

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2012  
УДК 615.454.1: 615.262.1 + 615.1 (075)

## Математичне моделювання постановки експерименту з розробки складу, технології приготування мазі з німесулідом

В.В.Довжук

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця  
Київ, Україна

У статті висвітлено математичне планування експерименту з розробки оптимального складу м'якої лікарської форми — мазі з німесулідом — методом трьохфакторного дисперсійного аналізу. Автором досліджено реологічні та біофармацевтичні показники лікарських композицій, на підґрунті яких здійснено добір оптимального складу.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, німесулід, м'які лікарські форми, математичне планування експерименту, фармацевтична розробка, технологія ліків, промислова фармація.

### ВСТУП

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) протягом 2-ї половини ХХ століття і до теперішнього часу є однією з найбільш часто призначаємих груп лікарських засобів. НПЗП володіють унікальним поєднанням протизапального, знеболюючого і жарознижуючого ефектів, а також попереджають агрегацію тромбоцитів. У всьому світі НПЗП застосовуються дуже широко: для лікування ревматичних і дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату, неврологічної патології запального генезу, для знеболювання больового синдрому, зокрема в травматології, онкології та в післяопераційному періоді у хірургічних хворих, лихоманки різної етіології та ін. Актуальність терапевтичного застосування НПЗП обумовлює наявність у даній фармакологічній групі більше 70 лікарських засобів різної хімічної структури, можливість створення терапевтичних модифікацій та фармацевтичної розробки лікарських форм як загальної, так і місцевої дії.

Межа ХХ та ХХІ століть ознаменувалася суттєвими подіями у фармакології та клінічній ревматології — впровадженням у медичну практику нової за фармакодинамічними властивостями групи НПЗП — селективних та неселективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ). Завдяки виявленню понад 30 років тому J.Vane та його послідовниками багатьох властивостей ЦОГ та їх ізоферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2, вже в 90-ті роки у фармакотерапію ревматичних та інших хвороб кістково-суглобового апарату, сполучної тканини, інших захворювань ввійшли такі відомі нині лікарські засоби (ЛЗ), як мелоксикам, німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та ін. До теперішнього часу ведуться активні пошуки оптимального фармакотерапевтичного «коридору» для кожного із зазначених вище ЛЗ, але в цілому можна стверджувати, що з'явилися нові оптимістичні надії щодо підвищення ефективного та безпечного застосування НПЗП в клінічній практиці [2].

Одним з відомих представників зазначеної вище фармакологічної групи ЛЗ є німесулід (4-нітро-2-феноксиметан-сульфонанілід). Протягом ряду років в Україні накопичувався досвід застосування цього інгібітора ЦОГ-2. У теперішній час в клінічній практиці використовується декілька десятків (30) різних за виробниками та фармацевтичними формами препаратів німесулідів [7].

У клінічній практиці німесулід з'явився ще до того, як були відкриті дві ізоформи ЦОГ і встановлена їх роль в розвитку фізіологічних та патологічних процесах. Під час клінічних досліджень і практичного використання препарату привертала увагу його висока ефективність. При цьому він відносно рідко викликав негативну дію на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Переносимість лікування залишалася хорошою навіть при призначенні німесулідів у поєднанні з глюкокортикоїдами [3].

ТАБЛИЦЯ 1

## Якісний склад та рівні факторів

Фактори	Рівні факторів
А – вид гелеоутворювача	a <sub>1</sub> – карбопол 940 : триетаноламін; a <sub>2</sub> – карбопол 934 : триетаноламін; a <sub>3</sub> – карбопол 941: триетаноламін
В – консервант+згущувач	b <sub>1</sub> – парабене; b <sub>2</sub> – парабене+крохмаль желатинований (Starch); b <sub>3</sub> – парабене+желатин
С – пластифікатор	c <sub>1</sub> – без пластифікатора; c <sub>2</sub> – ПЕГ 4000; c <sub>3</sub> – гліцерин

Ступінь вираженості побічних ефектів німесулід у певній мірі залежить від його фармакокінетики, і більшість з них є класозалежними. При прийомі всередину німесулід швидко і практично повністю абсорбується, причому цей процес не залежить від прийому їжі. Німесулід має короткий період напіввиведення в плазмі людини. Це може бути одним з факторів, що визначають гастроінтестинальну безпеку і низьку ренальну токсичність препарату. Після всмоктування із ШКТ препарат активно зв'язується з альбуміном і швидко розподіляється в тканинах. Склад незв'язаного німесулід складає близько 1% від загальної кількості. Німесулід метаболізується з утворенням зв'язків, які виводяться з організму через нирки і кишечник. Ці метаболіти також мають протизапальні властивості. Період напіввиведення варіює від 1,8 до 4,73 год. Стабільний вміст препарату в організмі може бути досягнутий через

24-48 год. після початку регулярного лікування. У пацієнтів з печінковою недостатністю виведення німесулід сповільнене, що асоціюється з підвищенням ризику ПД, і таким хворим застосування німесулід протипоказано.

Фармакологічний профіль німесулід суттєво не залежить від віку пацієнтів, що сприяє хорошій переносимості і дозволяє успішно використовувати для лікування хворих похилого віку [1, 2, 4, 5].

