

## МАТЕМАТИЧНЕ ПЛАНУВАННЯ ЯК ЕТАП РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ

© Л. І. Шульга, І. П. Стороженко<sup>1</sup>

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** за допомогою методу математичного планування встановлено вплив факторів: співвідношення сировина-екстрагент, час настоювання, концентрація спирту етилового на параметр «густина настоянки». Визначено, що час настоювання серед всіх досліджуваних факторів є малозначущим. Отримано модель квадратичної залежності. Для кращої узгодженості з експериментальними даними у подальшому необхідно використовувати моделі більш високого (третього) порядку.

**Ключові слова:** математичне планування, розробка складу та технології, рослинний засіб.

**Вступ.** Розробка нових фітохімічних препаратів широкого спектра фармакологічної дії продовжує залишатися важливим завданням сучасної фармацевтичної технології. Тому актуальним є проведення досліджень зі створення лікарських засобів на основі рослинної сировини для застосування у стоматологічній практиці при запальних процесах пародонта і слизової оболонки порожнини рота [7].

Проведеними попередніми дослідженнями обґрунтовано якісний склад та кількісний вміст вихідної лікарської рослинної сировини (ЛРС) складної настоянки та вивчено її технологічні властивості. При розробці технології фітозасобу для терапевтичної стоматології необхідно забезпечити максимальне вилучення біологічно активних речовин з ЛРС. Для вирішення даного завдання потрібно враховувати вплив всіх факторів на процес екстрагування [4, 5, 6].

Для оптимізації процесів отримання екстракційних препаратів зі зборів рослинних композицій раціонально використовувати інтегрований пакет обробки статистичних даних, наприклад StatSoft [3], як найпопулярніший серед статистичних програм.

Мета роботи – отримання регресійної моделі фітохімічного процесу для обґрунтування складу і технології екстракційного препарату для стоматології.

**Методи дослідження.** Як об'єкти для проведення запланованого дослідження використано модельні настоянки з рослинної суміші, яка містить кореневища і корені родовика, кореневища айру і корені солодки.

При виготовленні зразків настоянок співвідношення сировина : екстрагент становило 1:5; 1:7,5 та 1:15 (фактор  $x$ ). Наступний фактор  $t$  – час настоювання (7, 9, 11 діб). Як екстра-

гент застосовували водно-спиртові суміші з концентрацією спирту етилового 40, 60, 80 % (фактор  $C$ ). Як функцію відгуку, керуючись вимогами ДФУ до статті «Настойки», вибрано параметр – густину ( $\rho$ ), яка залежить від вищеперелічених факторів. При використанні випадкової вибірки необхідно встановити пошукову залежність у класі ступеневих поліномів, тобто відшукати функцію  $f(x, t, C)$ , яка є найближчою до  $\rho(x, t, C)$ .

Оскільки густина настоянки є складною функцією від  $C$ , при аналізі функції відгуку ми повинні враховувати вплив на густину настоянки концентрації спирту етилового, який застосовано при виготовленні кожного з модельних зразків. Крім означеного, ще ряд факторів (температура навколишнього середовища, чистота екстрагенту та ін.) можуть чинити вплив на значення досліджуваного показника. Для уникнення пов'язаних з цим помилок, аналізували розраховані значення відносної густини як відношення густини настоянки до густини спиртових розчинів –  $\rho_0$ , які визначали окремо.

Екстракцію ЛРС проводили шляхом мацерації. Оскільки ми передбачали, що залежність густини від факторів може бути нелінійною, то застосовували центральний композитний рототабельний план (ЦКРП) другого порядку, який реалізовано в пакеті StatSoft [1,2,4].

**Результати й обговорення.** Матрицю планування досліджень при використанні ЦКРП представлено у таблиці 1, до якої внесено одержані значення функції відгуку виготовлених за планом 18 зразків настоянок.

