

Ё. С. Кариева, Ф. Х. Максудова

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОЙ ГЕЛЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ

Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан, 100015, Ташкент, ул. Айбека, 45;  
e-mail: yosk@mail.ru

Проведены исследования по научно-обоснованному подбору вида основы-носителя для гелевой лекарственной формы комбинированного состава, содержащей производные фенилуксусной кислоты. При этом был использован однофакторный дисперсионный анализ с повторными наблюдениями. Для достижения поставленной цели были приготовлены гели на 9 основах, определены их качественные характеристики. По полученным результатам одна из композиций ввиду отсутствия термостабильности была исключена из дальнейших испытаний. Высвобождение активных субстанций (бензкетозон и диклофенак натрия) из разработанных гелей определяли методом равновесного диализа по Л. Крувчинскому. Результаты исследований свидетельствуют о том, что вид основы-носителя оказывает значительное влияние на высвобождение действующих веществ из разработанных гелей. Проведенный дисперсионный анализ показал, что оптимальное высвобождение действующих веществ обеспечил носитель на основе карбомера 934Р.

**Ключевые слова:** бензкетозон; диклофенак натрия; гель; основы-носители; математическое планирование эксперимента; исследования *in vitro*.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу широко применяемых лекарственных препаратов, имеющих различное химическое строение, но обладающих общими фармакотерапевтическими свойствами. Препараты данной группы проявляют одновременно противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие и применяются при многих заболеваниях с подобными симптомами (ревматизм, ревматоидный артрит, остеоартрит и др.).

По данным ВОЗ благодаря широкому спектру показаний НПВС стали одной из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов и по степени применения занимают 2 место после антибиотиков. Данное обстоятельство связано ещё и с тем, что многие из них входят в список лекарственных средств безрецептурного отпуска, что обеспечивает их доступность для населения [1 – 3].

В последние годы всё большую популярность приобретают лекарственные препараты комбинированного состава, при этом возможны комбинации различных НПВС (ибупрофен и парацетамол, мефенамовая кислота и парацетамол, диклофенак натрия и парацетамол), а также отдельных представителей данной группы со спазмолитиками (ибупрофен и питофенона гидрохлорид), с аналогами простагландина P<sub>g</sub>E<sub>1</sub> (диклофенак и мизопростол), с глюкокортикоидами (фенилбутазон и дексаметазон) и др. Использование нескольких активных субстанций в одной лекарственной форме имеет целый ряд преимуществ, таких как достижение желаемого фармакотерапевтического действия при меньших дозах действующих веществ и, соответственно, уменьшение частоты побочных действий препарата [4, 5].

Целью настоящих исследований явился научно-обоснованный подход к выбору гелевой основы для создания лекарственного средства противовоспалительного действия, содержащего 2 активные субстанции — бензкетозон и диклофенак натрия – с применением методов математического планирования в экспериментах *in vitro*.

Бензкетозон (БЗ), 2-тиосемикарбазонофенилуксусная кислота (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), молек. масса 223,25, — НПВС, разработанное в Узбекском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. А. Султанова (УзКФИТИ) и разрешенное к медицинскому применению (регистрационное удостоверение № 07/403/1 от 12.09.2007 г.). При малой токсичности лекарственное вещество обладает большой шириной терапевтического действия и превосходит по своим свойствам такие нестероидные препараты как бутадигон [6, 7].

Диклофенак натрия (ДКН), натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-фенилуксусной кислоты (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), молек. масса 318, также относится к нестероидным противовоспалительным препаратам группы производных фенилуксусной кислоты. Оказывает выраженное противовоспалительное и жаропонижающее действие, уменьшает отёк тканей при воспалении. На сегодняшний день является “золотым стандартом” среди неселективных противовоспалительных препаратов [1, 2].

### Экспериментальная часть

При разработке состава основы для комбинированного геля были использованы различные вспомогательные вещества, широко применяемые в производстве мягких лекарственных форм, приведенные в спе-

циализированной литературе. При этом особое внимание при подборе основы уделялось отсутствию аллергенного и сенсibilизирующего свойства [8 – 10].

**Гелевые композиции** готовили по общепринятым технологическим правилам. Так, при использовании в качестве гелеобразователя карбомера 934Р (составы 1, 4, 7 и 8) его оставляли набухать в воде, ДКН, БЗ и ментол растворяли в пропиленгликоле или глицерине при слабом нагревании на водяной бане.

В составах 3, 5, 6 и 9 гелеобразующим компонентом являлись производные целлюлозы, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза и метилцеллюлоза. Для получения геля на основе метилцеллюлозы, её заливали половинным количеством воды очищенной, нагретой до температуры 80 – 90 °С, после охлаждения добавляли оставшуюся воду комнатной температуры и оставляли в холодильнике на 10 – 12 ч. При использовании натрий-карбоксиметилцеллюлозы набухание проводили в воде очищенной, нагретой до 30 – 40 °С. В данных прописях для предотвращения засыхания приготовленного геля был использован глицерин, в котором и растворяли активные субстанции.

