



УДК 615.07

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С МЕКСИДОЛОМ

С.О. ЛОСЕНКОВА¹**З.Ф. СТЕПАНОВА²**¹⁾ Смоленская государственная
медицинская академия²⁾ Пятигорская государственная
фармацевтическая академия

e-mail: losenkova-so@mail.ru

С целью стандартизации трансдермального пластыря с мексидолом авторами разработаны методики физико-химических методов анализа для проведения испытаний по тестам контроля качества трансдермальных терапевтических систем.

Ключевые слова: трансдермальный пластырь с мексидолом, нормы качества, сопротивление отслаивания, УФ-спектрофотометрия, количество пластырной массы, лопастная мешалка.

Разработанный авторами трансдермальный пластырь с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинатом) представляет собой полоску полиэтилентерефталатной металлизированной пленки-подложки с равномерным слоем пластырной массы прозрачного, слегка с желтоватым оттенком цвета, покрытую сверху защитным слоем светозащитной бумаги холодносвариваемой по ТУ 9453-037-21032843-96 или бумаги силиконизированной по ТУ 13-0281020-125-93. Размеры трансдермального пластыря с мексидолом: ширина $5,0 \pm 0,2$ см, длина $5,0 \pm 0,2$ см, ширина и длина защитного слоя $6,0 \pm 0,2$ см.

Одним из самых важных свойств для трансдермальных терапевтических систем, пластырей, сублингвальных и суббукальных таблеток, защитных мазей является адгезия, так как в случае отклеивания или сползания с места аппликации (нанесения) терапевтический эффект лекарственного средства снижается или полностью исчезает.

Среди показателей качества пластырей специфическим тестом является «Сопротивление отслаивания» [4]. Данный показатель для разработанного пластыря с мексидолом регистрировали на разрывной машине РМИ-5 (с пределом измерения до 50,00 Н и ценой деления 0,1 Н) по определённой методике [3]. Сопротивление отслаивания R_o (Н/см) вычисляли по формуле 1:

$$R_o = \frac{P_{cp} \cdot 0,01}{B} \quad (1)$$

где R_o – сопротивление отслаивания, Н / см; P_{cp} – показания прибора, г;
 B – ширина полоски пластыря, см;

Сопротивление отслаивания R_o для трансдермального пластыря с мексидолом при скорости отрыва 50 мм/мин составило 1,66 Н/см. Согласно литературным данным оптимальным интервалом значений сопротивления отслаивания является 0,35-1,75 Н/см [1].

Согласно фармакопейной статьи предприятия (ФСП) «5% раствор мексидола в ампулах» №42-0346356702 спектрофотометрический метод анализа используется для определения подлинности препарата и его количественного содержания в ЛФ. УФ-спектр поглощения мексидола в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной находится в диапазоне волн 240-340 нм (максимум поглощения 297 ± 2 нм). В качестве растворов сравнения использовали 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной. Состав матрицы с ЛВ (0,05 г) растворяли в мерной колбе на 100,0 мл в части 0,01 М кислоты хлористоводородной. Далее 1,0 мл данного разведения помещали в мерную колбу на 50,0 мл и доводили до метки 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной. Аналогичным образом готовили разведение компонентов матрицы без ЛВ и разведение РСО. Полученные разведения анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 240-340 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. С целью учёта фонового влияния вспомогательных веществ на поглощения мексидола в диапазоне волн 240-340 нм экспериментально рассчитан поправочный коэффициент. Расчёт осуществляли по формуле 2:

$K = D_{PCO}/D$ испытуемого раствора: 0,34592/0,37196 (2)

Исходя из серии анализов среднее значение поправочного коэффициента для данного состава пластыря равно 0,93. Для подтверждения линейности предлагаемой методики на примере стандартного образца строили градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации раствора мексидола, определяли коэффициент корреляции (0,998).

Установление подлинности относится к универсальным испытаниям для всех ЛФ. ФСП №42-0346356702 «5% раствор мексидола в ампулах» регламентирует проведение ТСХ в тонком слое сорбента. Авторами разработана методика ТСХ для трансдермального пластыря с мексидолом.

При стандартизации трансдермальных пластырей необходимо определять количество пластырной массы на 1 м² с целью определения однородности дозирования. Определение проводили по следующей методике: пластырь с мексидолом освобождали от защитного слоя, вырезали пять полосок, взвешивали на аналитических весах все полоски вместе с точностью до 0,01 г. Взвешенные полоски обрабатывали в фарфоровой чашке 95%-ным спиртом этиловым до полного удаления пластырной массы. Затем пленку-подложку высушивали и взвешивали.