На підставі одержаних результатів при визначенні густини водно-спиртових сумішей у діапазоні від 20 до 90 % побудовано регресійну модель другого порядку

Таблиця 1. Матриця планування з одержаними експериментальними значеннями

№ за/п	Фактори						Функція відгуку	
	співвідношення сировина-екстрагент		час настоювання		концентрація спирту етилового		розрахункова	експериментальна
	$x$	$7,5(x - \bar{x})$	$t$ , діб	$\frac{t - \bar{t}}{2}$	$C$ , %	$\frac{C - \bar{C}}{20}$	$\rho/\rho_0$	$(\rho/\rho_0)_e$
1	1:5	+1	11	+1	80	+1	1,05041	1,04959
2	1:15	-1	11	+1	80	+1	1,02918	1,02769
3	1:5	+1	11	+1	40	-1	1,01716	1,01687
4	1:15	-1	7	-1	40	-1	1,00617	1,00490
5	1:5	+1	7	-1	40	-1	1,01064	1,01004
6	1:15	-1	7	-1	80	+1	1,02324	1,02144
7	1:5	+1	7	-1	80	+1	1,04094	1,04000
8	1:15	-1	11	+1	40	-1	1,00915	1,00800
9	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02600
10	1:7,5	0	9	0	23,36	-1,6818	1,00475	1,00363
11	1:7,5	0	12,36	+1,6818	60	0	1,02877	1,03000
12	1:4,07	+1,6818	9	0	60	0	1,03195	1,03253
13	1:7,5	0	9	0	93,63	+1,6818	1,04707	1,04903
14	1:7,5	0	5,63	-1,6818	60	0	1,01831	1,02005
15	1:47,1	-1,6818	9	0	60	0	1,01033	1,01272
16	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02366
17	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02388
18	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02760

$\rho_0 = a_0 + a_1C + a_2C^2$ , де:  $a_0 = 0,9853 \pm 0,0004$ ,  
 $a_1 = -1,8764 \cdot 10^{-4} \pm 2,1943 \cdot 10^{-5}$  і  $a_2 = -1,676 \cdot 10^{-5} \pm 2,5757 \cdot 10^{-6}$ . Коефіцієнти детермінації

$R^2 = 0,99992$  і  $R^2_{adjusted} = 0,99986$  близькі до одиниці, що свідчить про узгодженість теоретичного рівняння з експериментальними даними.

За допомогою програми «Statistica» StatSoft отримано коефіцієнти поліноміальної регресії

відносної густини настоянки  $\rho/\rho_0$  (табл. 2).

Аналіз значущості цих коефіцієнтів проведено за  $T$ -тестом для імовірності 0,95 і представлено на карті Парето (рис. 1). На підставі одержаних даних відмічаємо, що значення  $T$ -критерію коефіцієнтів для складових  $x$ ,  $t$ ,  $C$  і  $x \cdot C$  більше критичного значення 2,57, а для складових  $x^2$ ,  $t^2$ ,  $x \cdot t$ ,  $C \cdot t$  і  $C^2$  менше. Але коефіцієнти складових  $x^2$ ,  $t^2$ ,  $x \cdot t$  і  $C \cdot t$  до критичного значення і тому у подальшому вважаємо їх незначущими.

Таблиця 2. Регресійні коефіцієнти

Коефіцієнт детермінації	$R^2 = 0,99171$ ; $R^2_{adjusted} = 0,97678$		
	Фактор	середнє значення коефіцієнтів	довірчий інтервал $p = 0,95$
Середній		0,970666	0,896841   1,044490
Сировина: екстрагент ( $x$ )		-0,001592	-0,223029   0,219845
Сировина: екстрагент ( $x^2$ )		-0,414090	-0,952386   0,124206
Час настоювання ( $t$ )		0,004028	-0,007386   0,015443
Час настоювання ( $t^2$ )		-0,000248	-0,000846   0,000350
Кількість етанолу ( $C$ )		0,000179	-0,000651   0,001008
Кількість етанолу ( $C^2$ )		$3,869 \cdot 10^{-7}$	-0,000006   0,000005
$(x \cdot t)$		0,006628	-0,008806   0,022062
$(x \cdot C)$		0,002480	0,000936   0,004023
$(C \cdot t)$		0,000018	-0,000033   0,000070

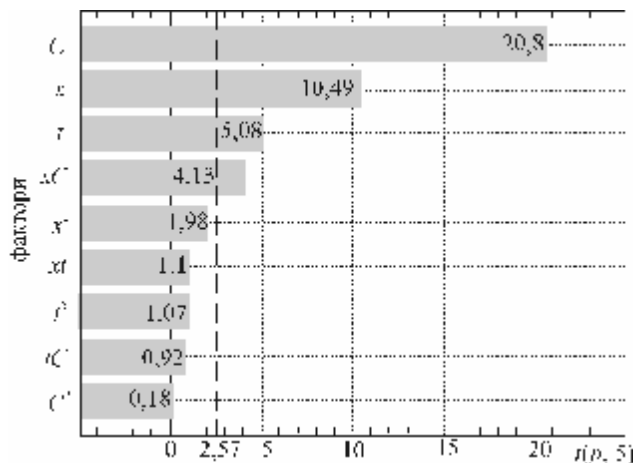


Рис. 1. Карта Парето.

