УДК 615.454.1:615.262.1+615.1(075)
В. В. ДОВЖУК, старший викладач
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ЯКОСТІ МАЗІ З НІМЕСУЛІДОМ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ СТАБІЛЬНОСТІ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, німесулід, м'яка лікарська форма, стабільність

Перспективами розвитку фармацевтичної технології, що визначаються вимогами сучасної фармакотерапії, є створення максимально ефективних та безпечних лікарських препаратів. Головним у вирішенні цього питання є принципи біофармації на підґрунті добору оптимального складу лікарської форми і використання раціональних технологічних процесів. Цим пояснюється актуалізація поглиблених біофармацевтичних досліджень при створенні нових лікарських форм.

Подальші зусилля у фармацевтичних розробках повинні бути направлені на реалізацію раціональних умов процесу виробництва та введення лікарських речовин з метою забезпечення оптимального терміну придатності, усунення таких недоліків, як нерівномірне проникнення лікарських речовин у місце локалізації патологічного процесу, відсутність вибіркової дії, недостатня стабільність в процесі зберігання.

З появою публікацій з біофармацевтичних досліджень щодо впливу способу введення діючих речовин в м'які лікарські форми на підвищення їх стабільності в процесі зберігання і терапевтичної ефективності, постає питання наукового обґрунтування технологічних процесів і варіантів приготування мазей з використанням різних типів основ як носіїв діючих речовин з різними фізико-хімічними властивостями. Наприклад, тверду нерозчинну речовину з гідрофільними властивостями розтирають з водою, з подальшим приготуванням суспензії, а потім комбінованої суспензійно-емульсійної системи. В цьому випадку гідрофілізовані частинки твердої фази переважно будуть знаходиться у середині заемульгованих крапель водної фази, які, в свою чергу, розподілені в ліпофільному середовищі. Отримана подвійна дисперсна система є більш стабільною в процесі зберігання та терапевтично активною [1].

Ефективні лікарські речовини у складі мазей мають особливе значення у сучасній фармакотерапії. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) займають значний сегмент на фармацевтичному ринку та відносяться до числа найпоширеніших лікарських засобів, які за рахунок унікального поєднання фармакологічних властивостей – протизапальних, аналгетичних, жарознижувальних – застосовують практично в усіх галузях медицини.

Ці препарати у вигляді м'яких лікарських форм місцевої дії широко використовують перш за все при запальних та дегенеративно-дистрофічних захворюваннях суглобів і хребта (ревматоїдний артрит, серонегативний спондилоартрит, остеоартроз, міжхребцевий остеохондроз та деформуючий спондильоз), при гострій ревматичній лихоманці, мікрокристалічних артропатіях, запаленнях м'яких тканин і великій групі захворювань, що супроводжуються болями в нижній частині спини [1, 2].

З метою підвищення ефективності НПЗП-терапії створюють спеціальні схеми лікування. Так, наприклад, німесулід в м'якій лікарській формі застосовують як допоміжну терапію при вживанні пероральної, що забезпечує оптимальне всмоктування препарату, швидкість розвитку ефекту та відносну безпеку. Інформація, представлена в інструкціях для медичного застосування препаратів з німесулідом, повністю відповідає вимогам Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMEA) з позиції ефективного і безпечного лікування.

Безперечна користь від прийому німесуліду у формах для системного застосу-

© В. В. Довжук, 2012

вання перевищує ризик, але слід обмежити тривалість лікування цим препаратом та показання для його застосування з метою зведення до мінімуму розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту.

Комітет з лікарських засобів для використання людиною (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) EMEA у науковому висновку від 24. 07. 2003 р. повідомив про сприятливе співвідношення користь/ризик щодо німесуліду, але рекомендував обмежити використання препаратів системної дії лікуванням гострих больових синдромів, симптоматичним лікуванням болю при остеоартрозі та первинній дисменореї, а використання місцевих форм – лікуванням болю, зумовленого розтягненням зв'язок та травматичним тендинітом.

