

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ З МЕТОЮ ПІДБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ СУСПЕНЗІЙНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Ключові слова: математичне планування експерименту, суспензійна лікарська форма, допоміжні речовини, дисперсійний аналіз

Одним з етапів фармацевтичного розроблення є створення складу та технології лікарської форми. На сьогодні виходячи з економічної доцільності вітчизняні підприємства найбільшу увагу приділяють створенню препаратів-генериків. В умовах конкуренції виграє те фармацевтичне підприємство, яке створить ефективний лікарський засіб (ЛЗ) в найкоротший термін. З метою наукового обґрунтування якісного і кількісного складу ЛЗ розробник здійснює велику кількість експериментальних досліджень. Методи математичного планування дають змогу скоротити кількість досліджень, вивчити всі фактори, які можуть впливати на властивості ЛЗ та встановити його кількісний склад [4]. Експеримент складається з певних етапів. Спочатку необхідно встановити кількість факторів для вивчення та визначитись з їх рівнями. Це здійснюється за допомогою апріорного ранжування факторів. При встановленні переліку факторів для подальших досліджень їх умовно поділяють на якісні та кількісні. З метою вивчення якісних факторів використовують плани дисперсійного аналізу [4].

У зв'язку з тим, що суспензійна лікарська форма є багатокомпонентною системою, при її створенні вивчають велику кількість факторів. Основною метою вивчення якісних факторів є підбір якісного складу композиції. У разі створення суспензій основну увагу приділяють вивченню впливу поверхнево-активних речовин (сурфактантів), компонентів буферної системи, антимікробних консервантів, антиоксидантів, ізотонічних та ізогідричних компонентів, суспендуючих агентів, наповнювачів, коригентів запаху та смаку для лікарської форми.

Серед кількісних факторів визначають концентрації діючих та допоміжних речовин, температуру розчинника для змочування нерозчинних часток, час перемішування, швидкість обертів гомогенізатора, тиск за фільтрації надосадової рідини та інше.

До офтальмологічних суспензій висуваються ті ж самі вимоги, що і до крапельно-розчинів (згідно з Державною Фармакопеею України) [2]. Вони повинні бути стабільними, стерильними, ізотонічними, ізогідричними, містити точне дозування діючих речовин, виготовлятися в умовах асептики, бути зручними у застосуванні. Специфічними вимогами для суспензійних форм є заданий розмір частинок (до 25 мкм – для офтальмологічних суспензій), швидкість їх осідання та ресуспендованість [2].

Метою нашої роботи було теоретичне й експериментальне обґрунтування якісного складу багатокомпонентного, комбінованого лікарського засобу у формі суспензії для застосування в офтальмології та отології з використанням методів математичного планування.

Матеріали та методи дослідження

Для розроблення складу і технології суспензії використовували метод математичного планування експерименту, для оброблення результатів – дисперсійний аналіз та комп'ютерну програму в режимі Excel.

У план експерименту включено допоміжні речовини, які найбільшою мірою використовують при створенні суспензійних лікарських форм для топічного застосування в офтальмології та отології. Вони були умовно поділені на 4 групи залежно від хімічної структури та функціонального призначення. Нами було виділено такі групи допоміжних речовин: суспендуючі агенти, сурфактанти, осмотичні агенти та компоненти буферної системи.

Перелік факторів та їх рівні представлено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Досліджувані фактори та їх рівні у чотирифакторному дисперсійному аналізі

Фактори	Рівні факторів
А – сурфактанти	a ₁ – Тилоксапол
	a ₂ – Твін-80
	a ₃ – Твін-20
	a ₄ – Полоксамер 188
В – осмотичні агенти	v ₁ – Натрію хлорид
	v ₂ – Калію хлорид
	v ₃ – Сорбітол рідкий
	v ₄ – Манітол
С – компоненти буферної системи	c ₁ – Ацетатний буфер
	c ₂ – Фосфатний буфер
	c ₃ – Натрію гідроксид/ Кислота хлористоводнева
	c ₄ – Боратний буфер
D – суспендуючі агенти (регулятори в'язкості середовища)	d ₁ – Гідроксиетилцелюлоза
	d ₂ – Гідроксипропілметилцелюлоза
	d ₃ – Полівініловий спирт
	d ₄ – Метилцелюлоза

Сурфактанти знижують поверхневий натяг та забезпечують змочування твердого компоненту у суспензійному середовищі. В даному експерименті ми використовували дозволені до застосування в офтальмологічній та отологічній практиці поліоксидильовані неіонні сурфактанти. Їх властивості вивчали за допомогою вимірювання часу змочування нерозчинної у дисперсійному середовищі діючої речовини [6].

