Оптимізація технології виготовлення м'якої лікарської форми для лікування спермопатій

[1]Івахненко О.Л., [1]Стрілець О.П., [2]Кустова С.П.

[1]Кафедра біотехнології

Національний фармацевтичний університет,

[2]ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,

м. Харків, Україна

biotech_ukrfa@mail.ru

На сьогоднішній день в Україні спостерігається стрімке збільшення темпів депопуляції, що обумовлено не тільки складними соціально-економічними умовами, а й станом репродуктивного здоров'я населення. З метою вирішення цієї проблеми на кафедрі біотехнології НФаУ сумісно з ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» проводиться розробка складу та технології м'якої лікарської форми для лікування спермопатій в терапії чоловічого безпліддя. Розроблений склад мазі емульсійного типу першого роду включає активний фармацевтичний інгредієнт (катіазин), розчинник (диметилсульфоксид), загущувач (емульгатор № 1), олійну фазу (масло вазелінове), пом'якшувач (гліцерин) та комбінацію консервантів [1].

Відомо, що технологічний процес виготовлення лікарських засобів — це складна система, пов'язана із впливом багатьох факторів, як кількісних, так й якісних. При цьому слід зауважити, що на стабільність та споживчі характеристики м'якої лікарської форми емульсійного типу поряд із допоміжними речовинами суттєво впливає і режим перемішування.

На сьогоднішній день для вивчення одночасної дії великої кількості перемінних (температури, тиску, pH, швидкості перемішування тощо) на характеристики лікарського препарату, рекомендується застосовувати методи математичного планування експерименту, які дозволяють мінімізувати кількість експериментів та обрати такі значення параметрів процесу, які дозволять отримати готовий продукт з необхідними властивостями. Для математичного планування експерименту з розробки оптимальної технології виробництва мазі емульсійного типу для лікування спермопатій було використано статистично графічну систему Statgraphics Plus for Windows [2].

При проведенні вибору технологічних параметрів гомогенізації 0,5 % мазі катіазину були вибрані наступні фактори (X) та межі їх значень:

X_1 – швидкість перемішування (за технічними характеристиками електродвигуна та попередніми дослідженнями варіювали від 1000 до 3000 об/хв);

X_2 – час перемішування (за попередніми дослідженнями – від 30 до 90 хв);

X_3 – температура початку емульгування (за термогравіметричними характеристиками складових компонентів – від 55 до 70 °С);

X_4 – температура закінчення перемішування (за термографічними характеристиками складових компонентів – від 30 до 40 °С).

В якості функцій відгуку (Y) брали характеристики, що впливають на стабільність мазі та здатність до видавлюваності при заповненні туб:

Y_1 – ефективна в'язкість мазі при швидкості зсуву 92,7 $с^{-1}$, Па·с;

Y_2 – кількість дисперсної фази з діаметром крапель менше 5 мкм, %.

Для оптимізації процесу виготовлення було створено математичну модель, що дозволило отримати кількісну інформацію про вплив кожного фактора на функцію відгуку, розрахувати значення функції відгуку при заданих параметрах технологічного процесу та провести оптимізацію технологічного процесу. В результаті математичної обробки запланованого експерименту одержано регресивне рівняння для ефективної в'язкості у вигляді: $Y_1=-0{,}930792+0{,}00100512X_1+0{,}00551528X_2+0{,}00561667X_3+0{,}0872083X_4+$

$$+0{,}00000765417X_1X_2+0{,}00000225X_1X_3+0{,}000001375X_1X_4-$$

$$-0{,}0000411111X_2X_3+0{,}00000833333X_2X_4-0{,}00113333X_3X_4.$$

Рівняння дає уявлення про кількісний вплив кожного фактору на ефективну в'язкість мазі та показує можливість управління процесом. В результаті математичної обробки запланованого експерименту одержано також регресивне рівняння для відгуку Y_2 у вигляді:

$$Y_2=19{,}6792+0{,}0161333X_1+0{,}36556X_2+0{,}265833X_3-1{,}72917X_4-0{,}00005277083X_1X_2-$$

$$-0{,}0000108333X_1X_3-0{,}00146875X_1X_4+0{,}000194444X_2X_3+0{,}0135417X_2X_4+$$

$$+0{,}0541667X_3X_4.$$

Математичне планування технологічного процесу виготовлення мазі для лікування спермопатій показало, що більшість якісних характеристик м'якого засобу залежить від швидкості та часу перемішування і температури початку емульгування, а запропонована математична модель дозволяє спрогнозувати та визначити оптимальні значення параметрів процесу емульгування при виготовленні м'якої лікарської форми.

Література:

1.Пат. 65485 UA, МПК (2006.01) A61K 9/06. Спосіб одержання м´якої лікарської форми 3–(4,5–дигідротіазол–2–іл)аміду цис–1,2,2–триметилциклопентан–1,3–дикарбонової кислоти / С. П. Кустова, О. Л. Івахненко, М. О. Бойко та ін. ; заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України». – № u 2011 05566 ; заявл. 04.05.2011 ; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23.

2.Дюк В. Обработка данных на ПК в примерах. – СПб. : Питер, 1997. – 240 с.