

УДК 615.451

Застосування методу математичного планування при виборі наповнювача для капсул «Венотон»

С. А. Куценко, О. В. Кутова, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Резюме

Вступ. Одним з перспективних напрямків застосування лікарських засобів рослинного походження є лікування хронічних захворювань, так як фітопрепарати забезпечують безпеку терапії, а полівалентність хімічного складу дозволяє використовувати їх для компенсації патологічних процесів, супутніх основному захворюванню. Останнім часом все більша увага приділяється роботі готових до вживання препаратів з рослинної сировини. Створення таких препаратів дозволяє збільшити вихід біологічно активних речовин (БАР) із сировини та відповідно збільшити їх процентну концентрацію у фітопрепаратах, а також підвищити терапевтичний ефект за рахунок точності дозування. Крім того, при використанні готових лікарських форм забезпечується зручність застосування та зберігання.

Мета. Визначення оптимального складу капсул зі складною настояю «Венотон».

Результати та їх обговорення. В ході дослідження були встановлено фізико-хімічні та технологічні показники гранул з різним вмістом настояки. За допомогою регресійного аналізу був встановлений взаємозв'язок між відгуками, які досліджувалися. Коефіцієнти розраховувались за допомогою методу найменших квадратів у математичному пакеті MathCad. На підставі отриманих графічних залежностей показників якості гранул була отримана область необхідних значень фармако-технологічних показників для встановлення оптимального співвідношення настояк/наповнювач.

Висновки. У результаті проведених обчислень, які проводилися за допомогою математичного пакета MathCad, встановлено, що оптимальний вміст настояки складає 1:3.

Ключові слова: маса для інкапсулювання; математичне планування; склад.

Клин. информат. и Телемед. 2014. Т.10. Вып.11. сс.100–105

Вступ

Можливість тривалого безпечного застосування препаратів рослинного походження завдяки м'якої терапевтичної дії, мінімізації протипоказань поряд з високою ефективністю, виправдовує їх широке використання при лікуванні різних захворювань. Однак, не дивлячись на безперечні переваги, попит на вітчизняні фітопрепарати перевищує їх наявність, що пояснює актуальність розробки нових препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), у тому числі для терапії варикозного розширення вен [2].

В даний час для розробки кількісного складу лікарських форм широко використовується регресійний аналіз. Рівняння регресії дозволяють експериментально отримати детальнішу інформацію про вплив кількісного вмісту складових препаратів на фармако-технологічні показники його якості і дають можливість для їх оптимізації. Такий підхід при виконанні практичних завдань далеко не завжди дає задовільні результати, оскільки, в більшості випадків, потрібно створення системи, найкращої не по окремому, а по сукупності декількох критеріїв якості одночасно [1].

Сформулювати всі вимоги до об'єкту дослідження в одному рівнянні неможливо і це обумовлює необхідність вираження окремих якісних вимог у вигляді системи рівнянь регресії, яка є за своєю суттю векторним критерієм якості. Звідси і виникає математична проблема одночасної оптимізації сукупності рівнянь регресії, кожне з яких окремо оцінює певну якість системи.

Аналіз даних літератури щодо теорії векторної оптимізації, дозволив зупинитися на підході до рішення завдання багато-

критерійної векторної оптимізації, заснованої на ідеї визначення ідеальної точки в просторі критеріїв якості і введенні норми наближення до ідеальної точки в цьому просторі. Отримані при цьому рішення забезпечує максимальну близькість критеріїв якості до необхідних значень.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали зразки гранул зі складною настояю, до складу якої входять плоди гіркокаштану кінського, софори японської, горобини звичайної, вівса посівного, листя ліщини, трава буркуну та чистотілу [6].

Для визначення оптимального складу капсул використовували метод математичного планування з використанням пакету MathCad. Такий підхід може бути реалізований при встановленні кількісного вмісту допоміжних речовин в ході розробки складу капсул венотонічної дії. Відгуками стали показники розпадання, стирання, міцності та плинності зразка, що досліджуються.