Важливим технологічним завданням є виготовлення офтальмологічних препаратів, осмотичний тиск яких відповідає осмотичному тиску слізної рідини. Тому в окрему групу факторів ми виділили групу осмотичноактивних речовин [6]. Велике значення у разі застосування очних лікарських форм має рН розчину. Середнє значення рН слізної рідини – 7,4. Очні засоби з таким значенням рН найбільш сприятливі з огляду сприйняття організмом. Однак відносно комфортними є також препарати, що мають рН від 5,8 до 9,0. Для регулювання значення рН очних крапель застосовують буферні розчинники, що запобігають подразненню та неприємним відчуттям пацієнтів при інстиляціях [1].

В окрему групу ми виділили суспендуючі агенти з групи целюлози, які здатні збільшувати в'язкість дисперсійного середовища, впливати на швидкість осідання частинок та підтримувати останні у сепарованому стані [3, 5].

Результати досліджень композицій суспензійної лікарської форми з використанням дисперсійного аналізу (за чотирифакторним експериментом на основі греко-латинського квадрату 4x4) наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Матриця планування експерименту та результати досліджень композицій суспензійної лікарської форми

№ серії	A	B	C	D	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'
1	a_1	b_1	c_1	d_1	119	121	3	5	46	48	2,44	2,46	300	302	5	5
2	a_1	b_2	c_2	d_4	129	131	13	15	28	30	2,05	2,07	264	266	3	5
3	a_1	b_3	c_3	d_2	124	126	12	14	35	37	2,08	2,1	163	165	3	3
4	a_1	b_4	c_4	d_3	134	136	19	21	22	24	1,8	2	157	159	5	5
5	a_2	b_1	c_2	d_3	194	196	21	23	21	23	1,78	1,8	299	301	5	5
6	a_2	b_2	c_1	d_2	184	186	14	16	33	35	2,04	2,06	261	263	5	5
7	a_2	B_3	c_4	d_4	189	191	16	18	26	28	2,01	2,03	156	158	3	5
8	a_2	b_4	c_3	d_1	179	181	5	7	44	46	2,28	2,3	162	164	3	5
9	a_3	b_1	c_3	d_4	289	291	17	19	25	27	2,04	2,06	306	308	2	2
10	a_3	b_2	c_4	d_1	279	281	6	8	42	44	2,31	2,33	262	264	3	5
11	a_3	b_3	c_1	d_3	294	296	23	25	19	21	1,85	1,87	155	157	2	4
12	a_3	b_4	c_2	d_2	284	286	18	20	30	32	2,06	2,08	156	158	3	5
13	a_4	b_1	c_4	d_2	326	328	19	21	28	30	2	2,02	299	301	3	5
14	a_4	b_2	c_3	d_3	334	336	26	28	16	18	1,69	1,71	266	268	2	2
15	a_4	b_3	c_2	d_1	324	326	8	10	39	41	2,2	2,22	155	157	2	4
16	a_4	B_4	c_1	d_4	329	331	20	22	24	26	2,01	2,03	154	156	3	5

П р и м і т к и: y_1 і y_1' – швидкість змочування нерозчинного компоненту першої і другої серії дослідів відповідно, с;

y_2 і y_2' – ресуспендованість першої і другої серії дослідів відповідно, с;

y_3 і y_3' – швидкість осідання частинок першої і другої серії дослідів відповідно, хв;

y_4 і y_4' – в'язкість першої і другої серії дослідів відповідно, мПа·с;

y_5 і y_5' – осмоляльність першої і другої серії дослідів відповідно, мосмоль/кг;

y_6 і y_6' – стабільність показника рН за зберігання першої і другої серії дослідів відповідно, бали.

Отримані результати піддавали статистичній обробці, на основі чого робили висновок про значимість того чи іншого фактора і його рівнів для вивчення показників суспензійної лікарської форми.

Результати досліджень та обговорення

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на швидкість змочування нерозчинних частинок впливають два вивчені фактори: сурфактанти та суспендуючі агенти. При цьому, чим менший час змочування нерозчинних частинок, тим кращі технологічні параметри виготовлення суспензії. Серед сурфактантів «лідерами» виявились тилохарол та твін-80, серед суспендуючих агентів – гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) та гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ). Незначущість факторів В та С показує, що при використанні будь-якого із осмотичних агентів та компонентів буферної системи отримують близькі результати.

