

## **ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССА МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЯ НЕИОНОГЕННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАКА ИЗ МАЗЕЙ**

*О. Д. Губанов*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**На модельных мазях натрия диклофенака (1%) изучено влияние неионогенных поверхностно-активных веществ (ПАВ) (высших жирных спиртов) на скорость высвобождения лекарственного вещества из мазей. Установлено, что увеличение количества ПАВ в мази не приводит к прямому возрастанию скорости высвобождения натрия диклофенака. Найдены значения концентрации ПАВ, при которых наблюдается максимальная скорость высвобождения лекарственного вещества. Показано, что при концентрации ПАВ, превышающей вторую критическую концентрацию мицеллообразования, образуется жидкокристаллическая фаза, диффузия через которую является самой низкой.**

**Ключевые слова:** диклофенак натрия, поверхностно-активные вещества, гель, мазь.

В современной фармации научное направление, определяющее отношение между физико-химическими свойствами лекарственного вещества, его лекарственной формой и терапевтической активностью, является ведущей областью исследования.

В этой связи для мягких лекарственных средств наружного применения - мазей актуальными являются исследования по повышению степени высвобождения лекарственных веществ из основы.

Введение в состав мазей и гелей поверхностно-активных веществ (ПАВ), таких как высшие жирные спирты, приводит к изменению структуры мягких лекарственных средств [3,6,7,8], что в свою очередь вызывает изменение скорости высвобождения лекарственных веществ из таких лекарственных форм [9]. Поэтому, оптимизация количества ПАВ в мазях и гелях должна заключаться в достижении определенной скорости высвобождения лекарственного вещества при сохранении их структуры [1,2,5].

Целью нашего исследования является изучение влияния неионогенных ПАВ на скорость высвобождения натрия диклофенака из мазей.

### **Материалы и методы**

Зарубежными и российскими фармацевтическими фирмами выпускаются 1,0% гели и 1% мазь натрия диклофенака, которые широко востребованы при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Для исследования нами использованы модельные мази с содержанием в них натрия диклофенака 1%. Для приготовления мазей использовали субстанцию натрия диклофенака, соответствующую требованиям ФС 42-0260-07 «Натрия диклофенак» [4]; пропиленгликоль – категории чда; глицерин – ГОСТ 6824-96; полиэтиленоксид (ПЭО) 1500 – ТУ 2483-008-71150986-2006; цетиловый спирт – ТУ 6-09-3813-86; лауриловый спирт – ТУ 6-09-3374-78.

Методика эксперимента заключалась в следующем. Готовили модельные мази натрия диклофенака (1%) с различным содержанием ПАВ: с цетиловым спиртом, лауриловым спиртом и смесью цетилового и лаурилового спирта (в равных количествах) от 1% до 10%.

Поскольку натрия диклофенак плохо растворим в воде, для растворения лекарственного вещества и вспомогательных компонентов использовали пропиленгликоль.

Для этого, при нагревании на водяной бане до 40°C в пропиленгликоле растворяли цетиловый спирт (лауриловый спирт или их смесь) и натрия диклофенак. При этом получали гомогенный раствор, к которому прибавляли при постоянном перемешивании расплавленную основу, состоящую из полиэтиленоксида 1500, глицерина и воды очищенной. При интенсивном перемешивании и охлаждении до комнатной температуры получали мази белого цвета.

Контроль за скоростью высвобождения натрия диклофенака из мазей проводили по количеству лекарственного вещества, перешедшего в диализат. Для этого точные навески (около 1 г) модельных мазей подвергали диализу через полупроницаемую мембрану, в качестве которой использовали целлофан марки «Купрофан», толщиной 45 мкм, в универсальный буферный раствор с pH 5,5-5,6, как наиболее близкой к pH кожи, в термостате при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Для этого использовали диализные трубки с рабочей поверхностью  $8,04 \text{ см}^2$ . Пробы диализата для анализа отбирали через 4 часа.

Количественное содержание натрия диклофенака определяли спектрофотометрическим методом с помощью спектрофотометра СФ 2000 при длине волны  $283 \pm 2 \text{ нм}$ .

Предварительно была изучена возможность определения натрия диклофенака в присутствии диализата из мазевой основы и вспомогательных веществ. С этой целью спектрофотометрическому анализу был подвергнут диализат из мазей, содержащих лауриловый, цетиловый спирты и их смесь без натрия диклофенака.