Результати та їх обговорення

На підставі проведених досліджень за сумою показників фізико-хімічних та технологічних властивостей для подальших досліджень було обрано мікрокристалічну целюлозу.

має поглинаючу здатність, пористість, монодисперсний діаметр, що буде сприяти одержанню готової лікарської форми одною настояюкою «Венотон» належної якості [5]. Для виявлення емпіричної залежності технологічних показників від кількісного складу настоянки було проведено математичне моделювання експерименту по визначенню кількісного складу настоянки у складі капсул. Дослідження проводилися з урахуванням терапевтичної дози рослинного комплексу в складі капсули.

Гранули виготовляли методом волого гранулювання, шляхом продавлювання крізь перфоровану пластину з розміром діаметру 1 мм. Настоянку вводили в співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3 на підставі досліджень з вологоутримання мікрокристалів целюлози [4, 7]. Фактори та їх рівні, які вивчалися при оптимізації складу грануляту, наведені у табл. 1.

Табл. 1. Фактори та їх рівні, що вивчалися.

Фактори	Рівні факторів
наповнювачі	a_1 МКЦ
співвідношення настоянки до наповнювача	$d_1 - 1$ $d_2 - 0,5$ $d_3 - 0,33$

Матриця планування експерименту та результати дослідження гранул наведені в табл. 2. Для оптимізації натурального масштабу коефіцієнти розраховувалися за допомогою методу найменших квадратів у математичному пакеті MathCad. Одержані рівняння регресії наведені у табл. 3. З використанням отриманих рівнянь можна зробити висновок, що взаємодія між факторами відсутня. Результати перевірки вартості одержаних рівнянь показали її придатність.

Графічні залежності плинності $y_1 = f(a)$ за експериментальними даними та теоретичними розрахунками наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1 максимальне значення плинності можна отримати при введенні настоянки в кількості 300%.

Аналогічний підхід був застосований для визначення регресійних залежностей для насипної густини (рис. 2), часу розпадання (рис. 3), однорідності (рис. 4), міцності (рис. 5) грануляту для інкапсулювання.

Насипна густина зменшується при збільшенні вмісту настоянки (рис. 2).

Дані наведені на рис. 3 свідчать, що найменший час розпадання грануляту знаходиться в межах вмісту настоянки 125%.

Як видно з рис. 4, залежності однорідності грануляту від вмісту настоянки не спостерігається.

Показники міцності грануляту дозволяють зробити висновок, що найбільш міцні гранули можна отримати при введенні настоянки в кількості 300%. Додавання настоянки в кількості менш 200% призводить до крихкості отриманого грануляту.

Про придатність моделі можна стверджувати після її перевірки на адекватність. Як показали розрахунки, отримана лінійна модель дає помилку 0,99%. Величина помилки була обчислена за допомогою критерію Фішера:

$$\Phi = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 \left(\frac{y_i - y_i'}{y_i} \right)^2$$

Для встановлення необхідного співвідношення настоянки та наповнювача (d) нами була отримана область необхідних значень d , в межах якої виконуються вимоги по заданим характеристикам фармако-технологічних показників (рис. 6).

Як видно з даних, наведених з рис. 6, необхідні значення знаходяться в інтервалі 0,35 до 0,60. Одержане при цьому рішення забезпечує максимальне наближення критеріїв якості до своїх бажаних значень. У нашому випадку видом функції

Табл. 2. План експерименту з вивчення впливу кількості настоянки на властивості грануляту.

№	D	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5
1	d_1	6,7	0,69	121	78	1,06
2	d_2	8,1	0,54	184	95	0,87
3	d_3	9,5	0,48	368	99	0,47

Примітки: y_1 – плинність, г/с; y_2 – насипна густина, г/мл; y_3 – час розпадання, с; y_4 – однорідність, %; y_5 – міцність гранул, %.

Табл. 3. Рівняння регресії у натуральному масштабі.

