



Л.О. Бобрицька

Вибір допоміжних речовин орнідазолу за допомогою математичного планування експерименту

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: технологія, таблетки, орнідазол, математичний аналіз.

Ключевые слова: технология, таблетки, орнидазол, математический анализ.

Key words: technology, tablets, ornidazole, mathematical analysis.

За допомогою методу математичного планування експерименту (2^3 факторний план) досліджено вплив допоміжних речовин на основні показники якості таблеток орнідазолу, отриманих з використанням методу вологої грануляції. Встановлено орієнтовані концентрації мікрокристалічної целюлози і крохмалю гліколяту 6,0–8,0% та 4,5–5,5% відповідно у складі таблетних мас за допомогою стандартизованих Парето-карт і тривимірних графіків експериментальної поверхні основних технологічних параметрів.

С помощью метода математического планирования эксперимента (2^3 факторный план) исследовано влияние вспомогательных веществ на основные показатели качества таблеток орнидазола, полученных с помощью метода влажной грануляции. Установлены допустимые концентрации микрокристаллической целлюлозы и крахмала гликолята 6,0–8,0% и 4,5–5,5% соответственно в составе таблетных масс с помощью стандартизованных Парето-карт и трехмерных графиков экспериментальной поверхности основных технологических параметров.

Influence of additional substances on the basic quality parameters of ornidazole tablets, received by means of a method of wet granulation by mathematical planning approach of experiment (2^3 factor plan) has been investigated. Concentrations of microcrystalline cellulose and starch glycolate (6.0-8.0)% and (4.5-5.5)%, respectively in tablet mass composition with standardized Pareto-cards and three-dimensional graphics of experimental surface of the basic technological parameters have been determined.

Системний підхід у розробці складу та технології лікарського препарату являє собою сукупність методологічних принципів і пропозицій, що дозволяють розглядати систему як єдине ціле. Вивчення кожного елементу системи та його зв'язку з іншими дозволяє спостерігати зміни, виявляти специфічні властивості, висувати обґрунтовані пропозиції відносно закономірностей розвитку системи та визначати оптимальний режим функціонування [1,6].

Одним зі способів системного підходу є математичне планування експерименту. При плануванні експерименту складається план, що дозволяє скоротити загальну кількість дослідів, але при цьому добре проаналізувати експеримент і отримати достовірні результати [3,4].

Широке застосування математичних методів планування дозволяє оптимізувати розробку складу допоміжних речовин та їх кількісного вмісту.

Мета роботи

Обґрунтування співвідношення кількості допоміжних речовин, що відібрані до складу таблетних мас з орнідазолом у попередньому дослідженні. Цими допоміжними речовинами є крохмаль картопляний і крохмалю гліколят, що належать до групи розпушувачів, а також мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), яка відіграє роль наповнювача.

Для вибору співвідношення допоміжних речовин використано 2^3 факторний план (три фактори, кожний має два різних рівня), за допомогою якого отримано математичну

модель. Для математичного планування експерименту застосовано графічну систему STATGRAPHICS [2,5].

При проведенні вибору допоміжних речовин у складі таблеток з орнідазолом обрано наступні фактори (X):

X_1 – кількість МКЦ, %;

X_2 – кількість картопляного крохмалю, %;

X_3 – кількість крохмалю гліколяту, %.

У якості функцій відгуку (Y) брали:

Y_1 – розпадання таблеток, хв;

Y_2 – стиранисть таблеток, %;

Y_3 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н.

У табл. 1 і 2 наведено умови проведення дослідів повного трифакторного експерименту.

Таблиця 1

План експерименту

Характеристика планів	Кількість МКЦ, X_1	Кількість крохм. карт., X_2	Кількість крохмалю гліколяту, X_3
Основний рівень	8,0	1,0	5
Інтервал варіювання	1,6	0,2	0,8
Верхній рівень	12	1,5	7
Нижній рівень	4	0,5	3

Таблиця 2

Матриця планування і результати експерименту

№ досліджу	Фактори			Функції відгуку		
	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃
1	4	0,5	7	7	2,57	90
2	12	0,5	7	8	1,56	100
3	12	0,5	3	25	2,04	150
4	12	1,5	3	30	2,56	140
5	4	1,5	7	10	1,25	70
6	4	1,5	3	27	0,86	100
7	4	0,5	3	26	1,34	80
8	12	1,5	7	10	0,73	90

Таблетки готували методом вологої грануляції.

