

Испытательная лаборатория фармакокинетики и контроля качества
лекарственных средств ЗАО «Группа компаний «Медси»

Аттестат аккредитации № РОСС RU. 0001. 21 ФЛ 47 от 14. 02. 2014 г. по 14. 02. 2019 г.
Юридический адрес: 123056 пер. Грузинский д. 3 а, тел/факс. (495) 621-22-23

Фактический адрес: 143442, Московская область, Красногорский район, п. Отрадное,
Пятницкое шоссе, 6-ой км ☎ тел. 759-91-49

«25» апреля 2014 г.



Заведующий лабораторией
фармакокинетики и контроля качества
лекарственных средств
д.м.н. Г.Н. Шарапов

ОТЧЁТ

по научно-исследовательской работе «Исследование устойчивости
толперизона к действию импульсных токов аппарата медицинского для
трансдермального введения лекарственных веществ «Farma T.E.V.
Trans Epidermal Barrier Physio», модель FTE1/-D, производства Италия»
по договору №154-14 от 16 апреля 2014 г.

Исполнители:

Заведующий лабораторией
фармакокинетики и контроля
качества лекарственных средств
д.м.н., Заслуженный врач РФ



Г.Н. Шарапов

Ведущий специалист ЛФККЛС
в области хроматографии и спектроскопии

А.Л. Попов

Москва – 2014

Введение

Одним из основных направлений развития современной физиотерапии является исследование механизмов лечебного действия природных и искусственных физических факторов и *научное обоснование* новых физических методов лечения.

Лекарственный электрофорез является динамически развивающимся физиотерапевтическим методом, который постоянно пополняется не только новыми частными методиками, но и принципиально новыми и оригинальными технологиями.

Так, электродный фармафорез – инновационная разновидность лекарственного электрофореза, основан на трансдермальном введении лекарственных веществ под действием импульсных токов сложной формы. Основными преимуществами электродного фармафореза является увеличение биодоступности и адресной доставки действующих веществ к очагу поражения, эффективное введение в организм высокомолекулярных соединений, минимальное воздействие на эндокринную систему, отсутствие системных и местных побочных эффектов.

Методология разработки частных методик лекарственного электрофореза, включая и электродный фармафорез, предусматривает исследование устойчивости лекарственных веществ к действию электрического тока.

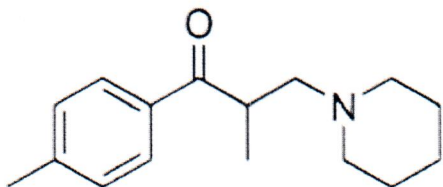
Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение действия импульсных токов сложной формы, получаемых на аппаратном комплексе Farma T.E.B., на сложное органическое вещество: толперизон гидрохлорид (**-Метил-1-(4-метилфенил)-3-(1-пиперидинил)-1-пропанон** в качестве действующего вещества препарата Мидокалм-рихтер препаративным (жидкостная хроматография или ВЭЖХ) и физико-химическим (УФ-спектрофотометрия) методами.

Материалы и методы исследования

Вещества:

Толперизон гидрохлорид (-Метил-1-(4-метилфенил)-3-(1-пиперидинил)-1-пропанон



– белый порошок, плохо растворим в воде, с лёгким ароматическим запахом, легко растворим в неполярных органических растворителях, например в толуоле или ксилоле.

Аппаратный комплекс «Farma T.E.V. Trans Epidermal Barrier Physio», модель FTE1/P-D (Италия). В аппарате используется однонаправленный пульсирующий итеративный ток сложной формы импульсов, диапазон выходного напряжения – от 0 до 3,5 В, частота модуляции – 350 Гц – 50 кГц, диапазон тока – от 0 до 7 мА.

Регистрирующий ультрафиолетовый спектрофотометр «Evolution 300» «Thermo scientific» (Великобритания), кварцевые кюветы с толщиной слоя 10 мм ($c = 10^{-2}$), электронные аналитические весы Precisa (Швейцария), фильтры Millipor-0,45 μ (США), изократическая система ВЭЖХ «Bischoff» (Германия),

Рабочие водные растворы готовили в концентрации 0,1 г/мл.

Для этого точную навеску (10 г) каждого вещества растворяли в 100 мл воды очищенной, качество которой соответствовало ФС 42-0324-09, при 37°C. Полученные рабочие растворы каждого анализируемого вещества делили на 2 части, одну из которых оставляли для контроля, вторую – подвергали действию электрического тока. Анализ рабочих растворов (до и после действия тока) проводили на УФ-спектрофотометре при комнатной температуре в диапазонах волн от 190 до 700 нм, а также подвергали ВЭЖХ анализу в системах: хлороформ – этанол – вода (10:5:1 по объему); ацетонитрил – ледяная уксусная кислота – вода (5:5:10) и *n*-бутанол –

ледяная уксусная кислота – вода (12:3:5) с добавками триэтиламина и диметилсульфоксида. Для исследования действия тока рабочие растворы помещали в лабораторные стаканы объемом 250 мл, опускали в них металлические электроды аппарата «Farma T.E.V. Trans Epidermal Barrier Physio», модель FTE1/P-D, на панели управления которого была выставлена интенсивность 20 в режиме «Артрит, артроз». Через 10 мин. электроды извлекали и вновь проводили физико-химические исследования рабочих растворов ранее описанными методами ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии.