Відгук	Рівняння регресії
Плинність, г/с	$y_1(a) = 13,556 - 14,969 \cdot a + 0,81 \cdot a^2$
Насипна густина, г/мл	$y_2(a) = 0,35 + 0,419 \cdot a - 0,079 \cdot a^2$
Розпадання, с	$y_3(a) = 960,7 - 2267 \cdot a + 1427 \cdot a^2$
Однорідність, %	$y_4(a) = 104,1 - 10,558 \cdot a + 15,628 \cdot a^2$
Міцність, %	$y_5(a) = -0,792 + 4,8 \cdot a - 2,9 \cdot a^2$

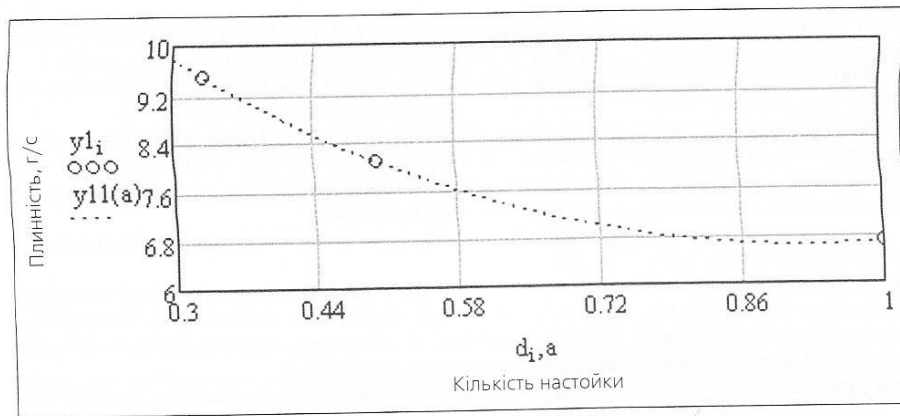


Рис. 1. Графічні залежності плинності грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

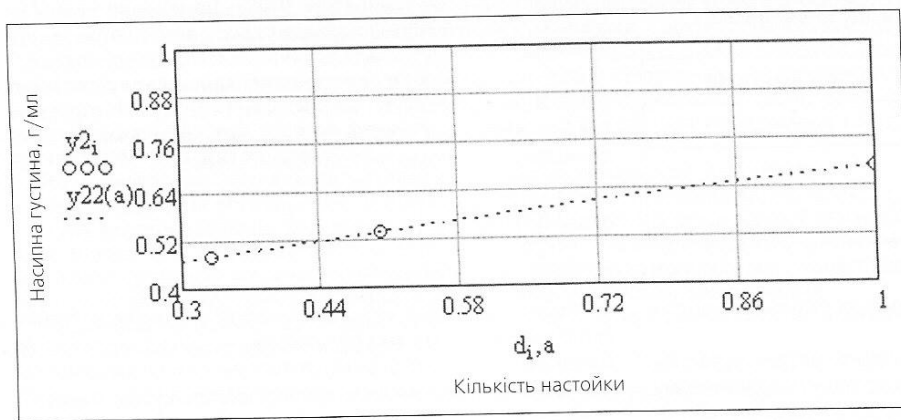


Рис. 2. Графічні залежності насипної густини грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

