

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА СПРЕЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ

Сушинская О. А., Голяк Н. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Было разработано 8 модельных составов спрея с диклофенаком натрия, проведены биофармацевтические исследования с целью изучения кинетики высвобождения диклофенака из разработанных составов. По результатам исследования определен оптимальный состав спрея.

Ключевые слова: спрей, диклофенак натрия, биофармацевтические исследования.

Введение. На сегодняшний день спреи являются популярной лекарственной формой для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний в отоларингологии и дерматологии [2]. Ассортимент в этой области очень широк и представлен различными группами: деконгестантами, антигистаминными средствами, кортикостероидами, местными антибиотиками, антисептиками и противогрибковыми средствами. Однако, как показал сравнительный анализ ассортимента спреев рынка Республики Беларусь с зарубежными фармацевтическими рынками, данный ассортимент можно значительно расширить по фармакотерапевтическому профилю. Во многих западных странах разработаны новые лекарственные средства в виде спреев, которые применяются не только для лечения простудных и воспалительных заболеваний, но и для лечения или облегчения симптомов достаточно серьезных патологий.

Обратить внимание хотелось бы на разработанные спреи с нестероидными противовоспалительными средствами (далее — НПВС). Сегодня НПВС являются одной из самых востребованных и популярных групп у многих пациентов, поэтому они широко представлены в различных лекарственных формах как для внутреннего, так и для наружного применения: таблетках, капсулах, порошках, мазях, гелях, кремах, суппозиториях, растворах для инъекций, каплях глазных [4]. Однако в результате исследования ассортимента спреев было выявлено, что в таких странах, как США, Англия и Германия, НПВС представлены в еще одной лекарственной форме — в виде спреев. В данной форме представлены индометацин, ибупрофен, флурбипрофен, кеторолак, этофенамат и диклофенак. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь не зарегистрировано ни одного наименования НПВС в виде спрея, даже импортного производства, поэтому для разработки спрея в качестве действующего вещества был выбран диклофенак натрия. Помимо выраженной противовоспалительной активности, он обладает еще и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление; хорошо всасывается через кожу, легко проникает в подкожные структуры и ткани суставов. При наружном применении диклофенак практически не всасывается в общий кровоток, что снижает риск возникновения побочных эффектов, характерных для НПВС. В связи с этим диклофенак широко используется в лекарственных средствах для наружного применения [3].

Цель работы — разработка оптимального состава спрея с диклофенаком натрия.

Материалы и методы. Субстанция диклофенака натрия производства Henan Dongtai Pharm Co (Китай) была предоставлена Борисовским заводом медицинских препаратов с соответствующим сертификатом качества производителя и протоколом входного контроля. В качестве вспомогательных веществ в работе были использованы: пропиленгликоль, изопропиловый спирт, спирт этиловый (медицинский) 96 %, диметилсульфоксид, глицерин, лецитин, макроглицерина гидроксистеарат (гидрированное полиоксильное касторовое масло, ПЭГ-40, Kolliphor®RH40), натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия эдетат, витамин Е (альфа-токоферола ацетат), метилпарабен, пропилпарабен, масло листьев мяты перечной, вода очищенная. Выбор состава первоначально осуществляли, оценивая органолептические и структурно-механические показатели. Для выбора оптимального состава спрея были проведены биофармацевтические исследования кинетики высвобождения. Высвобождение диклофенака натрия *in vitro* проводили методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану в специально подобранных условиях. Диализную мембрану использовали из синтетически модифицированной целлюлозы 0,03 мм. В диализную трубку вносили 10,0 г образца микроэмульсии, трубку помещали в емкость с диализной средой. Среда высвобождения — вода очищенная, температура диализной среды — $37 \pm 0,5$ °С. Диализ проводили в течение 4 ч. Частота отбора проб для анализа с восполнением среды высвобождения составила 30 мин, 1; 2; 3 и 4 ч. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 2 мл диализата и доводили объем раствора до метки диализной средой. Для полученных проб регистрировали оптическую плотность на спектрофотометре Varian Cary®50 при длине волны 275 нм в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм, концентрацию высвободившегося вещества определяли методом градуировочного графика стандартных растворов диклофенака натрия. Всего проводили 4 измерения, статистическую обработку данных производили с помощью пакета анализа MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Основным спреем с диклофенаком натрия на западном рынке является «Вольтарен Спрей 4 %», которой представляет собой именно микроэмульсию. В состав данного спрея в расчете на 1 дозу (0,2 г) входит: диклофенак натрия — 8 мг, пропиленгликоль — 30 мг, изопропиловый спирт — 20,5 мг, лецитин соевый — 19,996 мг, спирт медицинский 96 % — 6,664 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат — 0,24 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат — 1,32 мг, динатрия эдетат — 0,08 мг, масло листьев мяты перечной — 0,4 мг, аскорбил пальмитат — 0,04 мг, вода очищенная — 112,76 мг. Вольтарен Спрей 4 % был взят за основу для разработки составов спрея и является составом № 1. Составы полученных нами образцов представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Составы образцов спрея с диклофенаком натрия в расчете на 100,0 г микроэмульсии

