

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ДЛЯ ПІДБОРУ ОПТИМАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ПОЛІМЕРНОЇ ОБОЛОНКИ ТАБЛЕТОК «АНТРАЛЬ»

Ключові слова: математичне планування експерименту, плівкові покриття, тверді лікарські форми, допоміжні речовини, таблетки-ядра

Перспективними напрямками розвитку вітчизняної промислової фармацевції є розробка і впровадження у промислове виробництво нових лікарських форм, які поповнять асортимент лікарських засобів вітчизняного виробництва, що за своєю ефективністю та якістю не поступаються зарубіжним аналогам.

Інтенсифікація наукових досліджень, успіх проведення дослідних і експериментальних робіт у фармацевції ґрунтується на використанні методів математичного планування наукового пошуку у галузі синтезу нових фармакологічно активних речовин, а також при розробці оптимального складу, технології лікарських форм, оптимізації контролю якості, проведенні біофармацевтичних досліджень.

В Україні математичне планування експерименту широко використовується науковими школами Т. А. Грошового, В. О. Головкіна у провідних навчальних та науково-дослідних закладах медичного і фармацевтичного профілю [2]. З ініціативи науковців Національного фармацевтичного університету до навчального плану магістрів включено дисципліну «Планування експерименту».

Математичне планування експерименту широко використовується зарубіжними науковими школами, які працюють над створенням нових твердих лікарських форм та оптимізацією введення допоміжних речовин до складу таблетованих форм [3, 4, 6].

Автори А. Гаврилов, І. Залукіна, А. Петров для вирішення завдання оптимізації складу барвників і пігментів в дражувальній оболонці таблеток застосовують метод математичного планування багатofакторного експерименту. Використана авторами методика планування експерименту є оптимальним методом вирішення завдання оптимізації кольору оболонки при мінімальній кількості дослідів. Титану двоокис, тропеолін і кислотний червоний у співвідношенні 1,8:0,34:0,018 забезпечує однорідний жовто-гарячий колір забарвленого шару в координатах RGB255,102,0 відповідно. При цьому встановлена достатня відтворюваність моделі ортогонального центрального композиційного плану другого порядку з даними експерименту і умовами виробництва [1].

М. Вітман та М. Джордан вивчали стабільність кольору плівкопокриття, зокрема взаємний вплив полімера і пігмента. На прикладі рецептур (полімера – 62,5 %, пігмента – 31,25 % і пластифікатора (ПЕГ) – 6,25 %) досліджено вплив різних пігментів (блакитний N1 і 2, жовтий 5 і 6, червоний N3) і полімерів (гідроксіпропілметилцелюлоза, гідроксіпропілцелюлоза, полівініловий спирт, метилцелюлоза) на стабільність забарвлення плівкоутворюючого покриття. В процесі експерименту 20 %-ну дисперсію попередньо змішаних компонентів рецептур у воді наносять у вигляді плівки товщиною 150 мкм на білу пластинку, яку висушують при температурі 40 °С протягом 2 год, піддають впливу світла при 765 Вт/м протягом 1 год і опромінують денним світлом протягом 24 год. Встановлено, що жоден з досліджуваних полімерів (особливо похідні целюлози) не має переваг перед іншим. Найменші зміни у кольорі плівки відмічено для полівінілового спирту. Також показано, що жоден з досліджених пігментів не є стабільним у суміші з полімерами, блакитний N2 є найкращим у суміші

зі всіма полімерами, окрім метилцелюлози, відмічено найменші зміни у забарвленні. Барвник червоний N3 є найнестабільнішим у суміші зі всіма полімерами, окрім ПВС. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що жоден з пігментів не проявляє кращої стабільності і в кожному конкретному випадку існують кращі пігменти. Відмічено, що при виборі оптимального пігмента необхідно враховувати фізико-хімічну взаємодію компонентів рецептур [7].

Метою роботи є теоретичне й експериментальне обґрунтування використання методів математичного планування у розробці та експериментальних дослідженнях твердих лікарських форм у промислових умовах на прикладі вибору оптимального складу допоміжних речовин для отримання полімерної оболонки препарату «Антраль» у вигляді таблеток.

