

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ПРОТИВОЯЗВЕННОГО СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩЕГО ОБЛЕПИХОВОЕ МАСЛО, МЕТИЛМЕТИОНИНА СУЛЬФАТ, РАНИТИДИНА ГИДРОХЛОРИД И МЕТРОНИДАЗОЛ

А. А. Талдыкина¹, Е. Н. Вергейчик², А. С. Саушкина²

¹ Хабаровск, Дальневосточный государственный медицинский университет

² Пятигорск, Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Поступила в редакцию 25.01.2009 г.

Аннотация. Методом математического планирования эксперимента в опытах *in vivo* оптимизирован состав разработанной ранее многокомпонентной лекарственной формы противоязвенного действия. Критерием оптимизации служил показатель «Площадь язвенного поражения желудка». Установлены оптимальные количества индивидуальных лекарственных веществ, обеспечивающие наилучшее фармакологическое действие лекарственного средства.

Ключевые слова: математическое планирование, оптимизация состава, многокомпонентное противоязвенное средство.

Abstract. The method of mathematical planning of experiment with experiences *in vivo* optimizes structure developed before the multicomponent medicinal form anti-ulcer actions. As criterion of optimization the parameter «the Area of ulcer defeat of a stomach» served. The optimum quantities of individual medicinal substances providing the best pharmacological action of a medical product are established.

Keywords: mathematical planning, optimization of structure, multicomponent medicinal form anti-ulcer actions.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенное поражение ЖКТ представляет собой полиэтиологическое заболевание [1, 2]. В связи с этим применяют различные схемы лечения, назначая одновременный прием нескольких отличающихся по фармакологическому действию препаратов [3, 4]. В таких случаях перспективной является разработка комбинированных препаратов, содержащих лекарственные вещества, влияющие на определенные звенья данного патологического процесса [5—7].

Целью нашего исследования явилась разработка комбинированного лекарственного средства, в состав которого включены лекарственные вещества из различных фармакологических групп: репаративное (облепиховое масло), антимикробное (метронидазол), антисекреторное (ранитидина гидрохлорид), антиульцерогенное (метилметионина хлорид), антацидное (магния оксид).

В фармакотерапии дозы лекарственных веществ в сложных смесях чаще всего подбирают эмпирически. Нами сделана попытка обосновать состав комбинированного противоязвенного сред-

ства с помощью математического планирования эксперимента на основе установления зависимости площади язвенных поражений от дозы каждого индивидуального лекарственного вещества.

МАТЕРИАЛЫ

Объект исследования — модельная смесь лекарственного средства, содержащая 0,25 г соединения включения облепихового масла (с содержанием не менее 180 мг % каротиноидов в пересчете на β -каротин) с β -циклодекстрином (1:5), по 0,05 г метронидазола, метилметионина сульфата, магния оксида, ранитидина гидрохлорида. При планировании эксперимента фармакологическое действие этого состава было принято в качестве базового.

Противоязвенное действие исследованных составов комбинированных лекарственных смесей оценивали согласно утвержденным нормативным документам в опытах *in vivo* на крысах-самцах массой 190,0—210,0 г [8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Язвенное поражение желудка моделировали путем однократного интрагастрального введения животным 20 мг/кг преднизолона в виде раствора в 80 % спирте этиловом из расчета 8 мл/кг. Через 3

© Талдыкина А. А., Вергейчик Е. Н., Саушкина А. С., 2009

Таблица 1

Матрица планирования эксперимента

№ опыта	Уровни факторов				Y
	Ранитидина гидроклорид	Метронидазол	Метилметионина сульфат	Магния оксид	
	X1	X2	X3	X4	
1	+	-	-	+	1,96
2	+	-	+	-	2,38
3	+	+	-	-	0,38
4	+	+	+	+	0,92
5	-	-	-	-	0,25
6	-	-	+	+	5,83
7	-	+	-	+	1,125
8	-	+	+	-	0,63
9	-	-	-	+	0,12
10	-	-	+	-	2,67
11	-	+	-	-	1,08
12	-	+	+	+	1,79
13	+	-	-	-	3,25
14	+	-	+	+	3,67
15	+	0	-	+	0,92
16	+	0	+	-	1,71
17	0	-2	-2	0	0,33
18	0	+2	+2	0	0,25
19	0	0	0	0	0,75
20	0	0	0	0	1,00
21	0	0	0	-2	0,92
22	0	0	0	+2	0,79
23	-2	0	0	0	0,42
24	+2	0	0	0	0,49
25	0	0	0	0	1,04
26	0	0	0	0	1,25
27	0	0	0	0	1,54
28	0	0	0	0	0,71
29	0	0	0	0	0,96
30	0	0	0	0	3,00
31	0	0	0	0	1,42

часа после индукции ульцерогенеза вводили животным путем принудительного запаивания с помощью зонда соответственно изучаемые комбинации модельных смесей в виде водной суспензии (20 мг/10 мл воды очищенной) или контрольный раствор Рингера-Лока в объеме 10 мл/кг. Температура жидкостей предварительно доводилась до 37° С.