Фармацевтична розробка передбачає створення оптимальної лікарської форми та технології отримання. Досягти цих вимог можна тільки за рахунок проведення великої кількості досліджень, які дозволять здійснити науково обґрунтоване вивчення якісних і кількісних факторів. В умовах конкуренції на фармацевтичному ринку препаратів-аналогів або препаратів-генериків, які приходять на зміну імпортованим препаратам – брендам, виграє

ТАБЛИЦЯ 2

## Матриця планування експерименту та результати біофармацевтичних досліджень добору композиції основи для м'якої лікарської форми з німесулідом

Номер композиції	А	В	С	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	5,91	44,82	92,99
2	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	5,85	41,84	82,90
3	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	6,80	40,87	79,75
4	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	5,61	43,87	86,52
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	5,65	44,15	88,37
6	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	5,90	42,83	84,91
7	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	6,85	40,41	81,20
8	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	5,82	41,81	84,87
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	6,95	38,60	78,34

**Примітки:** y<sub>1</sub> – η – в'язкість пластичної системи досліджуваної композиції основи; y<sub>2</sub> – кінетика вивільнення, С (%), при Т (період напіввивільнення – 90 хв.) *in vitro* в діалізну рідину через штучну мембрану; y<sub>3</sub> – кінетика вивільнення, С (%), при Т (період повного вивільнення – 180 хв.) *in vitro* в діалізну рідину через штучну мембрану.

те вітчизняне хіміко-фармацевтичне підприємство, яке створить лікарський засіб в коротший термін з високими фармакокінетичними та фармакодинамічними показниками, тривалою стабільністю діючої речовини в готовій лікарській формі в процесі зберігання та оптимальним вирішенням технологічних проблем (обладнання, технологія) так, щоб перевершити запропоновану розробку конкуренту практично було неможливо [8].

Метою дослідження було висвітлити математичне планування експерименту з розробки оптимального складу м'якої лікарської форми — мазі з німесулідом методом трьохфакторного дисперсійного аналізу.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

Нами здійснено добір оптимального складу композиції м'якої лікарської форми з німесулідом методом трьохфакторного дисперсійного аналізу. Якісний склад та рівні факторів наведені в табл. 1. Матриця планування експерименту та результати біофармацевтичних досліджень добору композиції основи для м'якої лікарської форми з німесулідом, реологічні та біофармацевтичні показники досліджуваних композицій наведені в табл. 2.

## ВИСНОВКИ

Методом трьохфакторного дисперсійного аналізу здійснено добір оптимального складу основи для м'якої лікарської форми з німесулідом, реологічні властивості та біофармацевтичні показники якої є найкращими (в'язкість пластичної системи досліджуваної композиції основи, кінетика вивільнення).

Перспективами подальших розвідок у напрямку досліджень є статистичний аналіз біофармацевтичних досліджень оптимальної лікарської композиції мазі з німесулідом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии / О.Я.Бабак, И.И.Князькова, И.А.Нестерцова // Український терапевтичний журнал. — 2007. — №2. — С. 4-11.
2. Бекетова Т. Возможности применения ингибитора ЦОГ-2 Нимесулида в симптоматическом лечении ревматоидного артрита / Т.Бекетова // Врач. — 2008. — №4.
3. Викторов А.П. Ремесулид: новые горизонты противовоспалительной терапии / А.П. Викторов // Провизор. — 2005. — №18. — С. 23-25.
4. Герболюк Н.Л. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби у вітчизняній та світовій медичній практиці / Н.Л.Герболюк // Фармацевтичний журнал. — 2005. — №5. — С. 64-70.
5. Герболюк Н.Л. Вивчення кон'юнктури вітчизняного ринку нестероїдних протизапальних та протиревматичних лікарських засобів / Н.Л.Герболюк, О.Л. Гром // Фармацевтичний журнал. — 2005. — №4. — С. 87-92.
6. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты / Г.В.Дзяк, А.П.Викторов, Н.В.Гришина. — К.: Морион, 1999. — 132 с.
7. Заліська О.М. Уніфіковані стандарти медичних технологій як база фармакоекономічних досліджень в Україні / О.М.Заліська, Б.Л.Парновський, М.В.Слабий // Ліки України. — 2000. — №9. — С. 13-14.
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / Т.А.Грошовий, В.П.Марценюк, Л.І.Кучеренко [та ін.]. — Тернопіль: ТДМУ, 2008. — 368 с.

**В.В.Довжук. Математическое моделирование постановки эксперимента по разработке состава, технологии приготовления мази с нимесулидом. Киев, Украина.**

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид, мягкие лекарственные формы, математическое планирование эксперимента, фармацевтическая разработка, технология лекарств, промышленная фармацевтика.

В статье отражено математическое планирование эксперимента по разработке оптимального состава мягкой лекарственной формы — мази с нимесулидом — методом трехфакторного дисперсионного анализа. Автором исследованы реологические и биофармацевтические показатели лекарственных композиций, на основании которых осуществлен выбор оптимального состава.

**V.V.Dovzhuk. Mathematical modeling of design of experiment setting, technology of preparation nimesulids liniments. Kyiv, Ukraine.**

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory, nimesulids, soft dosage forms, mathematical planning of experiments, pharmaceutical development, technology, medicine, industrial pharmacy.

With article described a mathematical experiment planning to develop an optimal composition of soft dosage form — ointments with nimesulidom by treh-faktornogo variance analysis. The author researched rheological and biopharmaceuticals pharmaceutical compositions of indicators on the basis of which a selection of the optimal composition.

Надійшла до редакції 02.10.2011 р.