Матеріали, методи і результати дослідження та їх обговорення. На сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі оптимальний рівень підготовки фармацевтичних працівників до використання інформаційних технологій забезпечує реалізацію математичного планування експерименту при проведенні наукових досліджень.

На нашу думку, для оптимізації розробки складу і технології лікарських засобів в умовах лабораторії промислової фармації необхідно використовувати найефективніші методи математичного планування експерименту. Створення нового лікарського засобу або нової лікарської форми є складним багатоступеневим процесом експериментальних досліджень, що може містити тривалі стадії, потребує використання методу математичного планування. Так, для розробки і впровадження нових твердих лікарських форм у промислових умовах використовують різні групи допоміжних речовин для оболонки таблеток: плівкоутворювачі, пігменти, барвники, пластифікатори, стабілізатори та ін. При цьому вивчають вплив багатьох якісних факторів на структуру і властивості полімерної плівки з використанням планів дисперсійного аналізу. За допомогою цього методу можна розділити загальну суму квадратів спостережень на складові, що зумовлені впливом різних факторів та їх взаємодією.

З метою здійснення добору раціонального складу композиції допоміжних речовин для покриття таблеток-ядер «Антраль» нами використано метод математичного планування експерименту – трифакторний дисперсійний аналіз на основі методу латинського квадрату.

Перелік факторів та їх рівні наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Перелік факторів та їх рівні

Фактори	Рівні факторів
А – вид плівкоутворювача	a ₁ – жовтий колір на основі гіпромелози; a ₂ – темно-червоний колір на основі полівінілового спирту; a ₃ – темно-коричневий колір на основі метилцелюлози;
В – кількість покриття на таблетці (% від середньої маси таблетки)	b ₁ – 3% b ₂ – 4% b ₃ – 5%
С – співвідношення білої підложки та кольорового покриття (% від середньої маси таблетки)	c ₁ – 1:3 c ₂ – 2:3 c ₃ – 0:3

Оскільки таблетки-ядра мають гідрофобну поверхню та світлочутливі властивості, в процесі добору плівкоутворювачів виходили з того, щоб плівка мала високу адгезію до поверхні, а ядро таблетки було захищене від світла. Виходячи з цього, в якості плівкоутворювачів використовували різні полімери: гіпромелозу, метилцелюлозу та полівініловий спирт, які показали себе краще в попередньому експерименті. А для поліпшення світлозахисних властивостей плівки до складу оболонки вводили підложку білого кольору на основі полімера аналогічного тому, який використовували в кольоровому покритті. Було вивчено кількість покриття на поверхні таблетки, а

також співвідношення білої підложки та кольорового покриття для відбору найкращого співвідношення оптимального складу для маскування поверхні таблетки-ядра від впливу УФ-випромінювання.

Результати досліджень з використанням дисперсійного аналізу представлені в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Матриця планування експерименту та результати досліджень композиційних покриттів таблеток-ядер «Антраль» за трифакторним експериментом на основі латинського квадрату 3x3

Номер композиції	A	B	C	y_1	y_2
1	a_1	b_1	c_1	3	100,99
2	a_2	b_3	c_2	5	99,00
3	a_3	b_1	c_3	3	101,40
4	a_1	b_2	c_3	4	100,25
5	a_2	b_2	c_3	4	101,03
6	a_3	b_2	c_1	3	99,08
7	a_1	b_3	c_3	4	98,34
8	a_2	b_3	c_1	5	98,75
9	a_3	b_1	c_2	4	101,93

П р и м і т к а: y_1 – оцінка зовнішнього вигляду (бали);

y_2 – розчинення (%).

Якість покриття таблеток аналізували за показником «Опис» та адгезії до поверхні ядра таблетки. Зовнішній вигляд таблеток-ядер «Антраль» оцінювали за п'ятибальною шкалою.

Вплив рівнів фактора А можна ранжувати в такий ряд $a_2 > a_1 > a_3$. В результаті обрано темно-червоний колір таблеток на основі полівінілового спирту. Серед рівнів факторів В і С встановлено такі закономірності: $b_3 > b_2 > b_1$ та $c_2 > c_1 > c_3$, тобто товщина оболонки в 5 % від середньої маси таблетки найкраще захищає таблетку-ядро від світла, а співвідношення білої підложки до темно-червоного покриття 2:3 має найбільш рівномірний колір.

