibility of correcting the taste, color and smell. The use of syrup with Mexidol in practical medicine will significantly expand the possibilities of using this drug and expand the target audience.

Keywords: Mexidol, transdermal therapeutic gel, syrup, antioxidant, membrane-stabilizing effect.

REFERENCES

1. Muhidinov Z.K., Kasymova D.T., Bobokalonov H.I., Tshaev D.H., Halikov L.SH., Liu, Pyataya Vserossiyskaya Kargin'skaya konferenciya «Polimery-2010», materialy konferencii, 21-25 iyunya 2010, Moskva, 2010, pp. 29.
2. Muhidinov Z.K., Kasymova G.F., Bobokalonov D.T., Izvestiya ANRT, 2009, №1, pp. 59.
3. Losenkova S.O., Stepanova E.F., Novikov V.E., Biologicheskie osnovy individual'noj chuvstvitel'nosti k psihotropnym sredstvam, materialy 5-oj Mezhdunarod. konf., Moskva, 2010, pp. 58-59.
4. Losenkova S.O., Stepanova E.F. Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii. Pyatigorsk, [b.i.], 2012, Vyp. 67, pp. 171-175.
5. Mizina, P.G., Bykov V.A., Nastina YU.I., Fomenko E.A., Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya, 2004, № 1, pp. 176 – 183.
6. Stepanova E.F., Losenkova S.O., Morozov YU.A., Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 2018, № 4 (25), pp. 37-43.
7. Prikaz MZ RF «O razreshenii medicinskogo primeneniya» №432 ot 31 dekabrya 1996 goda.
8. Postanovlenie «O prisuzhdenii premij Pravitel'stva RF 2002 goda v oblasti nauki i tekhniki» №112 ot 18 fevralya 2003 g.
9. Voronina T.A., ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, 2012, №12, pp. 86 – 90.
10. Perechen' zhiznenno neobhodimyyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov (ZHNVLP) na 2016 god, rasporyazheniem Pravitel'stva RF N 2724-r «Ob utverzhdenii perechnej zhiznenno neobhodimyyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya na 2016 god».
11. Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 7 avgusta 2013 g. № 549n «Ob utverzhdenii trebovanij k komplektacii lekarstvennymi preparatami i medicinskimi izdeliyami ukkladok i naborov dlya okazaniya skoroj medicinskoj pomoshchi»
12. Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri infarkte mozga (ishemicheskom insul'te), Prikaz MZ RF №1740N ot 29.12.2012
13. Skvorcova V.I., Stahovskaya L.V., Narcissov YA.R. s soavt., ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, 2006, № 18, pp. 47-54.
14. Smirnova I.N., Fedorova T.N., Tanashyan M.M., Suslina Z.A., Atmosfera. Nervnye bolezni, 2006, № 1, pp. 33-36
15. CHadaev A.P., Butkevich A.C., Sviridov S.V., Hirurgiya, 2004, № 7, pp. 15-19.
16. Vinnik YU.S., Petrushko S.I., YAKimov S.V., 9 Vserossiyskij s'ezd hirurogov, material konferencii, 20-22 sentyabrya 2000, Volgograd, 2000, pp. 23-24.
17. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010.
18. Kosolapov V.A., Sorockij D.V., Spasov A.A., Anisimova V.A., Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny, 2015, T. 159, № 3, pp. 353-356.
19. Tamura A., Mc. Graham D.I., Culloch J., Teasdale G.M., J Cereb Blood Flow Metab, 1981, №1, pp. 53–60.
20. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2008, T. 71, №1, pp. 49-51.
21. Mirzoyan N.R., Bagdasaryan N.A., Alihanyan K.B., Meliksetyan V.S., Bagdasaryan M.G., Kuhtarova A.M., Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2015, T. 78, № 8, pp. 3-6.
22. Guelen P.J., Janssen T.J., De Witte T.C., Vree T.B., Benson K., Biopharm Drug Dispos, 1992, №13, pp. 503-511.