В составе 2 гелеобразующим компонентом явился полиэтиленоксид 400, который добавляли к раствору ДКН, БЗ и ментола в этаноле. В данном составе также

использовали масло нероли, что обусловлено его хорошими антисептическими свойствами, а также бактерицидным действием. Помимо этого, оно оптимизирует кровообращение в месте применения, обладает спазмолитическим свойством [11, 12].

Консерванты (метил- и пропилпарабены, этиловый спирт), а также вспомогательные вещества, необходимые для регулирования рН геля, добавляли в готовую массу и перемешивали до достижения однородности.

Составы приготовленных гелей ДКН и БЗ приведены в табл. 1.

У приготовленных гелей по 9 составам изучены показатели качества, при этом особое внимание уделялось таким характеристикам, как коллоидная стабильность при центрифугировании и термостабильность, то есть устойчивость к перепадам температуры [13]. В результате проведенных исследований по определению термостабильности гелевая композиция, приготовленная по составу 8, не выдержала испытаний: наблюдалось разжижение массы и выпадение незначительного белого осадка. Таким образом, данный состав исключен из дальнейших исследований.

**Анализ гелей.** Для количественного определения активных субстанций апробированы спектрофотометрические методики. Так, для количественной оценки ДКН 1,25 г анализируемого геля (точная навеска) по-

Таблица 1

Состав гелевых композиций с диклофенаком натрия и бензкетозоном

Ингредиенты	Основа-носитель								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Диклофенак натрия (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 1002, 2009)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Бензкетозон (ФС 42 Уз-0850-2010)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ментол (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0619, 2009)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Карбомер 934Р (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 1299, 2009)	1,0			0,75			1,2	0,8	
Натрий КМЦ (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0472, 2009)			2,0						
Метилцеллюлоза (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0345, 2009)					5,0	7,5			5,0
Полиэтиленоксид 400 (Ph. Eur. monograph 1444, 2009)		35,0							10,0
Пропиленгликоль (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0430, 2009)	30,0	5,0			8,0	5,0	8,0		2,5
Глицерин (ФСП 42 Уз-2247731-2245-2013)			10,0	5,0	7,0	10,0	8,0	5,0	2,5
Натрий бензоат (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0123, 2009)		2,5							
Динатрий эдетат (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0232, 2009)	0,01								
Метилпарабен (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0409, 2009)			0,2						
Пропилпарабен (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0431, 2009)	0,05								
Спирт этиловый (ФС 42 Уз-0243-2015)		25,0					7,0		
Масло нероли (USP monograph 22/NF 17)		0,5							
Раствор натрия гидроксида 10 % (British Ph. 2009, Ph. Eur. monograph 0677, 2009)	0,15			0,5				0,5	
Вода очищенная (ФС 42 Уз-0511-2012) до	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

мешали в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл воды, свободной от диоксида углерода, перемешивали на магнитной мешалке до образования однородной смеси, количественно переносили с помощью 20 мл воды, свободной от диоксида углерода в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 3 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, доводили объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и центрифугировали со скоростью вращения 8000 об/мин в течение 10 мин. Полученный раствор в объеме 2 мл помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объём раствора водой, свободной от диоксида углерода, до метки и перемешивали. Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду, свободную от диоксида углерода.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) ДКН.

Содержание ДКН в 1 г анализируемого геля в граммах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot P}{D_0 \cdot m_1 \cdot 2 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot P}{D_0 \cdot m_1 \cdot 4 \cdot 100},$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $D_0$  – оптическая плотность раствора сравнения;  $m_1$  – масса навески геля, г;  $m_0$  – масса СО ДКН, г;  $P$  – содержание основного вещества в СО ДКН, %.

**Приготовление стандартного раствора.** Около 0,05 г (точная навеска) СО ДКН помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, в которую предваритель-

но вносили 3 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, растворяли в 60 мл воды, свободной от углерода диоксида, доводили объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивали. Полученный раствор в объеме 1 мл помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объём раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

При определении количественного содержания БЗ в исследуемых гелях также применен спектрофотометрический метод. Методика проведения испытаний заключалась в следующем: 2,5 г анализируемого геля (точная навеска) переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл воды очищенной, нагревали на водяной бане до полного растворения, охлаждали, доводили до метки и перемешивали (раствор А). Раствор А в объеме 1 мл переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объём раствора водой до метки, тщательно перемешивали (раствор Б). Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора Б на спектрофотометре при длине волны 305 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО БЗ. Содержание БЗ в 1 г анализируемого геля в граммах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 1 \cdot P}{D_0 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot P}{D_0 \cdot m_1 \cdot 100},$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $D_0$  – оптическая плотность раствора стандартного об-