Количество пластырной массы (M, г), в пересчете на 1 м², вычисляли по формуле 3:

$$M = \frac{M_1 - M_2}{5} \cdot 2000 \quad (3)$$

где M – количество пластырной массы на 1 м², г;

M₁ – средняя масса 5 пластырей (масса подложки + пластырная масса), г;

M₂ – средняя масса подложек 5 пластырей, г;

Количество пластырной массы на 1 м² пластыря составило 186,0±2,30 г.

Для определения потери в массе при высушивании необходимо взвесить полоску пластыря размером 5 см² с нанесенным ровным слоем пластырной массы на пленку-подложку, затем высушить при температуре 40°C и снова взвесить. Потерю в массе при высушивании в процентах определяли по следующей формуле 4:

$$X(\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \cdot 100 \quad (4)$$

где X – потеря в массе при высушивании, %;

m₁ – масса подложки + масса пластырной массы, г;

m₂ – масса пластыря после сушки, г;

Потеря в массе при высушивании трансдермального пластыря с мексидолом составила 13,11 %, что укладывается в оптимальный интервал значений для трансдермальных пластырей типа «Перкутены»: от 6 до 15 %.

Тест «Растворение» используется на ранних стадиях разработки ЛФ с целью оценки влияния таких фармацевтических факторов как вспомогательные вещества и технология изготовления, а также с целью стандартизации ЛФ.

Определение проводили на приборе «Лопастная мешалка» в соответствии с USP (тестер растворимости ЕгwесаDT 700). В качестве материалов использовали липкую ленту, фольгу пищевую, мембрану «Карбосил». Среда растворения – вода очищенная (объем 600мл), температура 37°C±0,5°C, скорость вращения лопасти 50 об/мин. Количественное содержание мексидола в диализате определяли УФ-спектрофотометрией в диапазоне волн 240-340 нм.

Трансдермальный пластырь площадью 25 см² помещали в изготовленный пакет из диализной полисилоксанкарбонатной плёнки «Карбосил» толщиной 45-50мкм (площадью 36 см²). Подготовленный образец с мембраной помещали в держатель на первое уплотнительное кольцо, прижимали вторым уплотнительным кольцом, закрепляли гайками. Для контрольного опыта из мембраны «Карбосил» готовили такой же образец пластыря, но без мексидола, таким же способом закреплённый в держателе. Держатели с образцами прикрепляли липкой лентой к нижней части лопастных мешалок. Помещали в каждые 6 сосудов указанный объём (600 мл) предварительно термостатированной (37°C) среды растворения. В 5 круглодонных сосудов опускали ме-



шалки с держателями пластырей, содержащими мексидол мембраной в водную среду, а в 6-й мешалку с держателем образца, не содержащим мексидол. Тест растворения начинали немедленно с указанной скоростью. Лопастные мешалки с держателями вращались в поверхностном слое воды (1-2 мм). Из каждого сосуда через отверстие в крышке отбирали пипеткой по 3,0 мл пробы раствора через определённые промежутки времени 0,5, 2, 4, 24 часа из центра среды растворения.

Степень высвобождения мексидола из пластырей «Трансмексол 50, 100» через 30 минут должна быть не более 62%, через 2 часа свыше 62% и не более 70%, через 4 часа от 70% до 80%, через 24 часа более 80% [2].

Литература

1. Кривошеев, С.А. Аппликационные лекарственные формы: Пластыри: Учебное пособие / С.А. Кривошеев, И.А. Девяткина, Н.Б. Дёмина // Под общ.ред. В.А. Быкова. – М.: МАКС Пресс, 2005. – 104 с.
2. Лосенкова, С.О. Тест «Растворение» в оценке скорости высвобождения мексидола из трансдермального пластыря / С.О. Лосенкова, Э.Ф. Степанова, В.Е. Новиков // НПЖ Фармация, №6. – 2011. – С.34-36.
3. Определение адгезивных свойств трансдермального пластыря с гипоксеном / С.О. Лосенкова [и др.] // Вестник СГМА, 2010, №3. – С.26-28.
4. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Трансдермальные терапевтические системы» / В.Н. Тохмахчи [и др.] // Фармация, №3. – 2008. – С.3-6.

STANDARTIZATION OF TRANSDERMAL PLASTER WITH MEXIDOL

S.O. LOSENKOVA¹

E.F. STEPANOVA²

¹Smolensk State Medical Academy

*²Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: losenkova-so@mail.ru

For the purpose of standardization transdermal a plaster with mexidol authors developed physical and chemical methods of the analysis for carrying out challenges of quality control tests of transdermal therapeutic systems.

Key words: transdermal plaster with mexidol, norms of quality, resistance of separation, Uf-spectrophotometry, quantity plaster weights, blading mixer.