Завдяки розширенню та поглибленню знань клініко-фармакологічних властивостей НПЗП та кожного окремого представника цієї групи був накопичений величезний досвід, в тому числі і в фармацевтичній практиці, щодо динамічного контролю за ефективністю та безпекою застосування НПЗП у лікувальних закладах. Тому німесулід і надалі використовують в клінічній практиці, а його терапевтична ефективність при раціональному застосуванні у препаратах місцевої дії позитивно впливає на якість життя хворих ревматичного профілю [3, 5, 6].

Сьогодні німесулід є одним з найбільш широко використовуваних НПЗП, застосованим більш ніж у 498 мільйонів курсів лікування. Крім того, понад 90 000 пацієнтів було залучено до наукових досліджень, пов'язаних із ним. Компанія Helsinn видає ліцензії на оригінальний німесулід різним наднаціональним і національним фармацевтичним фірмам-виробникам [4].

Субстанція «Німесулід» (European Pharmacopoeia 7.0; British Pharmacopeia 2008) має наступні фізико-хімічні властивості: жовтуватий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчиняється у ацетоні, помірно розчинний у безводному етанолі.

Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження біофармацевтичних аспектів оцінки якості мазі з німесулідом та алантоїном при визначенні стабільності в процесі зберігання нами використані наступні методи: метод штучного старіння; фізико-хімічні методи контролю якості діючих речовин – німесуліду та алантоїну у лікарській формі, а саме метод рідинної хроматографії. **Мета** – дослідити стабільність м'якої лікарської форми, мазі з німесулідом та алантоїном, визначити вплив біофармацевтичних факторів на стабільність в процесі зберігання.

У попередніх дослідженнях нами розроблено оптимальний склад мазі з 1%-м вмістом німесуліду та 3%-м вмістом алантоїну на основі трифакторного дисперсійного аналізу експерименту. Технологія введення діючої речовини німесуліду у гідрофільну основу визначена нами за типом суспензії. Введення алантоїну – за типом емульсії. Оптимізацію технологічного процесу, на думку авторів, забезпечуватиме стадія диспергування з утворенням стабільної дисперсної системи введенням в основу загущувача триетаноламіну.

Відібраний модельний склад мазі під умовною назвою «Німелан-гель» було закладено на зберігання (умови згідно з ДФУ, перше видання, 2001 р.). Термін придатності визначали періодичним аналізом зразків препарату "Німелан-гель", розфасованого по 30,0 г в алюмінієві туби з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 25463020-01-98).

Умови випробовувань на стабільність у зберіганні – досліджували стабільність п'яти серій препарату за температури 25±2 °С по типу довготривалих випробовувань, з періодичністю проведення аналізу якісного та кількісного вмісту діючої речовини німесуліду і алантоїну у вихідних зразках, через 6, 12, 18, 24, 36 місяців.

Результати дослідження та обговорення

Контроль якості закладених на зберігання зразків препарату здійснювали відповідно до вимог ДФУ за такими показниками: «Опис», «Однорідність», «Ідентифікація» (німесулід, алантоїн), «pH», «Кількісне визначення», «Маса місткості препарату в упаковці», «Мікробіологічна чистота».

Встановлено наступні результати за органолептичними показниками: зовнішній вигляд – однорідна маса, колір – білий з лимонно-жовтим відтінком, запах – слабкий специфічний; за фізико-хімічними показниками: колоїдна стабільність – стабільний, pH – 6,56–7,28, термічна стабільність – стабільний. Таким чином, органолептичні та фізико-хімічні показники досліджуваного гелю відповідали вимогам ДФУ.

Результати експериментального дослідження стабільності препарату «Німелан-гель» за кількісним вмістом діючих речовин німесуліду і алантоїну наведено в табл. 1, 2.

Кількісне визначення діючої речовини – німесуліду здійснювали за наступною методикою:

1. Приготування фосфатного буферного розчину pH 7,0. Розчин 1,15 г/л амонію дигідрофосфату Р, pH якого доведено до 7,0±0,05 аміаку концентрованим розчином Р.