Таблица 2

**Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившихся активных субстанций (бензкетозона и диклофенак натрия) из гелей**

Вид основы-носителя в соответствии с табл. 1, (фактор А)*	Номера испытаний			Сумма	Среднее
	I	II	III		
<b>БЗ</b>					
1	19,7	17,91	19,21	56,82	18,94
2	37,19	36,23	32,45	105,87	35,29
3	30,18	33,89	33,97	98,04	32,68
4	44,34	41,72	40,36	126,42	42,14
5	46,61	49,15	48,27	144,03	48,01
6	41,03	38,84	39,53	119,4	39,8
7	39,16	43,8	40,73	123,69	41,23
9	31,46	29,39	27,56	88,41	29,47
Сумма				862,68	
<b>ДКН</b>					
1	25,48	23,34	25,11	73,93	24,64
2	43,51	42,88	43,72	130,11	43,37
3	32,64	34,08	32,80	99,52	33,17
4	51,18	53,02	51,92	156,12	52,04
5	44,28	46,12	44,97	135,37	45,12
6	39,16	41,22	39,62	120,00	40,00
7	56,32	55,14	56,49	167,95	55,98
9	35,16	34,83	34,74	104,73	34,91
Сумма				987,73	

\* Состав под номером 8 исключен на начальной стадии исследования

разца БЗ;  $m_1$  — масса навески геля, г;  $m_0$  — масса СО БЗ, г;  $P$  — содержание основного вещества в СО БЗ, %.

Следующий этап исследований по научно-обоснованному выбору основы-носителя при подборе состава комбинированного геля заключался в изучении высвобождения БЗ и ДКН из гелевых композиций. При этом использовали метод равновесного диализа по Л. Крувчинскому [14]. В качестве полупроницаемой мембраны использовали целлофан (марка МС АТ-100) толщиной 50 мкм. Диализной средой служила вода очищенная (БЗ) и смесь воды очищенной, свободной от диоксида углерода, и 0,1 М раствора гидроксида натрия (в соотношении 47:3) (ДКН). Исследования проводили в условиях термостатирования ( $37 \pm 1$  °С — температуры, необходимой для протекания диффузии лекарственных веществ через мембрану. Концентрацию активных субстанций, перешедших в диализную среду, устанавливали спектрофотометрически: для БЗ при длине волны 305 нм, для ДКН — при длине волны 276 нм.

На основании полученных результатов проводили подбор оптимальной гелевой основы с использованием метода однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [15].

### Результаты и их обсуждение

Матрица планирования эксперимента, а также результаты изучения высвобождения активных субстанций БЗ и ДКН из гелей приведены в табл. 2. При этом номера основ-носителей, принятых за фактор А, соответствовали номерам основ-носителей, приведенным в табл. 1.

Оценка полученных результатов при изучении высвобождения БЗ позволила выявить, что 4 эффекта ( $\alpha'_4 = 6,19$ ,  $\alpha'_5 = 12,06$ ,  $\alpha'_6 = 3,85$ ,  $\alpha'_7 = 5,28$ ) имели положительный знак и 4 эффекта ( $\alpha'_1 = -17,01$ ,  $\alpha'_2 = -0,66$ ,  $\alpha'_3 = -3,27$ ,  $\alpha'_8 = -6,48$ ) — отрицательный. Поскольку значение отклика (высвобождение БЗ, в %) необходимо увеличить, можно утверждать, что эффективным действием обладают 4 вида основы-носителя: 4, 5, 6 и 7.

Аналогичные расчеты, связанные с высвобождением ДКН, показали, что положительный знак имеют следующие 4 эффекта:  $\alpha'_2 = 2,21$ ,  $\alpha'_4 = 10,88$ ,  $\alpha'_5 = 3,96$ ,  $\alpha'_7 = 14,82$ . Остальные 4 эффекта имели отрица-

тельный знак ( $\alpha'_1 = -16,52$ ,  $\alpha'_3 = -7,99$ ,  $\alpha'_6 = -1,16$ ,  $\alpha'_8 = -6,25$ ). В данном случае обладателями эффективного действия явились 4 вида основ-носителей: 2, 4, 5, 7. Для проверки однородности дисперсий использовали критерий Кохрена. Табличное значение критерия Кохрена для  $f_1 = 2$ ,  $f_2 = 8$  при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ , составило 0,5157 для обеих активных субстанций: БЗ и ДКН, что значительно больше экспериментального значения. Данное соотношение подтверждает равнозначность опытов.

Данные дисперсионного анализа полученных результатов представлены в табл. 3.