Состав	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9
Диклофенак натрия	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Пропиленгликоль	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Изопропиловый спирт	10,25	10,25	–	–	–	–	–	10,25	–
Диметилсульфоксид	–	–	–	–	10,25	10,25	–	–	10,25
Спирт медицинский 96 %	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33
Глицерин	–	–	10,25	10,25	–	–	10,25	–	–
Лецитин соевый	10,0	–	10,0	–	10,0	–	–	–	–
Масло касторовое гидрогенизированное (ПЭГ-40)	–	10,0	–	10,0	–	10,0	10,0	10,0	10,0
Натрия гидрофосфата додекагидрат	0,66	–	–	–	–	–	–	–	–
Натрия дигидрофосфат дигидрат	0,12	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Динатрия эдетат	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Метилпарабен	–	–	–	–	–	–	0,05	0,05	0,05
Пропилпарабен	–	–	–	–	–	–	0,025	0,025	0,025
Аскорбил пальмитат	0,02	–	–	–	–	–	–	–	–
Витамин Е	–	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	–	–	–
Масло мятное	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Вода очищенная	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0

Дальнейший выбор составов был обусловлен степенью мутности и вязкости, полученных жидкостей, а также оценкой растворяющей способности выбранных вспомогательных веществ. Так, в составах №№ 6 и 9 с диметилсульфоксидом вместо глицерина или изопропилового спирта, растворение диклофенака натрия происходило быстрее, составы №№ 2, 6, 8 и 9 с диметилсульфоксидом и изопропиловым спиртом в качестве растворителей были прозрачными и менее вязкими, чем составы №№ 3, 4 и 7 с глицерином. Образцы с лецитином были мутными по сравнению с образцами с ПЭГ-40. В составе № 5 произошло полное расслоение эмульсии. Можно сделать вывод о несовместимости диметилсульфоксида с лецитином, т. к. при замене диметилсульфоксида на изопропиловый спирт или глицерин расслоения не происходит.

Таким образом, по визуальной, органолептической и технологической оценке для проведения дальнейшего биофармацевтического исследования нами были отобраны составы №№ 2, 6, 8 и 9, а также оригинальный состав № 1 в качестве сравнения.

Биофармацевтические исследования кинетики высвобождения проводились методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Для количественного определения диклофенака натрия в диализате при оценке степени высвобождения из разработанных составов был построен градуировочный график диклофенака натрия при 275 нм (рисунок 1).

По полученному графику можно видеть линейную зависимость оптической плотности от соответствующих концентраций стандартного раствора диклофенака натрия. Коэффициент корреляции R^2 составил 0,9997. Уравнение регрессии: $y = 145,79x + 0,0053$.

В результате диализа был установлен процент высвобождения диклофенака натрия из соответствующих составов (таблица 2).

Наглядно степень высвобождения диклофенака натрия можно увидеть на рисунке 2.

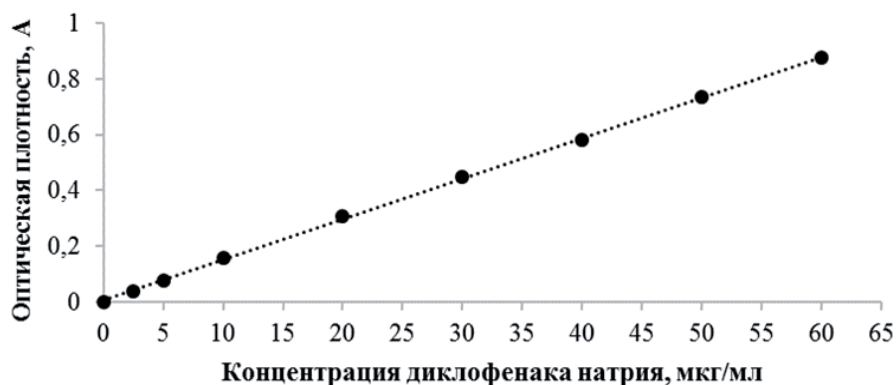


Рисунок 1. — Градуировочный график диклофенака натрия при 275 нм

Таблица 2. — Результаты определения степени высвобождения диклофенака из составов ($\bar{x} \pm SD$ %, \bar{x} — среднее значение, SD — стандартное отклонение, n = 4)