2. Приготування розчину порівняння: 10,0 мг стандартного зразка німесуліда (USP RS) розчиняють в 10 мл ацетонітрилу Р і доводять відповідним буферним розчином до 100 мл.

3. Хроматоргафування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

– колонка: Ascentis C18 150*4,6 мм з розміром частинок 5 мкм;

– рухома фаза: фосфатний буферний розчин pH 7,0 – ацетонітрил Р (45-55);

– швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;

– температура колонки: 40 ^{0}C;

– довжина хвилі : 230 нм;

– об’єм проби: 5 мкл.

Хроматографують розчин порівняння і досліджуваний розчин.

Придатність хроматографічної системи:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком німесуліду з хроматограм розчину порівняння, повинна бути не менше 3 000 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії піка, по піку німесуліду з хроматограм розчину порівняння повинен бути не більше 2,0;

– відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка німесуліду з хроматограм розчину порівняння, повинно бути не більше 2%.

Вміст німесуліду (X), що перейшов у розчин, в процентах, розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot P_0 100}{S_0 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P_0}{S_0 \cdot m_1 \cdot} \qquad (1)$$

де S_1 – середнє значення площі піка німесуліду, розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піка німесуліду, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки препарату, у грамах;

m_0 – маса наважки німесуліду для приготування розчину порівняння, у грамах;

P_0 – вміст німесуліду, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках.

Вміст німесуліду в 1 г препарату повинен бути від 0,009 до 0,011 г.

Таблиця 1

Кількісний вміст німесуліду в процесі зберігання препарату «Німелан-гель»

Термін зберігання (місяці)	$\bar{x}_{(\%)}$	S	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{x} - \Delta\bar{x} \le \mu \le \bar{x} + \Delta\bar{x}$
6	1,00491	0,1177	0,05278	0,00553	0,550	0,99938 ≤ μ ≤ 1,01044
12	1,00416	0,10941	0,04906	0,00473	0,476	0,99943 ≤ μ ≤ 1,00889
18	1,00266	0,0906	0,04063	0,00336	0,335	0,9993 ≤ μ ≤ 1,00602
24	1,00044	0,05148	0,02308	0,00114	0,114	0,9993 ≤ μ ≤ 1,00158
36	0,98473	0,060249	0,02701	0,01457	0,148	0,95502 ≤ μ ≤ 0,99930

Примітка. $f = 4$; $t(P,f) = 2,78$; $P = 95\%$.

Кількісне визначення діючої речовини – алантоїну здійснювали за наступною методикою:

1. Приготування фосфатного буферного розчину pH 7,0. Розчин 1,15 г/л амонію дигідрофосфату Р, pH якого доведено до 7,0±0,05 аміаку концентрованим розчином Р.

2. Досліджуваний розчин: 1,0 г препарату (Німелан) розчиняють в рухомій фазі і доводять тим же розчинником до 100 мл.

3. Розчин порівняння: 30,0 мг стандартного зразка алантоїну розчиняють в 50 мл рухомої фази і доводять тим же розчинником до 100 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з спектрофотометричним детектором у наступних умовах:

– колонка: Luna NH_2 150*4,6 мм с розміром частинок 5 мкм;

– рухома фаза: фосфатний буферний розчини pH 7,0 – ацетониітрил Р (35-65);

– швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;

– температура колонки: 25 ^{0}C;

– довжина хвилі: 210 нм;

– об´єм проби: 2 мкл.

Придатність хроматографічної системи:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком алантоїну з хроматограм розчину порівняння, повинна бути не менше 3 000 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії піка, по піку алантоїну з хроматограм розчину порівняння повинен бути не більше 2,0;

– відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка алантоїну з хроматограм розчину порівняння, повинно бути не більше 2%.

Вміст алантоїну (X), що перейшов у розчин, в процентах, розраховують за формулою (1).