Проаналізуємо адекватність моделі в цілому. Коefіцієнти детермінації моделі  $R^2 = 0,99171$ ;  $R^2_{adjusted} = 0,97678$  наближені до одиниці. З іншого боку, близькість коefіцієнта детермінації до оди-

$$\frac{\rho}{\rho_0} = 0,970666 - 1,592 \cdot 10^{-3} x - 0,4141 x^2 + 4,028 \cdot 10^{-3} t - 2,48 \cdot 10^{-4} t^2 + 1,79 \cdot 10^{-4} C - 3,869 \cdot 10^{-7} C^2 + 2,48 \cdot 10^{-3} xC + 6,628 \cdot 10^{-3} xt + 1,8 \cdot 10^{-5} tC$$

де  $\rho_0 = 0,985 - 1,876 \cdot 10^{-4} C - 1,676 \cdot 10^{-5} C^2$ .

Докладніше зупинимося на взаємозв'язку показників відносної густини зразків настоянок і досліджуваних факторів.

Залежність відносної густини  $\rho/\rho_0$  модельних настоянок від часу настоювання наведено на рисунку 2.

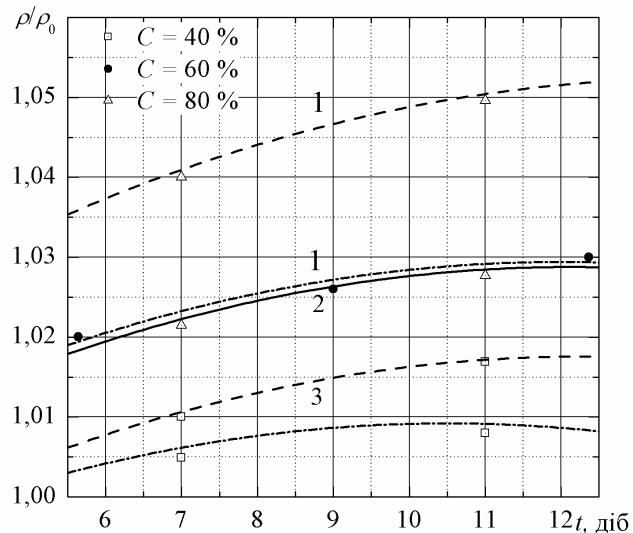


Рис. 2. Регресійна залежність відносної густини настоянки від часу для різних значень факторів співвідношення сировина-екстрагент ( $x$ ) і концентрація спирту етилового ( $C$ ), де 1 – 80 %; 2 – 60 %; 3 – 40 %.

-----  $x = 1:5$ ; —  $x = 1:7,5$ ; - - - -  $x = 1:15$ .

ниці може бути наслідком надмірної точності даної моделі при описуванні емпіричних даних, наявних в незначній кількості. Тому перевіряємо адекватність моделі за допомогою  $F$ -тесту. Значення цього критерію моделі без урахування коefіцієнта при  $C^2$   $F_{without C^2} = 6,82$  при критичних значеннях  $F(0,95; 4; 3) = 9,12$  і  $F(0,9; 4; 3) = 5,34$ .

Отримана модель без складової  $C^2$  за  $F$ -тестом знаходиться на межі довірчого інтервалу прийняття гіпотези щодо адекватності моделі. Відмічаємо більшу узгодженість повної моделі з експериментом.

$F$ -критерій повної моделі  $F_{full} = 2,91$  менше, ніж критичні значення  $F(0,95; 3; 3) = 9,28$  і  $F(0,9; 3; 3) = 5,39$ . Отримана модель за ЦКРП другого порядку є адекватною на рівні значущості 0,1 і 0,05 при урахуванні всіх коefіцієнтів регресійного рівняння (табл. 2). Таким чином, регресійне рівняння виглядає так:

Відносне збільшення  $\rho/\rho_0$  в розглянутому інтервалі часу не перевищує 1%, що відповідає випадку  $C = 80 \%$  при  $x = 1:5$ . Отже, обраний часовий інтервал близький до стаціонарного процесу і значення відносної густини залежать від часу незначно. Особливо це слушно для зразків, де значення  $C = 40 \%$ , а  $x = 1:15$ .