На математичній мові задача пошуку оптимальних кількостей допоміжних речовин формується так, що потрібно отримати певне уявлення функції відгуку Y у вигляді:

$$Y = f(X_1; X_2; X_3; X_4; \dots; X_k),$$

де X₁, X₂, ... – незалежні фактори, що можуть впливати на відгуки Y.

Опис функції відгуку від незалежних факторів проводиться за аналітичним виразом у вигляді:

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^k b_i X_i + \sum_{i=1}^k b_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k b_{ij} X_i X_j,$$

де b₀, b_i, b_{ii}, b_{ij} – теоретичні коефіцієнти регресії.

Оскільки обрано повний факторний експеримент і за ним зібрані усі 8 спостережень, то для розрахунку доступні усі головні ефекти та двофакторні взаємодії.

У результаті математичної обробки запланованого експерименту отримано рівняння регресії для розпадання таблеток у вигляді:

$$Y_1 = 17,875 + 0,75X_1 + 2,75X_2 - 18,25X_3 + 0,75X_1X_2 - 0,25X_1X_3 - 0,25X_2X_3$$

Рівняння дає уявлення про кількісний вплив кожного фактора на час розпадання таблеток.

Для визначення найбільш суттєвого впливу досліджуваних допоміжних речовин на основні параметри отриманих таблеток використано стандартизовану Парето-карту.

На рис. 1 наведено Парето-карту розпадання таблеток орнідазолу залежно від впливу кількості використаних допоміжних речовин.

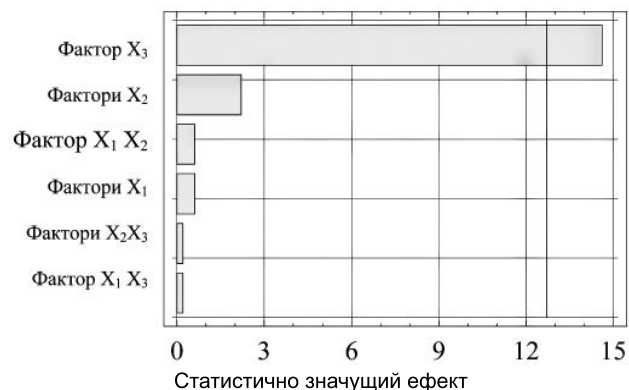


Рис. 1. Парето-карта розпадання таблеток орнідазолу залежно від впливу кількості використаних допоміжних речовин.

Парето-карти стираності й стійкості таблеток до роздавлювання мають аналогічний характер.

На рис. 1 добре видно, що кількість крохмалю гліколяту має найбільш значущий ефект.

Аналіз рівняння регресії показує, що найбільший вплив на розпадання таблеток здійснює фактор x₃ – кількість крохмалю гліколяту; збільшення його концентрації в таблетній масі прискорює час розпадання готових таблеток.

У результаті математичної обробки запланованого експерименту отримано рівняння регресії для стираності таблеток у вигляді:

$$Y_2 = 1,613 + 0,217X_1 - 0,5275X_2 - 0,1725X_3 + 0,3725X_1X_2 - 0,9825X_1X_3 - 0,5475X_2X_3$$

Аналіз рівняння регресії та Парето-карта показують, що найбільший вплив на стираність таблеток мають два фактори: кількість МКЦ і крохмалю гліколяту. Збільшення концентрації крохмалю гліколяту призводить до підвищення значення показника стираності, і навпаки збільшення концентрації МКЦ призводить до його зменшення.

Рівняння регресії для стійкості таблеток до роздавлювання отримано у вигляді:

$$Y_3 = 102,5 + 35,0X_1 - 5X_2 - 30,0X_3 - 5X_1X_2 - 20X_1X_3 - 10X_2X_3$$

Найбільший вплив на міцність таблеток мають два фактори: кількість МКЦ і крохмалю гліколяту. Збільшення концентрації МКЦ підвищує міцність, і навпаки збільшення концентрації крохмалю гліколяту зменшує цей показник.

Математичне планування експерименту показало, що більшість якісних характеристик таблеток орнідазолу залежать від кількості крохмалю гліколяту та МКЦ.

Слід зазначити, що досліджувана концентрація крохмалю картопляного майже не впливає на основні показники якості таблеток, тому у складі допоміжних речовин його кількість буде визначено експериментальним шляхом.