Через 24 часа после введения испытуемых и контрольного растворов под легким наркозом подвергали крыс эвтаназии путем цервикальной дислокации. После лапаротомии извлекали и вскрывали желудок, определяли количество язвенно-эрозивных поражений и рассчитывали их площадь.

Содержание соединения включения облепихового масла с β-циклодекстрином было постоянным во всех комбинациях модельных смесей. Количества остальных лекарственных веществ (табл. 1) выступали в качестве независимых переменных. Критерием оптимизации служил показатель «Площадь язвенного поражения желудка».

При проведении факторного эксперимента согласно требованиям ротатабельного планирования в матрицу включали четыре переменных на двух уровнях (16 точек), восемь «звездных точек» с координатами ± 2; 0; 0; 0 и семь точек в центре эксперимента (табл. 1). В матрице планирования основной уровень обозначен как «0», нижний уровень — знаком «-» верхний уровень — знаком «+». Интервал варьирования равен 0,02 г для всех индигredientов.

Полученные результаты позволили построить модель зависимости площади язвенного поражения желудка от дозы лекарственных веществ в виде полинома третьей степени:

$$\begin{aligned}
 y = & b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_{11}x_1^2 + \\
 & + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2 + b_{44}x_4^2 + b_{111}x_1^3 + b_{222}x_2^3 + \\
 & + b_{333}x_3^3 + b_{444}x_4^3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + \\
 & + b_{14}x_1x_4 + b_{23}x_2x_3 + b_{24}x_2x_4 + b_{34}x_3x_4 + \\
 & + b_{123}x_1x_2x_3 + b_{124}x_1x_2x_4 + b_{134}x_1x_3x_4 + b_{234}x_2x_3x_4
 \end{aligned} \quad (1)$$

При расчете коэффициентов регрессии в уравнении (1) для получения ортогональных вектор — столбцов матрицы планирования X_j заменили функциями от $X [\varphi(x)]$ и получили уравнение регрессии:

$$\begin{aligned}
 y = & b_0' + \sum b_j' \varphi_1(x_j) + \sum b_{jy} \varphi_1(x_j) \varphi_1(x_y) + \\
 & + \sum b_{jj} \varphi_2(x_j) + \sum b_{jyz} \varphi_1(x_j) \varphi_1(x_y) \varphi_1(x_z) + \sum b_{jjj} \varphi_3(x_j)
 \end{aligned} \quad (2)$$

где φ — ортогональные полиномы Чебышева, которые в данном случае равны:

$$\varphi_1(x_j) = x_j; \varphi_2(x_y) = x_y^2 - 24/31; \varphi_3(x_j) = x_j^3 - 2x_j.$$

При этих условиях коэффициенты в уравнении регрессии рассчитывают по формулам:

$$b_0 = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n}; b_j = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij} x_i}{\sum_{i=1}^n x_{ij}^2};$$

$$b_{jy} = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij} x_{iy} x_i}{\sum_{i=1}^n (x_{ij} x_{iy})^2}; b_{jj} = \frac{\sum_{i=1}^n \phi_2(x_{iy}) y_i}{\sum_{i=1}^n \phi_2^2(x_{iy})};$$

$$b_{jyz} = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij} x_{iy} x_{iz} y_i}{\sum_{i=1}^n (x_{ij} x_{iy} x_{iz})^2}; b_{jjj} = \frac{\sum_{i=1}^n \phi_3(x_{iy}) y_i}{\sum_{i=1}^n \phi_3^2(x_{iy})}.$$

После расчета значений коэффициентов регрессии и преобразования уравнение приняло вид:

$$y = 1,415 + 0,12x_1 - 0,46x_2 + 0,43x_3 + 0,15x_4 - 0,19x_1x_2 - 0,39x_1x_3 - 0,28x_1x_4 - 0,46x_2x_3 - 0,13x_2x_4 + 0,35x_3x_4 + 0,53x_1x_2x_3 + 0,10x_1x_2x_4 - 0,20x_1x_3x_4 - 0,38x_2x_3x_4 - 0,014x_1^2 + 0,55x_2^2 - 0,095x_3^2 + 0,51x_4^2 - 0,01x_1^3 + 0,44x_2^3 - 0,29x_3^3 - 0,19x_4^3$$

Адекватность уравнения проверяли путем расчета и сравнения дисперсий. Установлено, что критерий Фишера (F) при 95 % уровне значимости равен 8,33 и превышает табличное значение ($F_{0,95} = 5,1$). Однако при 90 % уровне значимости уравнение адекватно отражает зависимость площади язвенного поражения от содержания действующих веществ в лекарственном средстве, а площади, рассчитанные по уравнению регрессии, и найденные экспериментально, показывают достаточное совпадение.