Состав	Время				
	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %
№ 1	3,30±0,61	6,55±0,47	16,67±0,75	29,88±1,13	39,67±0,57
№ 2	5,98±0,092	12,36±0,25	24,73±0,33	38,15±0,39	57,01±2,14
№ 6	19,82±0,54	29,28±1,08	49,75±1,45	60,44±3,57	72,21±1,07
№ 8	8,21±0,71	15,96±0,26	28,74±0,84	43,47±2,33	65,09±2,07
№ 9	13,54±0,57	20,59±0,47	31,03±0,15	49,34±2,90	68,50±1,06

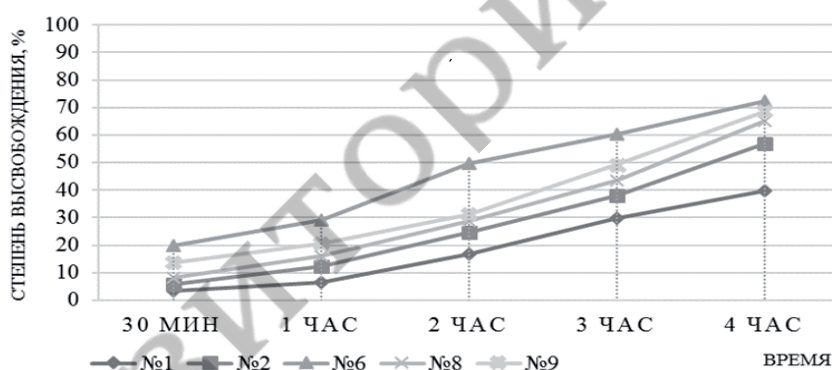


Рисунок 2. — Степень высвобождения диклофенака натрия из модельных составов

По результатам исследования было выявлено, что наибольшую степень высвобождения диклофенака имел состав № 6, что составило 72,21±1,07 %. Затем состав № 9 — 68,50±1,06 %, № 8 — 65,09±2,07 % и № 2 — 57,01±2,14 %. У оригинального состава (Вольтарен Спрей 4 %) степень высвобождения составила только 39,67±0,57 %.

Заключение. По результатам работы было выявлено, что наиболее высокую степень высвобождения в 72,21±1,07 % имел состав № 6 с диметилсульфоксидом и ПЭГ-40. Следовательно, при замене в составе изопропилового спирта на диметилсульфоксид и лецитина на ПЭГ-40 можно достичь увеличения высвобождения практически в 1,5 раза. Кроме того, входящий в состав № 6 диметилсульфоксид обладает высокой растворяющей способностью, а также рядом положительных фармакологических свойств: противовоспалительным, анальгетическим, бактериостатическим. Важным является и его пенетрирующий эффект, т. е. способность проводить через кожу и слизистые в более глубокие их слои лекарственные вещества.

Таким образом, был выбран оптимальный состав спрея в виде образца № 6, содержащий в расчете на 100,0 г микроэмульсии: диклофенак натрия — 4,0 мг, пропиленгликоль — 15,0 г, диметилсульфоксид — 10,25 г, ПЭГ-40 — 10,0 г, спирт 96 % — 3,33 г, натрия дигидрофосфат дигидрат — 0,45 г, династрия эдетат — 0,04 г, масло листьев мяты перечной — 0,2 г, витамин Е — 0,02 г, вода очищенная — до 100,0 г.

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. — Т. 1 : Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. — Молодечно : Тип. «Победа», 2012. — 1220 с.
2. Губин, М. М. Новая лекарственная форма — спрей. Отличия от аэрозолей, особенности технологии производства / М. М. Губин // Мед. бизнес. Фармац. технология и упаковка. — 2008. — № 11. — С. 76–78.
3. Данилов, А. Б. Когда предпочтительно применение топической формы диклофенака / А. Б. Данилов // Врач. — 2009. — № 9. — С. 49–53.
4. Смирнова, Е. С. Анализ составов лекарственных препаратов с диклофенаком натрия для местного применения / Е. С. Смирнова, Р. А. Шерстюк, Б. Л. Молдавер // Ремедиум. — 2011. — № 10. — С. 43–46.
5. Смирнова, Е. С. Разработка лекарственного препарата диклофенака натрия на эмульсионно-гелевой основе : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.01 / Е. С. Смирнова. — СПб., 2011. — 25 с.

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SPRAY FORMULATION FOR EXTERNAL USE WITH DICLOFENAC SODIUM

Sushinskaya O. A., Golyak N. S.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

8 model spray formulations with sodium diclofenac were developed, biopharmaceutical studies were conducted to research the kinetics of the release of diclofenac from the developed formulations. Based on the results of the study, the optimal formulation of the spray was determined.

Keywords: spray, diclofenac sodium, biopharmaceutical research.