Результаты и их обсуждение

В УФ-спектре раствора толпирезона в области 268 ± 2 нм наблюдается небольшой идентифицируемый пик (рис. 2). После действия электрического тока на УФ-спектре рабочего раствора толпирезона (кривая 2) пик 268 ± 2 нм пик проявляет несколько меньшую оптическую плотность, но паттерн самой кривой остаётся без изменения

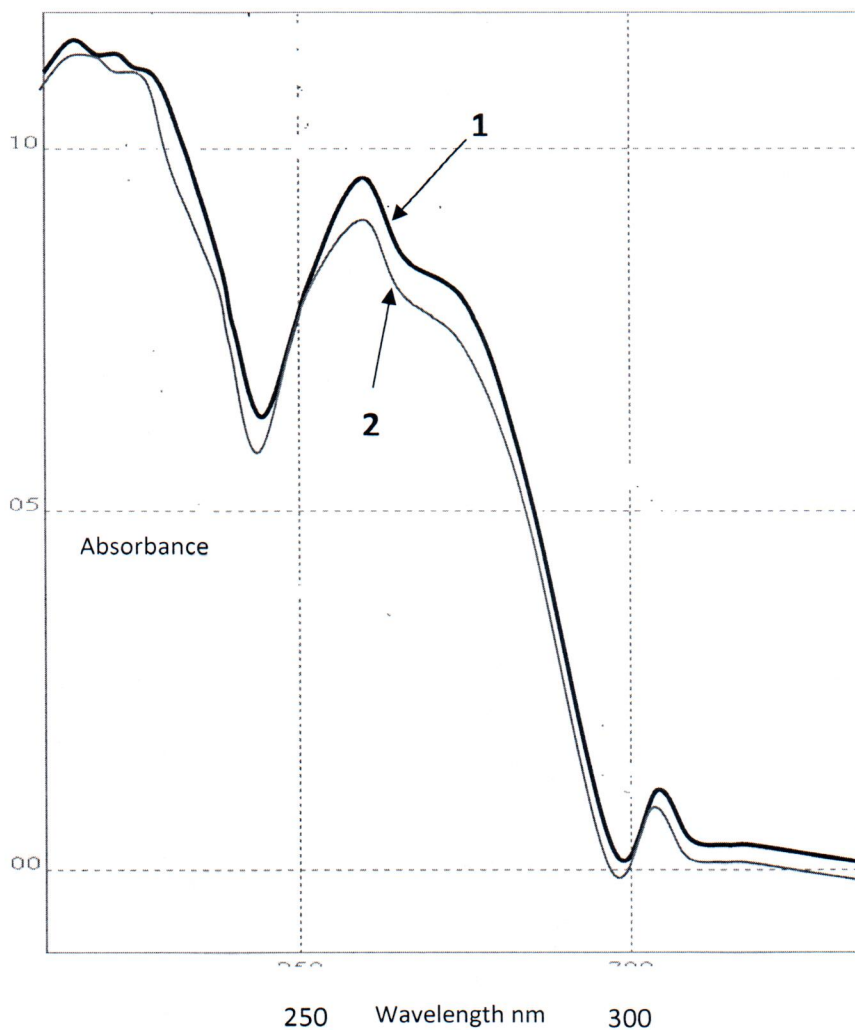


Рис.2. УФ-спектры растворов толперизона

1 – рабочий раствор до действия электрического тока; **2** – рабочий раствор после 10 мин. действия импульсных токов сложной формы, получаемых на аппаратном комплексе «Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio», модели FTE1/P-D (Италия);

Наряду с методом УФ-спектрофотометрии нами был использован сравнительный метод ВЭЖХ. При использовании системы растворителей разной полярности: хлороформ – этанол – вода (10:5:1), все четыре анализируемых вещества до и после действия электрического тока не элюировали (как до, так и после действия тока). Никаких пиков данных веществ в видимой области и при облучении УФ-лампой на выходе не обнаружено.