При вивченні впливу факторів на ресуспендованість та швидкість осідання частинок, встановлено, що найбільш значущими факторами є суспендуючі агенти та сурфактанти. При цьому чим менший час ресуспендування суспензії, тим краще забезпечується однорідність дозування. Чим більший час осідання частинок суспензії, тим кращим вважається препарат з боку використання його пацієнтом. Незначущість факторів В та С показує, що при використанні будь-якого із осмотичних агентів та компонентів буферної системи отримують близькі результати. Серед суспендуючих агентів оптимальними виявились ГПМЦ та ГЕЦ. Серед сурфактантів – твін-80 та тилоксапол.

У результаті проведених досліджень встановлено, що на осмоляльність суспензії

впливають два фактори: осмотичні агенти та компоненти буферної системи. Незначущість факторів А та D показує, що при використанні будь-якого із сурфактантів або суспендуючих агентів отримують близькі результати. При цьому оптимальне значення осмоляльності очних крапель – 300 мосмоль/кг. Регламентовані одиниці осмоляльності за ДФУ: 214,20–655,24 мосмоль/кг [2]. Серед осмотичних агентів «лідерами» виявились натрію хлорид та калію хлорид, серед компонентів буферної системи – гідроксид натрію/хлористоводнева кислота.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на в'язкість суспензії впливають два вивчених фактори: суспендуючі агенти та сурфактанти. Незначущість факторів В та С показує, що при використанні будь-якого із осмотичних агентів та компонентів буферної системи отримують близькі результати. При цьому чим більша в'язкість суспензії, тим менша агрегаційна та седиментаційна нестабільності. Найкращими сурфактантами виявились твін-20 та тилоксапол. Серед суспендуючих агентів для подальших досліджень були відібрані ГПМЦ та ГЕЦ.

У процесі вивчення впливу факторів на стабільність показника рН встановлено, що єдиним значущим фактором є компоненти буферної системи. Незначущість факторів А, В та D показує, що при використанні будь-якого із сурфактантів, осмотичних та суспендуючих агентів отримують близькі результати. При цьому оцінку динаміки показника рН здійснено протягом 6 місяців. Оцінку показника рН подано в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Оцінка динаміки показника рН протягом терміну зберігання

Динаміка показника рН протягом терміну зберігання	Бали
До 0,1	5
0,1–0,2	4
0,2–0,3	3
0,3–0,4	2

За результатами стабільності для подальших досліджень було обрано ацетатний буфер.

В и с н о в к и

1. За результатами проведених досліджень встановлено вплив характеру різних груп допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості суспензійної лікарської форми.

2. Обрано оптимальні допоміжні речовини для подальших досліджень з метою розроблення складу та технології комбінованого лікарського засобу для топічного застосування.

Л І Т Р А Т У Р А

1. Андрюкова Л. Н. Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 50–55.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше видання. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
3. Кедик С. А., Алексеев К. В., Грицкова И. А. Полимеры для фармацевтической технологии. – М.: САРМА, 2011 – 511 с.
4. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
5. Annick L. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – V. 57. – P. 1595–1639.
6. Yusuf A., Kari L. Industrial perspective in ocular drug delivery // Ibid. – 2006. – V. 58. – P. 1258–1268.

Надійшла до редакції 07. 05. 2012.

И. В. Завалько

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ
ЭКСПЕРИМЕНТА С ЦЕЛЬЮ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
ДЛЯ СУСПЕНЗИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента, суспензионная лекарственная форма, вспомогательные вещества, дисперсионный анализ

Р Е З Ю М Е

На основе математического планирования эксперимента установлена зависимость фармако-технологических свойств суспензионной лекарственной формы от различных типов вспомогательных веществ, оптимальные из которых были отобраны для дальнейших исследований.

I. V. Zavalko

THE USE OF METHODS OF EXPERIMENT'S MATHEMATICAL PLANNING
FOR A SELECTION OF THE OPTIMUM COMPOSITION
FOR THE SUSPENSION DRUG FORM

Key words: mathematical experiment planning, suspension, excipients, dispersion analysis

S U M M A R Y

On the basis of mathematical experiment planning the dependence of pharmaco-technological properties of suspension from different types of excipients has been established. The optimal of them have been selected for further research.