

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ТАБЛЕТОК ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

¹Алхалаф Малек Валид Ахмад, ¹Рубан Е.А., ²Кутовая О.В., ¹Гербина Н.А.

¹*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина*

Кафедра заводской технологии лекарств

²*Кафедра процессов и аппаратов химико-фармацевтических производств*

n.a.gerbina@gmail.com

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хроническим гипергликемическим состоянием, возникающим в результате дефектов секреции инсулина или резистентности к инсулину. Из-за растущей распространенности СД, его осложнений, учащаются случаи инвалидизации и смертности взрослого населения, что делает диабет приоритетной проблемой здравоохранения всех стран мира.

На сегодня важным направлением в лечении каких-либо патологий является применение лекарственных растений и препаратов на их основе. Одно из таких растений – имбирь лекарственный, который проявляет многогранный спектр терапевтических действий на организм человека, а именно противоопухолевое, антибактериальное, противовоспалительное, обезболивающее, гепатопротекторное, противорвотное, антиоксидантное и многие другие. Ценность имбиря представляет его корневище, в котором содержатся в большом количестве эфирные масла, фенольное соединение (гингеролы), незаменимые аминокислоты, витамины, а также минералы [5].

Предварительными фармакологическими исследованиями было доказано наличие гипогликемического и антиоксидантного действия у сухого экстракта имбиря лекарственного. Проведенный анализ ассортимента антидиабетических лекарственных средств на рынке Украины показал, что препараты на основе имбиря лекарственного отсутствуют, что подтверждает целесообразность и перспективность их разработки [2].

Сухой экстракт имбиря, как и другие растительные экстракты, имеет ряд недостатков: высокую гигроскопичность, неудовлетворительную сыпучесть и прессуемость. Поэтому целью нашей работы было обоснование композиции вспомогательных веществ при разработке оптимального состава таблеток на основе сухого экстракта имбиря лекарственного методом прямого прессования.

Для определения качественного состава было исследовано влияние 3 групп вспомогательных веществ (ВВ) (факторов) на массу для таблетирования с сухим экстрактом имбиря лекарственного: 5% сухие связующие вещества, 1% влагорегуляторы и 1% лубриканты. Каждый фактор – МКЦ 112, Polyplasdone s630 и Kollidone k30 (фактор А), Syloid 244 FP, Neusilin UFL и Aerosil (фактор В), кальция стеарат, Compritol 888 и натрия стеарил фумарат (фактор С), рассматривался на трёх уровнях. На основании проведенных исследований использовали Galen IQ 721 в качестве наполнителя до средней массы таблетки 0,5 г [3, 5].

При планировании эксперимента с качественными факторами использовали трёхфакторный сбалансированный план дисперсионного анализа. Для проверки значимости указанных факторов было проведено 2 серии опытов по 9 экспериментов в каждой. Критериями оптимизации выбрали такие фармакотехнологические параметры: насыпную плотность (y_1), плотность после усадки (y_2) и индекс Карра (y_3). Для полученных таблеток определяли: распадаемость (y_4), устойчивость к раздавливанию (y_5) и истираемость (y_6) [1].

Дисперсионный анализ экспериментальных данных позволил провести сравнительную оценку исследуемых вспомогательных веществ по фармакотехнологическим показателям. Было установлено, что Kollidone k30 оказывает наибольшее влияние на плотность порошка

до усадки и индекс Карра по сравнению с другими связующими веществами: Kollidone k30> Polyplasdone s630> МКЦ 112.

Neusilin UFL 2 оказывает наибольшее влияние на плотность порошка после усадки, индекс Карра, прочность и истираемость по сравнению с другими влагорегуляторами: Neusilin UFL 2 > Aerosil > Syloid 244 FP.

Кальция стеарат, оказывает наибольшее влияние на плотность порошка после усадки, распадаемость и истираемость по сравнению с другими лубрикантами: кальция стеарат < Compritol< натрия стеарил фумарат. Также было установлено, что оптимальным количеством кальция стеарата является 1%.

Для определения количественного состава таблетки на основе имбиря лекарственного, выбранные факторы были изучены на трёх уровнях (-1; 0; 1) с помощью симметричного некомпозиционного плана Бокса-Бенкена, где Kollidone k30 (X_1) варьируется от 2% до 5% с интервалом 1,5%, а Neusilin UFL 2 (X_2) от 1% до 2% % с интервалом 0,5% от средней массы таблетки. Матрица планирования была реализована на основе 2 серий опытов по 7 экспериментов в каждой [3,4].

С помощью регрессионного анализа результатов исследований были получены эмпирические уравнения, устанавливающие связь между значениями фармакотехнологических показателей и количественным составом. С помощью теории многовекторной оптимизации, используя полученные уравнения регрессии, установили оптимальный состав ВВ, который обеспечивает значения всех фармакотехнологических свойств в необходимых интервалах: $0,55 \leq y_1 \leq 0,62$; $0,7 \leq y_2 \leq 0,78$; $20 \leq y_3 \leq 23$; $420 \leq y_4 \leq 530$; $41 \leq y_5 \leq 93,33$; $0,65 \leq y_6 \leq 1$. Причем все показатели равноудалены от заданных значений.

Оптимальным количеством Kollidone k30 (X_1) и Neusilin UFL 2 (X_2) в составе таблеток экстракта имбиря является $X_1 = 3,5\%$ и $X_2 = 1\%$, что обеспечивает насыпную плотность – 0,595 мг/мл, плотность после осадки – 0,765 мг/мл, показатель Карра – 21,295, распадаемость – 439 сек, прочность – 93 Н и истираемость – 0,65%, соответствующие требованиям ГФУ.

Таким образом, с помощью математического планирования, регрессионного анализа и теории многовекторной оптимизации изучено качественное и количественное влияние разных групп ВВ на фармакотехнологические свойства масс для таблетирования и полученных таблеток, благодаря чему определен оптимальный состав таблеток с сухим экстрактом имбиря лекарственного для лечения СД 2 типа.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Експериментальне обґрунтування вибору гіпоглікемічної дози сухого екстракту імбиру на нормоглікемічних щурах / Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна, М. В. Сорокіна, та ін // Фармацевтичний журнал. – 2018. – №1-2. – С 68–75.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко, Л. В. Вронська, С. М. Гурєєва / Тернопіль, ТДМУ «Укрмедкнига». 2008. – 368 с.
4. Свідоцтво 82707 Україна. Літературний твір «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу» / О. В. Кутова, І. В. Ковалевська, Д. С. Кутовий, О. В. Шаповалов, А. О. Журавський; Дата реєстрації 06.11.2018.
5. Ruban O. A. The choice of a filler when developing tablets based on the dry extract of ginger / O. A. Ruban, M. V. Alkhalaf, N. A. Gerbina // EUREKA: Health Sciences. – 2019. – V.3 – P. 26-34.