На рисунке 1 приведены спектры поглощения 0,002% раствора натрия диклофенака в универсальном буферном растворе (pH 5,5-5,6) и диализатов модельных мазей без натрия диклофенака.

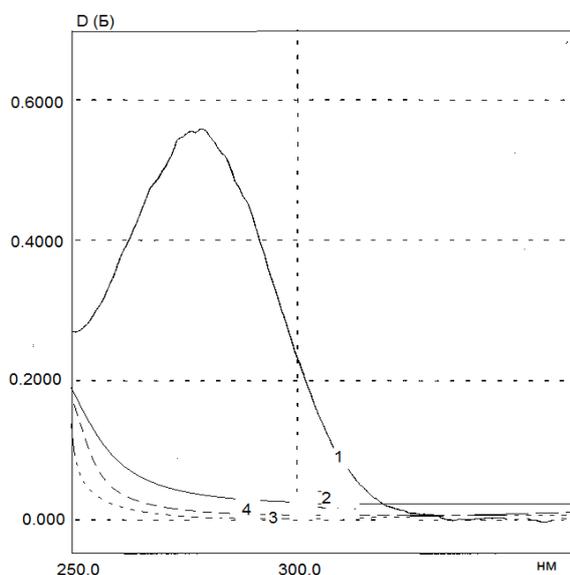


Рисунок 1 – УФ-спектры поглощения 0,002% раствора натрия диклофенака (1) и диализата плацебо модельных мазей с цетиловым спиртом (2), лауриловым спиртом (3), смесью цетилового и лаурилового спиртов (4).

Как видно из рисунка 1 в аналитической области натрия диклофенака ( $283 \pm 2 \text{ нм}$ ) не наблюдается поглощения диализатом мазевых основ и вспомогательных веществ. Следовательно, данная методика количественного определения натрия диклофенака в диализате специфична и позволяет определять действующее вещество в присутствии компонентов основы и вспомогательных веществ. А так как значение оптической плотности является функцией от концентрации,  $A=f(c)$ , то изучение закономерности высвобождения лекарственного вещества из мазей можно проводить по изменению значений оптической плотности.

Диализу, согласно выше описанной методике, были подвергнуты 10 модельных мазей с цетиловым спиртом в количестве от 1 до 10%; 10 модельных мазей с лауриловым спиртом с содержанием последнего от 1 до 10%; модельные мази с цетиловым и лауриловым спиртами (поровну) с содержанием их в сумме от 1 до 10%. Диализ каждого объекта был проведен в пяти повторностях и анализ результатов проводили по средним значениям опытов.

На рисунке 2 приведены кривые, описывающие зависимость значения оптической плотности диализатов от содержания в модельных мазях ПАВ.