Таким образом, установлена возможность адекватного описания противоязвенного эффекта предлагаемого нами лекарственного средства с помощью уравнения регрессии третьей степени.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ уравнения регрессии при четырех переменных позволяет оценить поверхность отклика на основе изучения значений коэффициентов регрессии. Так, величина коэффициента b_0 , равная 1,415, показывает, что соединение включения облепихового масла без дополнительного влияния остальных сопутствующих компонентов лекарственной смеси само по себе обладает противоязвенным действием. В то же время все коэффициенты при парных членах в уравнении, отражающие зависимость величины площади язвенного поражения от состава лекарственного средства, свиде-

тельствуют об эффекте взаимодействия или взаимного влияния. В данном случае коэффициенты показывают, что одновременное введение в состав двух противоязвенных средств уменьшает площадь язвенного поражения.

Менее показательны коэффициенты при тройных членах уравнения регрессии. Тем не менее по величине коэффициента b_{234} очевидно, что добавление к соединению включения облепихового масла с β -циклодекстрином трех компонентов, таких как метронидазол, метилметионина сульфат (витамин U) и магния оксид, значительно увеличивает противоязвенное действие лекарственного средства.

Проведенные исследования позволили установить оптимальный состав многокомпонентного противоязвенного лекарственного средства:

Соединение включения облепихового масла с β -циклодекстрином	0,25
Метилметионина сульфата (витамина U)	0,07
Метронидазола	0,05
Ранитидина гидрохлорида	0,03
Магния оксида	0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В опытах *in vivo* на модельной смеси многокомпонентного лекарственного средства противоязвенного действия изучена возможность подбора оптимального соотношения действующих лекарственных веществ методом математического планирования. Установлено, что зависимость противоязвенного действия многокомпонентной лекарственной смеси от состава адекватно описывает уравнение регрессии третьей степени.

Модель, созданная на основе уравнения регрессии третьей степени, позволяет адекватно описывать зависимость площади язвенного поражения от состава лекарственного средства при 90 % уровне значимости. Методом математического планирования эксперимента оптимизирован состав комбинированного противоязвенного лекарственного средства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бюгер М. М. Язвенная болезнь. Современные аспекты этиологии, патогенеза, саногенеза / М. М. Бюгер. — Новосибирск: Наука, 1986. — 235 с.
2. Warren J. R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J. R. Warren, B. C. Marshall // Lancet. — 1983. — № 1. — P. 1273—1278.

3. Звартау Э. Э. Фармакотерапия дуоденальных язв / Э. Э. Звартау, Е. С. Рысс. — СПб., 1992. — 174 с.
4. Калинин А. В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению / А. В. Калинин // Фарматека. — 2002. — № 9. — С. 64—66, 68—73.
5. Бурбелло А. Т. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача / А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров, П. П. Денисенко. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Издательский дом «Нева», 2005. — 896 с.
6. Кирика Н. В. Клиническая эффективность комбинированного антихеликобактерного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Н. В. Кирика [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — Т. 81, № 1. — С. 37—39.
7. Купянская В. Н. Обоснование состава и разработка методов стандартизации лекарственной формы на основе облепихового масла: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Купянская В. Н. — Пятигорск, 2004. — 136 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В. Г. Фисенко. — М.: ЗАО Ремедиум, 2000. — 398 с.
9. Беликов В. Г. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации / В. Г. Беликов, В. Д. Пономарев, Н. И. Коковкин-Щербак. — М.: Медицина, 1973. — 231 с.
10. Налимов В. В. Статистические методы описания химических и металлургических процессов / В. В. Налимов. — М.: Металлургия, 1963. — 420 с.
11. Вершинин В. И. Планирование и математическая обработка результатов химического эксперимента: учебное пособие / В. И. Вершинин, Н. В. Перцев. — Омск: Изд-во ОмГУ, 2005. — 216 с.

Талдыкина А. А. — преподаватель кафедры фармацевтической химии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск; тел.: (8793) 391087, (905) 4618321

Taldykina A. A. — teacher of the chair of pharmaceutical chemistry, Khabarovsk, Far Eastern state medical university; tel.: (8793) 391087, (905) 4618321

Вергейчик Е. Н. — заведующий кафедрой фармацевтической химии, Пятигорская государственная фармацевтическая академия; тел.: (8793) 391087, (905) 4618321

Vergejchik E. N. — chief of the chair of pharmaceutical chemistry, Pyatigorsk state pharmaceutical academy; tel.: (8793) 391087, (905) 4618321

Саушкина А. С. — доцент кафедры фармацевтической химии, Пятигорская государственная фармацевтическая академия; тел.: (8793) 391087, (905) 4618321

Saushkina A. S. — associate professor of the chair of pharmaceutical chemistry, Pyatigorsk state pharmaceutical academy; tel.: (8793) 391087, (905) 4618321