Оптимальною було взято кількість системи для покриття з розрахунку не більше ніж 3 % від маси таблетки.

Під час покриття таблеток-ядер або таблеток-ядер, вкритих білою підложкою, при нанесенні темно-червоного покриття на початку процесу колір поверхні оболонки нерівномірний, а при нанесенні всієї кількості суспензії (3 % від середньої маси таблетки) колір вирівнюється.

Найбільш однорідний відтінок темно-червоного кольору був одержаний при нанесенні червоного покриття поверх білої оболонки.

У результаті проведених експериментальних досліджень було вивчено кількість покриття на поверхні таблетки, обрано оптимальний вид плівкоутворювача, а також встановлено співвідношення білого та кольорового покриття з метою маскування таблетки-ядра від впливу УФ-випромінювання.

Вплив досліджуваних факторів на якість таблеток-ядер «Антраль» аналізували з використанням експериментальних даних: оцінки зовнішнього вигляду (бали); розчинення (%) таблеток-ядер, покритих плівковими покриттями за складом експериментальних композицій.

Як видно з табл. 2, кількість вивільненої діючої речовини за 45 хв (тест розчинення) залишалась майже у всіх серіях дослідів на одному рівні і тільки незначно знижена в серіях з найбільшою товщиною оболонки.

В и с н о в к и

1. Створення лікарського засобу є складним багатоступеневим процесом експериментальних досліджень, отже для оптимізації розробки складу і технології лікарських засобів в умовах лабораторії промислової фармації необхідно використовувати найефективніші методи математичного планування експерименту.

2. З використанням методу трифакторного дисперсійного аналізу встановлено оптимальний склад та співвідношення допоміжних речовин для покриття таблеток-ядер препарату «Антраль».

1. *Гаврилов А., Залукіна І., Петров А.* Применение метода математического планирования для задачи оптимизации состава красителей и пигментов в дражированной оболочке таблеток/ А.Гаврилов, І. Залукіна, А. Петров // Хим.-фармац. журн. – N 4. – 2002, т. 36. – С. 44–47.

2. *Грошовий Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А.* Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии / Т.А.Грошовий., Е.В.Маркова, В.А.Головкин. – К.: Вища шк., 1992. – 187 с.

3. *Маркова Е.В.* Руководство по применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами / Е.В. Маркова. Челябинск: Юж.-Урал. кн. изд-во, 1971. – 144 с.

4. *Налимов В.В.* Теория эксперимента / В.В.Налимов. – М.: Наука, 1971. – 208 с.

5. *Dahan A., Miller J., Amidon G.* Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs/ A. Danan, J. Miller, G. Amidon // AAPS Journal. – 2009. – Vol. 11. – № 6. – P. 740–746.

6. *Fisher R.A., Yates F.* Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research, Oliver and Boyd / R.A.Fisher, F.Yates. Edinburgh 1963. – 155 p.

7. *Whiteman M., Jordan M.P.* Colour stability of film coatings: polymer and pigment effects / M.Whiteman, M. P.Jordan // J. Pharm. and Pharmacol. – 1998, T. 50. – P. 59.

Надійшла до редакції 23.01.2012.

С. Н. Гуреева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ ПОЛИМЕРНОЙ ОБОЛОЧКИ ТАБЛЕТОК «АНТРАЛЬ»

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента, пленочное покрытие, твердые лекарственные формы, вспомогательные вещества, таблетки-ядра.

В статье опубликованы результаты использования математического планирования эксперимента по подбору оптимального состава пленочного покрытия для твердых лекарственных форм – таблеток-ядер «Антраль».

S. N. Gureyeva

THE USE OF METHODS OF MATHEMATICAL PLANNING FOR THE SELECTION OF THE OPTIMUM COMPOSITION OF THE POLYMER SHELL FOR TABLETS «ANTRAL'»

Key words: mathematical experiment planning, film coating, solid dosage form, excipients, core of tablets

In an article the results published of the use of mathematical planning optimal selection of experiments film coating for solid dosage forms-tablets-core «Antral'».