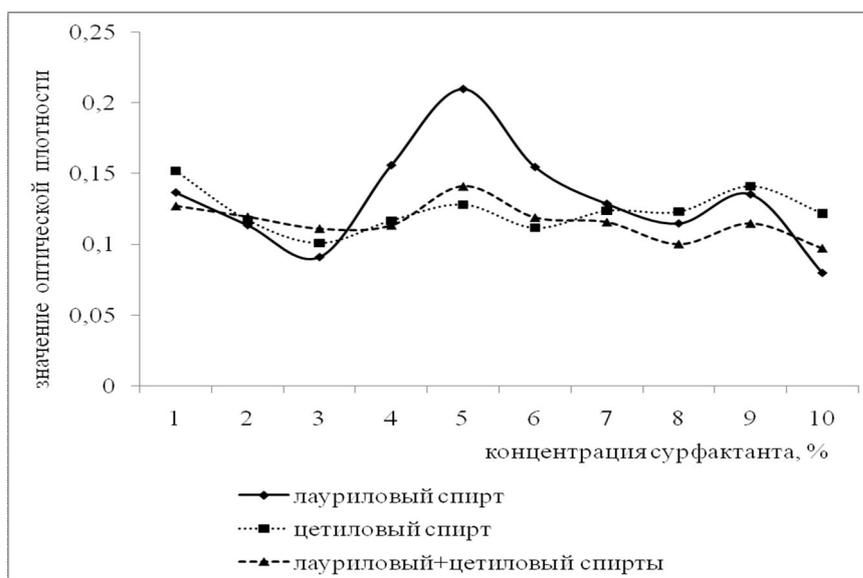


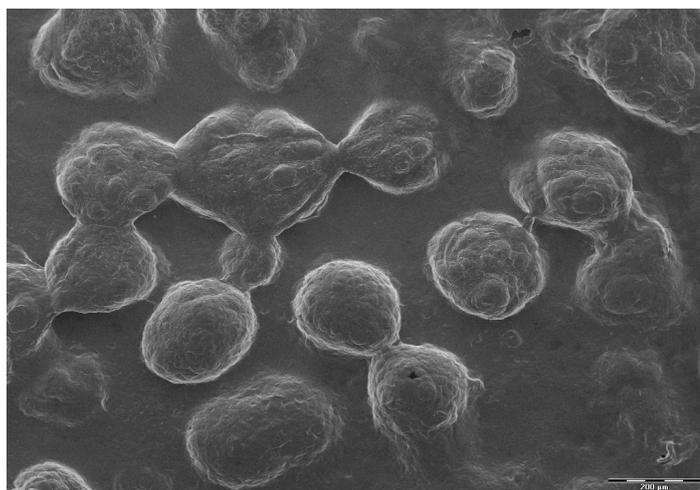
Рисунок 2 – Зависимость значений оптической плотности растворов диализатов от концентрации ПАВ в мази.

Полученные нами данные показывают, что между концентрацией ПАВ и скоростью высвобождения натрия диклофенака наблюдается сложная зависимость. Эта зависимость наблюдается как для лаурилового, так и для цетилового спирта, а также для их смеси. Такая зависимость может быть рассмотрена с точки зрения различных стадий превращения ПАВ в приведенных системах.

#### Результаты и их обсуждение

Неионогенные ПАВ в зависимости от их концентрации могут находиться в системе в виде неассоциированных молекул, ассоциатов, сферических мицелл и в виде жидкокристаллической фазы [8].

На графиках после концентрации ПАВ 1% начинается снижение скорости высвобождения натрия диклофенака и наблюдается минимум при концентрации спиртов ~3,0%. Вероятнее всего эта концентрация соответствует первой критической концентрации мицеллообразования (ККМ) – образованию первых ассоциатов и сферических мицелл, которая в данных условиях составила для лаурилового и цетилового спирта 0,16–0,12 моль/л соответственно. Дальнейшее увеличение концентрации спиртов приводит к постепенному увеличению скорости высвобождения натрия диклофенака. При достижении концентрации ПАВ 5% (0,27–0,21 моль/л) наблюдается максимум высвобождения лекарственного вещества. При этом значении концентрации сферические мицеллы увеличиваются в размерах и превращаются в асимметрические мицеллы. А затем опять наблюдается снижение скорости высвобождения натрия диклофенака, и при концентрации спиртов ~8% наблюдается второй минимум, который скорее всего соответствует второй ККМ (0,42 моль/л для лаурилового спирта и 0,33 моль/л для цетилового спирта) [1,3]. После этого количество натрия диклофенака в диализате опять возрастает и имеет максимум при концентрации спиртов 9%. На рисунке 1 представлена фотография 1% мази натрия диклофенака с лауриловым спиртом в концентрации 9% со сканирующего электронного микроскопа, выполненная в Южном научном центре (г.Ростов-на-Дону), на которой можно наблюдать процесс перестройки мицелл с последующим образованием жидкокристаллической фазы.



*Рисунок 3 – Сканирующая электронная фотография 1% мази натрия диклофенака с лауриловым спиртом в концентрации 9%*

На последней стадии при достижении максимума концентрации спирта начинается разрушение асимметрических мицелл с формированием цилиндрических и сфероцилиндрических систем, т.е. образованием жидкокристаллической фазы [2]. Скорость диффузии через такую фазу самая низкая [2], поэтому на графике наблюдается снижение скорости высвобождения натрия диклофенака.

При добавлении смеси спиртов все переходы становятся более плавными. Это можно объяснить тем, что в смеси цетиловый и лауриловый спирты дополняют друг друга и могут влиять на все превращения мицелл. При этом синергизма их действия не наблюдается.

В результате исследований можно констатировать, что на скорость высвобождения натрия диклофенака из мазей оказывает влияние не только концентрация ПАВ, но и стадии их мицеллообразования. Исходя из этого можно вести подбор концентрации ПАВ с целью регулирования скорости высвобождения действующего вещества.