Вміст алантоїну в 1 г препарату повинен бути від 0,0282 до 0,0318 г.

Таблиця 2

Кількісний вміст алантоїну в процесі зберігання препарату «Німелан-гель»

Термін зберігання (місяці)	$\bar{x}_{(\%)}$	S	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{x} - \Delta\bar{x} \le \mu \le \bar{x} + \Delta\bar{x}$
6	3,01862	0,06208	0,027830	0,004334	0,14357	$3{,}0142 \le \mu \le 3{,}02295$
12	3,02030	0,06211	0,027845	0,004336	0,14365	$3{,}01596 \le \mu \le 3{,}02295$
18	3,01985	0,06210	0,027841	0,004335	0,14362	$3{,}01551 \le \mu \le 3{,}02418$
24	3,02004	0,062109	0,027843	0,004336	0,14364	$3{,}01570 \le \mu \le 3{,}02437$
36	3,01980	0,062104	0,027840	0,004335	0,14363	$3{,}01546 \le \mu \le 3{,}02413$

Примітка. $f = 4$; $t(P,f) = 2{,}78$; $P = 95\%$.

Статистичне оброблення результатів експериментального дослідження стабільності в процесі зберігання опрацьованого препарату «Німелан-гель» за кількісним вмістом діючих речовин німесуліду та алантоїну підтверджує оптимальну стабільність лікарської форми в процесі зберігання протягом 36 місяців.

В и с н о в к и

1. Проведено експериментальне дослідження стабільності препарату в процесі зберігання відповідно до вимог ДФУ. Статистичне оброблення результатів експериментального дослідження підтверджує оптимальну стабільність лікарської форми в процесі зберігання протягом 36 місяців.

2. Розроблений оптимальний склад та технологія модельної мазевої основи – гідрогелю карбополу, стабілізованого триетаноламіном для комбінованої мазі з 1%-м вмістом німесуліду та 3%-м вмістом алантоїну суспензійно-емульсійного типу дисперсної системи, під умовною назвою «Німелан-гель», забезпечують стабільність в процесі зберігання, що доведено результатами експериментального дослідження.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Бабак О. Я., Князькова И. И., Нестерцова И. А.* Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии // Укр. терапевтичний журн. – 2007. – № 2. – С. 4–11.

2. *Балабанова Р. М.* Нимесулид – противовоспалительный препарат с селективным ингибированием ЦОГ-2 // Русский мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 14–17.

3. *Барскова В. Г.* Нимесулид в лечении подагрического артрита // Consilium medicum. – 2008. – N 2. – С. 19–23.

4. *Коваленко В. М., Шуба Н. М., Борткевич О. П., Білявська Ю. В.* Основні підходи до ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом згідно з останніми рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (2010) // Укр. ревматологічний журн. – 2010. – № 4 (42). – С. 6–17.

5. *Brinker A., Beitz J.* Use of a spontaneous adverse drug events database for identification of unanticipated drug benefits // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – 102 c.

6. *Husher D., Merkesdal S., Thiele K. et al.* Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondilytis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany// Ann. Rheum. Dis. – 2006. – V. 65. – P. 1175–1183.

Надійшла до редакції 04. 05. 2012.

В. В. Довжук

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МАЗЕЙ С НИМЕСУЛИДОМ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Ключевые слова*:* нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид, мягкие лекарственные формы, стабильность

Р Е З Ю М Е

В статье отражены биофармацевтические аспекты оценки качества мази с нимесулидом и алантоином при определении стабильности в процессе хранения.

V. V. Dovzhuk

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF AN ASSESSMENT OF QUALITY OF OINTMENTS WITH NIMESULID AT DETERMINATION OF STABILITY IN THE COURSE OF STORAGE

Key words*:* Non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, soft medicinal forms, stabilization

S U M M A R Y

The article reflects the biopharmaceutical aspects of assessing the quality of the ointment with nimesulide and alantoin in determining the stability during storage.