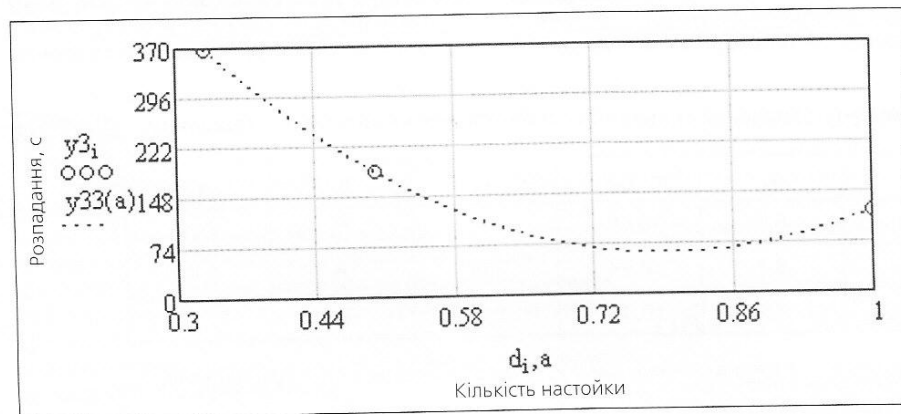


Рис. 3. Графічні залежності часу розпадання грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

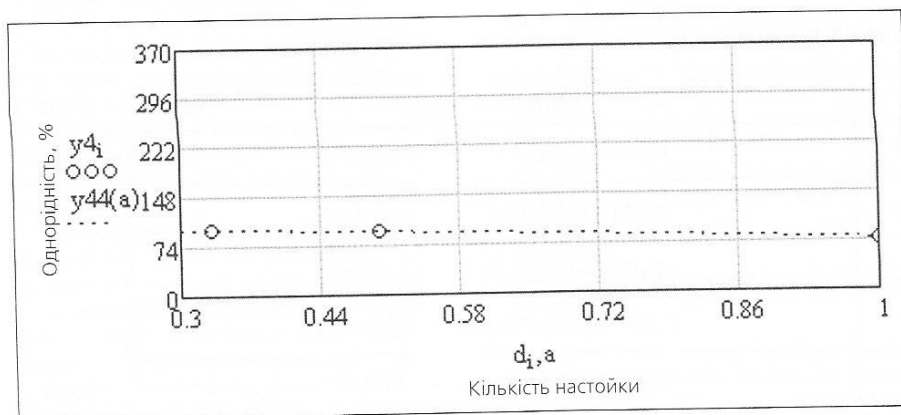


Рис. 4. Графічні залежності однорідності грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

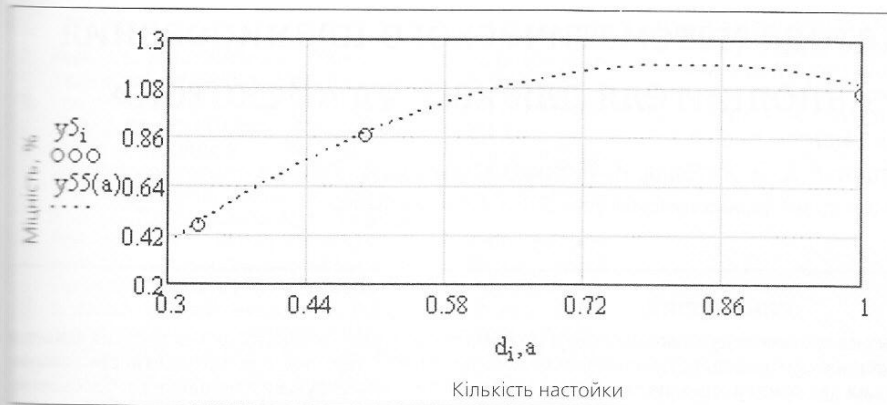


Рис. 5. Графічні залежності міцності грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