#### **Выводы**

1. Изучена скорость высвобождения натрия диклофенака из мазей, содержащих различные количества цетилового, лаурилового спиртов и их смеси, и показано, что на скорость высвобождения оказывают влияние процессы мицеллообразования ПАВ.
2. Показано, что максимальная скорость высвобождения натрия диклофенака в присутствии цетилового и лаурилового спиртов достигается при их концентрации 5% и 9%.
3. Влияние смеси лаурилового и цетилового спиртов не изменяет характера зависимости скорости высвобождения, но делает ее более плавной.
4. При переходе ПАВ в жидкокристаллическую фазу наблюдается снижение скорости высвобождения натрия диклофенака.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Волков В.А. Коллоидная химия / В.А. Волков.- М.: МГТУ им. А.Н.Косыгина, 2001.- 640с.
2. Жидкие кристаллы: дискотические мезогены / Н.В. Усольцева [и др.]; под ред. Н.В.Усольцевой. - Иваново: Иван.гос.ун-т, 2004. - 576с.
3. Когановский А.М. Физико-химические основы извлечения поверхностно-активных веществ из водных растворов и сточных вод / А.М. Когановский, Н.А. Клименко.- Киев: Наукова думка, 1978.- 176с.
4. Натрия диклофенак, ФС 42-0260-07 / Государственная Фармакопея Российской Федерации, XII изд.- М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008.- С. 595-597.
5. Соболева О.А. Смешанные мицеллы и адсорбционные слои неионогенного поверхностно-активного вещества с катионным (мономерным и димерным) / О.А.Соболева, М.В.Кривобокова // Вестн. Моск. Ун-та. Сер.2. Химия.- 2004.- Т.45. - № 5. - С.344-349.

6. Holland H.M. Mixed Surfactant Systems / Holland H.M., Rubigh D.N. // ACS Symp.50. Washington. Amer.Chem.Soc. – 1992. - P.491.
7. Müller-Goymann C.C. Halbfeste emulsionsähnliche Zustände, Seifen, Öle, Fette, Wachse / C.C. Müller-Goymann // Int. J. Pharm. – 110.- 1984. - P. 395–400.
8. Mueller-Goymann C.C. Interaction of lidocaine and lidocaine hydrochloride with the liquid crystal structure of topical preparations / C.C. Mueller-Goymann, S.G. Frank // Int. J. Pharm. – 29. – 1986. - P.47–159.
9. Westesen K. Novel colloidal drug delivery systems / K. Westesen, H. Bunjes, G. Hammer // PDA J. Pharm. Sci. Technol.- 55.- 2001. - P.240–247.

**THE INFLUENCE OF MICELLE FORMING PROCESS IN NONIONIC SURFACE ACTIVE SUBSTANCES  
ON DICLOFENAK-SODIUM RELEASE RATE FROM OINTMENTS**

O.D.Gubanov

**The influence of the nonionic surface active substances (long-chain fatty alcohols) on the medicinal substances release rate has been studied on the pattern diclofenak-sodium ointments (1%). The increase of the surfactant quantity in the ointment has not been found to lead a direct increase of the diclofenak-sodium release rate. Two surfactant concentrations have been determined provoking the maximum diclofenak-sodium release rate they from the ointment. Liquid crystalline phase has been shown to form when surfactant concentration exceeded the second critical micelleformation concentration, diffusion through the phase being the lowest one.**

**Key words:** *diclofenac sodium, surface-active substances, gel, ointment*

Губанов Олег Дмитриевич, очный аспирант кафедры фармацевтической химии ГОУ ВПО  
Пятигорской ГФА. Научный руководитель – профессор Вергейчик Евгений Николаевич; E-  
mail: [patentpgfa@yandex.ru](mailto:patentpgfa@yandex.ru)

Ключевые слова к статье Сиплиной:

**Keywords:** *dipiradamol, immunosuppression, red cells, platelets, pyelonephritis, experiment.*

Ключевые слова к статье Губанова:

**Key words:** *diclofenac sodium, surface-active substances, gel, ointment*

Ключевые слова к статье Куповой :

**Keywords:** *medical vocabulary, translation, tracing.*

Ключевые слова и сведения об авторах статьи Маркова:

**Keywords:** *national project, prevention, healthy lifestyles.*

Марков В.В. – врач-ординатор МУЗ «Городская больница №3 г. Пензы», [konovalov\\_oe@mail.ru](mailto:konovalov_oe@mail.ru)  
Шомиров С. С. врач-уролог №183 Городская поликлиника г. Москвы.