Для визначення оптимальних кількостей допоміжних речовин будували тривимірний графік експериментальної поверхні з урахуванням критеріїв розпадання таблеток і їх стійкості до роздавлювання (міцності), рис. 2 і 3.

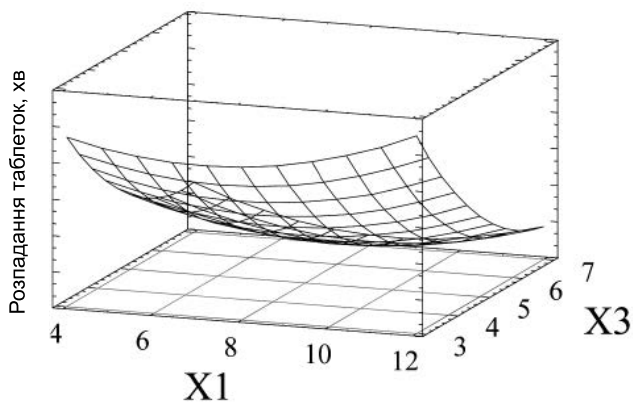


Рис. 2. Експериментальна поверхня розпадання таблеток залежно від кількості МКЦ (фактор X₁) та крохмалю гліколяту (фактор X₃).

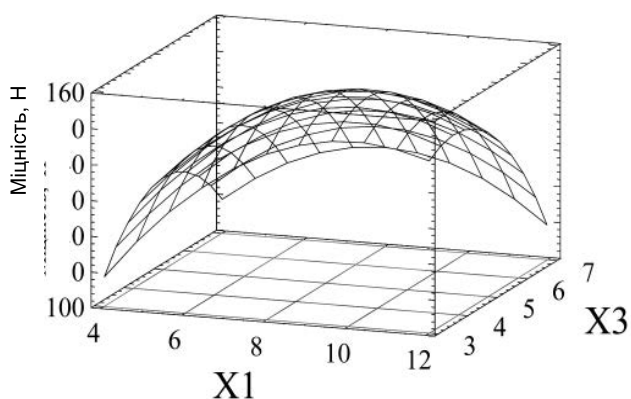


Рис. 3. Експериментальна поверхня міцності таблеток залежно від кількості МКЦ (фактор X_1) та крохмалю гліколяту (фактор X_3).

Встановлено, що максимум стійкості таблеток до роздавлювання і мінімум часу розпадання таблеток припадає на співвідношення МКЦ і крохмалю гліколяту 6,0–8,0% і 4,5–5,5% відповідно.

Остаточний склад таблетних мас і готових таблеток буде визначено в процесі технологічного експерименту.

Висновки

За допомогою методу математичного планування експерименту (2^3 факторний план) досліджено вплив МКЦ, крохмалю картопляного та крохмалю гліколяту на основні показники якості таблеток з орнідазолом.

За допомогою стандартизованих Парето-карт і тривимірних графіків експериментальної поверхні основних технологічних параметрів таблеток орнідазолу обґрунтовано орієнтовані концентрації МКЦ і крохмалю гліколяту 6,0–8,0% і 4,5–5,5% відповідно у складі таблетних мас.

Література

1. Адлер Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. – М.: Изд-во «Наука», 1976. – 278 с.
2. Гладух С.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха: дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01 / Гладух Євгеній Володимирович. – Х., 2004. – 259 с.
3. Грошовый Т.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии / Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. – К.: Вища школа, 1992. – 187 с.
4. Дюк В. Обработка данных на ПК примерах / Дюк В. – СПб.: Наука, 1997. – 240 с.
5. Дмитрієвський Д.І. Вибір допоміжних речовин для отримання шипучих таблеток пульмонологічного призначення комплексної дії методом вологої грануляції / Д.І. Дмитрієвський, І.І. Басакіна, Н.А. Гербіна // Вісник фармації. – 2010. – №4 (64) – С. 10–12.
6. Зайцев О.І. Теоретичне і експериментальне обґрунтування виробництва синтетичного целоліту та розробка лікарських препаратів на його основі: дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01 / Зайцев Олександр Іванович. – Х., 2003. – 352 с.

Відомості про автора:

Бобрицька Л.О., доцент каф. ЗТЛі НФаУ.

Адреса для листування:

Бобрицька Лариса Олександрівна, м. Харків, пр. Косіора, 71, кв. 49.
Тел.: (097) 379 85 85.