Полученные данные ( $F_{\text{экс}} > F_{\text{табл}}$  ( $69,07 > 2,66$  — для БЗ,  $449,59 > 2,66$  — для ДКН) являются подтверждением непосредственного влияния вида основы-носителя на высвобождаемость активных субстанций из гелей.

С использованием множественного рангового критерия Дункана [15] проведены исследования по изучению различия средних значений данных высвобождения БЗ и ДКН из гелей. Выявлено, что по влиянию гелевых основ-носителей на полноту высвобождения БЗ их можно расположить в следующий ряд:  $5 > 7$  ( $4, 6$ )  $> 9$  ( $3, 2$ )  $> 1$ . В то же время по концентрации высвободившегося ДКН апробированные гелевые композиции можно представить в следующем виде:  $7 > 4 > 5 > 2 > 6 > 9 > 3 > 1$ .

В результате проведенных исследований гелевая композиция 7 оказалась наиболее оптимальной и отобрана для дальнейших исследований.

Таким образом, установлено, что вид использованной основы-носителя оказывает существенное влияние на высвобождение активных субстанций из геля нестероидного противовоспалительного действия комбинированного состава, что согласуется с известной биофармацевтической концепцией технологии лекарственных форм.

Проведенный дисперсионный анализ полученных результатов исследований позволил установить, что оптимальную высвобождаемость БЗ и ДКН из геля обеспечивает носитель на основе карбомера 934Р.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Л. Насонов, *Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине)*, Москва, 342 (2000).

Таблица 3

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения диклофенака натрия из гелей

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	$F_{\text{экс}}$	$F_{\text{табл}}$
<b>БЗ</b>					
Вид основы-носителя	7	1706,76	243,82	69,07	2,66
Ошибки	16	56,42	3,53		
Общая сумма	23	1763,18			
<b>ДКН</b>					
Вид основы-носителя	7	2207,07	315,3	449,59	2,66
Ошибки	16	11,22	0,7013		
Общая сумма	23	2218,29			

2. Е. Л. Насонов, *Рус. мед. ж.*, № 4, 206 – 212 (2002).
3. Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская, *Фарматека*, № 2, 10 – 15 (2008).
4. А. Е. Каратеев, *Рус. мед. ж.*, № 13 (2013).
5. А. Н. Николаев, *Рус. мед. ж.*, № 15 (2001).
6. Патент Республики Узбекистан 250 (1994), Противовоспалительное средство.
7. Л. И. Леонтьева, У. М. Азизов, У. А. Хаджиева и др., *Хим-фарм журн.*, 27(3), 26 – 28 (1993); *Pharm. Chem. J.*, 27(3), 195 – 197 (1993).
8. О. А. Семкина, М. А. Джавахян, Т. А. Левчук и др., *Хим-фарм. журн.*, 39(9), 45 – 48 (2005); *Pharm. Chem. J.*, 39(9), 497 – 499 (2005).
9. И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов и др., *Фармацевтические и биологические аспекты мазей*, Харьков (2003), с. 288.
10. З. А. Назарова, *Фарм. ж.*, № 4, 78 – 81 (2007).
11. О. А. Ирисова, *Ароматерапия. Практическое руководство*, Москва (2002), с. 128.
12. С. Миргородская, *Аромалогия: quantum satis*, Москва (2003), с. 272.
13. А. И. Тенцова, В. М. Грецкий, *Современные аспекты исследования и производства мазей*, Москва (1980), сс. 156 – 161.
14. L. S. Krowczynski, *Farm. Pol.*, 40(1), 21 – 26 (1984).
15. Т. А. Грошовый, Е. В. Маркова, В. А. Головкин, *Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии (планы дисперсионного анализа)*, Киев (1992), с. 187.

Поступила 13.03.15

## USE OF MATHEMATICAL PLANNING METHODS FOR SELECTING OPTIMUM COMBINED GEL COMPOSITIONS

E. S. Karieva\* and F. Kh. Maksudova

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, 100015 Uzbekistan

\* e-mail: yosk@mail.ru

Scientifically justified selection of base-carrier type for medicinal form of combined gel composition containing derivatives of phenylacetic acid is proposed. In this study, we used one-factor dispersion analysis with repeated observations. For this purpose, we prepared gels on nine bases and determined their qualitative characteristics. According to the obtained results, one composition was from further experiments in view of the absence colloidal and thermal stability. The release of active substances (benzketozone and diclofenac sodium) from the proposed gels was determined by the method of equilibrium dialysis according to L. Kravchinsky. These experiments confirmed that the base carrier type significantly influences the release of active substances from gel compositions. The results of dispersion analysis showed that the optimum release of active substances was ensured by a carrier based of 934P. carbomer.

**Keywords:** benzketozone; diclofenac sodium; gel; base carriers; mathematical planning of experiment; experiments *in vitro*.