При использовании второй системы растворителей: ацетонитрил – ледяная уксусная кислота – вода (5:5:10), при скорости прохождения элюента 0.65 мл/мин, наблюдались ярко-выраженные хроматограммы с временами выхода 3,4 мин, 2,9 мин, 4,2 мин 3,75 для лорноксикама, лонгидазы, кетопрофена и толперизона соответственно. Так же, как и в первом случае, никаких значительных смещений времени выхода для этих же подвергшихся действию тока, не было выявлено. Длина волны для ультрафиолетового детектора $\lambda = 236$ нм

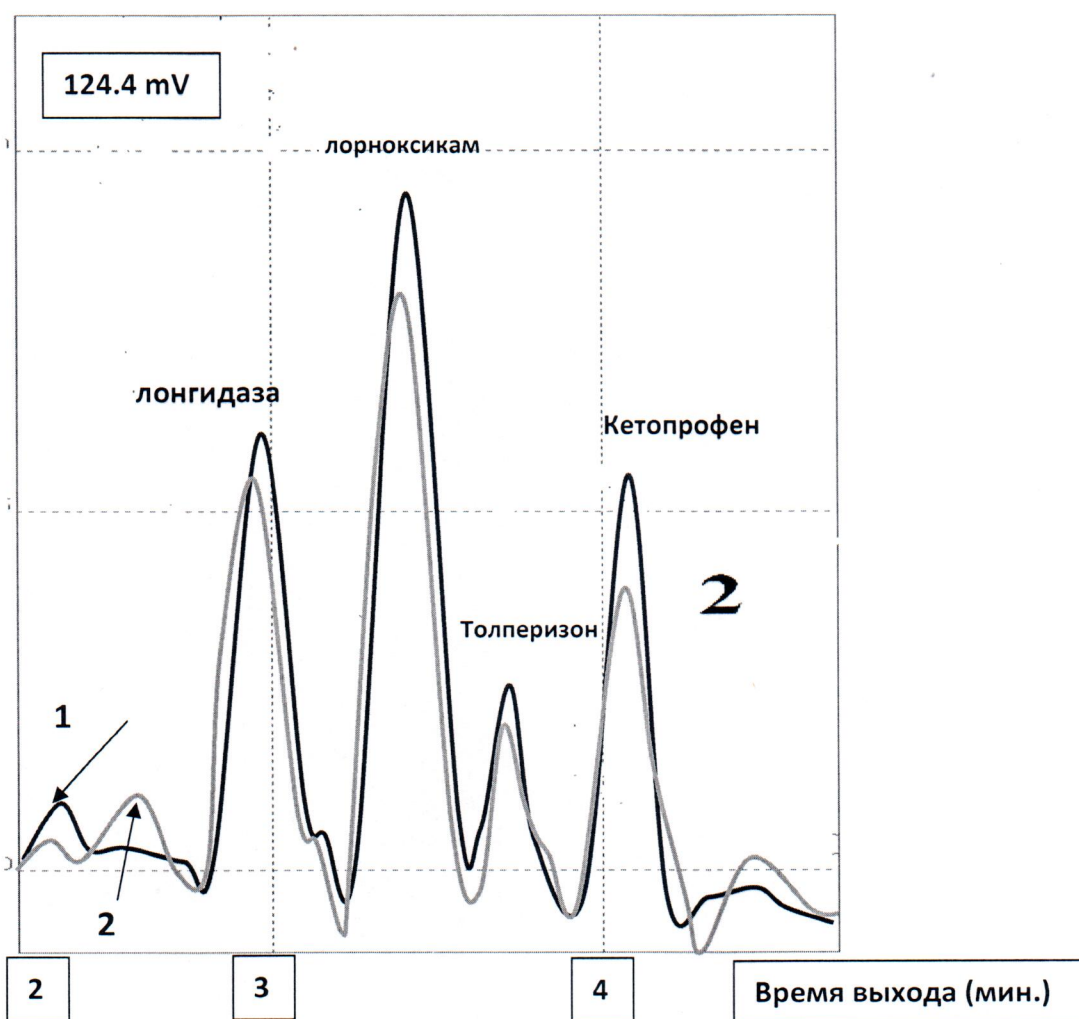


Рис.4. Интегральная хроматограмма исследуемых веществ

1 – рабочий раствор до действия электрического тока; 2 – рабочий раствор после 10 мин. действия импульсных токов сложной формы, получаемых на аппаратном комплексе «Farma T.E.B. Trans Epidermal Barrier Physio», модели FTE1/P-D (Италия);

Выводы

1. По результатам УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ-анализов: при растворении толперизона изменений не происходит

2. Действие импульсных токов сложной формы, получаемых на аппаратном комплексе «Farma T.E.V. Trans Epidermal Barrier Physio», модели FTE1/P-D (Италия) в заданном диапазоне, не влияет на физико-химические свойства растворов толперизона, вводимых в организм с использованием данного устройства.

Рекомендации

Для продолжения исследований на предмет влияния тока на химические структуры и свойства действующих веществ рекомендован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-детекцией. В случае необходимости определения структурных изменений строения молекул при гидролизе необходимо применять метод – ^1H -ЯМР-спектроскопию.

Заведующий лабораторией
фармакокинетики и контроля
качества лекарственных средств.
д.м.н., Заслуженный врач РФ



Г.Н. Шарапов

Ведущий специалист ЛФККЛС
в области хроматографии и спектроскопии

А.Л. Попов