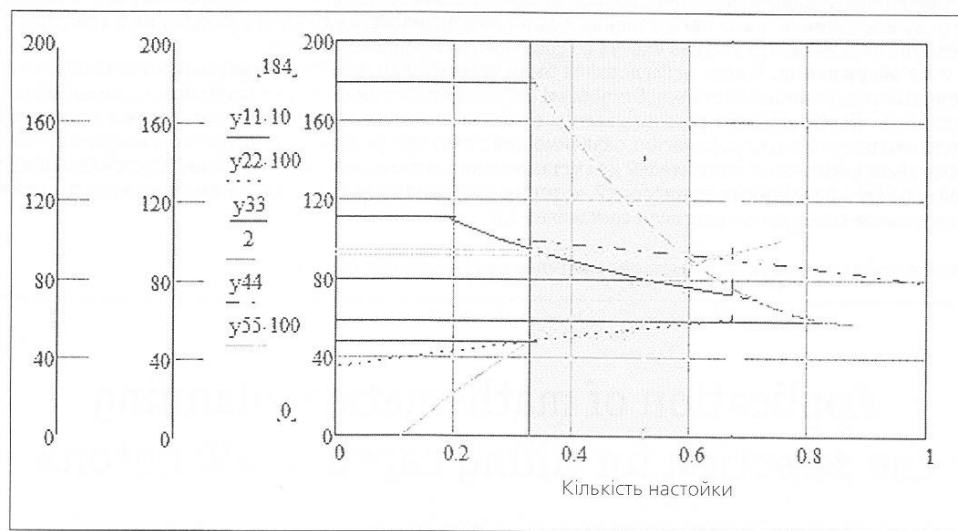


Рис. 6. Область необхідних значень фармако-технологічних показників для встановлення оптимального співвідношення настойка/наповнювач, де y_{11-10} — пластичність, y_{22-100} — насипна густина, y_{33} — розпадання, y_{44} — однорідність, y_{55} — міцність.

залежності
гу
міцності
експериментальні
теоретичні роз-

залежності
ні грануляту
стойкіс
експериментальні
етичні роз-

ні залежності
ні грануляту
настойки:
експериментальні
етичні роз-

річні залежності
сті грануляту
ті настоек:
експериментальні
етичні роз-

наближення R може бути норма, яка є сумою квадратів відхилення функціоналів від своїх оптимальних значень:

$$R(a) = \left(\frac{y_1(a)}{9,5} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_2(a)}{0,69} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_3(a)}{120} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_4(a)}{98,914} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_5(a)}{0,479} - 1 \right)^2 = 0,$$

де y_1^0 — мінімальне значення функції $y_1(a)$; y_2^0 — максимальне значення функції $y_2(a)$; y_3^0 — мінімальне значення функції $y_3(a)$; y_4^0 — максимальне значення функції $y_4(a)$; y_5^0 — максимальне значення функції $y_5(a)$ при визначених обмеженнях. Значення a , які відповідають мінімуму функції $R(a)$ є оптимальним рішенням, що пошукує кожний окремий відгук, але це погіршення розподіляється по всій множині відгуків $y_i(a)$ і є мінімальним можливим.

У результаті проведених обчислень, які проводилися за допомогою математичного пакета MathCad, встановлено, що оптимальний вміст настоек складає 1:3.

Автори статті — С. А. Куценко, О. В. Кутова, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан — підтверджують, що у них відсутній конфлікт інтересів.

Література

1. Песков К. Математическое моделирование: новый тренд в фармацевтике. *Ремедиум*, 2013, №4, сс. 52–53.
2. Компендиум 2012 – лекарственные препараты. Под редакцией Коваленко В. Н., Викторова А. П. Морин ЛТД, 2012, 2320 с.
3. Пальтиель Л. Р., Зенин Г. С., Вольнец Н. Ф. Физическая химия. Поверхностные явления и дисперсные системы. *Учебное пособие*. С.-Пб., СЗТУ, 2004, 68 с.
4. Решетников В. И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм. *Хим-фарм журн.*, 2003, т. 37, № 5, сс. 28–32.
5. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність. *Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. закл. за ред. І. М. Перцева*. Х., Золоті сторінки, 2010, 600 с.
6. Фармацевтична композиція для виготовлення лікарських препаратів у формі крапель або капсул. *Патент №68593, Україна, МПК (2012.01) А61К36/00 заявл. 28.11.11, опубл. 26.03.12. Бюл. №4.*
7. Bishop S. M., Walker M., Rogers A. A., Chen W. Y. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. *J. Wound Care*, 2003, vol. 12, no. 4. pp. 125–128.