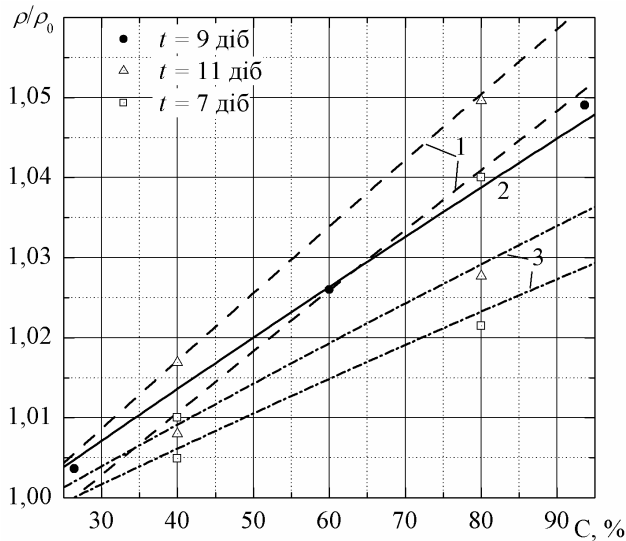
За рисунком 2 також відмічаємо зростання відносної густини настоянок із збільшенням концентрації спирту етилового і змін співвідношення сировина-екстрагент. Проаналізуємо дані залежності більш ґрунтовно.

На рисунку 3 представлено регресійну залежність відносної густини настоянок від концентрації спирту етилового.

Значення відносної густини настоянок збільшуються разом із зростанням концентрації екстрагенту за залежністю, близькою до лінійної. Також можливо зробити припущення щодо переважаючої частки екстрагованих речовин із густиною, що більше за  $\rho_0$  над часткою, густина яких менше за  $\rho_0$ . Відомості про наявність біологічно активних сполук вихідної рослинної сировини настоянки вказують, що отримана модель не відображає дану обставину. Опосередковано про останнє свідчить неповна узгодженість з експериментом у центрі плану та при  $x=1:15$ . Врахування вищенаведеного потребує застосування більш точної моделі.

У цілому зазначимо однотипність отриманих кривих, без екстремумів. Максимум і мінімум відносної густини відповідають межах інтер-

валів. При збільшенні значення фактора співвідношення сировина-екстрагент похідна відносної густини  $\rho/\rho_0$  за  $C$  зростає, що помітно за збільшенням кутових коефіцієнтів прямих. Відмічаємо також незначний вплив фактора часу.



**Рис. 3.** Регресійна залежність відносної густини настоянки від концентрації спирту етилового для різних значень часу настоювання ( $t$ ) та співвідношення сировина-екстрагент ( $x$ ), де: 1 –  $x = 1:5$ ; 2 –  $1:7,5$ ; 3 –  $1:15$ .  
-----  $t = 11$  діб; —  $t = 9$  діб; - - - -  $t = 7$  діб

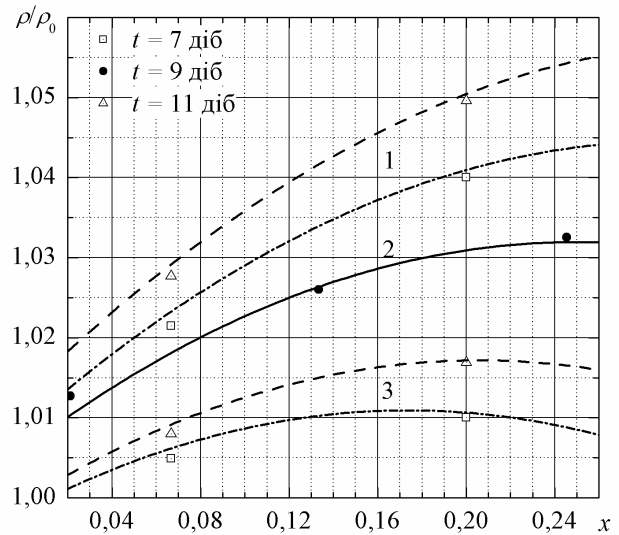
но, зумовлений недостатньою точністю моделі поблизу границь. Помилковою буде і апроксимація. Усі криві повинні наближатися до одиниці при  $x \rightarrow 0$ . Однак поблизу одиниці, при  $x \rightarrow 0$ , знаходяться тільки криві зразків, у яких як екстрагент використано 40 % спирт етиловий.

Для  $C = 60\%$  значення  $r/r_0 \rightarrow 1,006$ , а для  $C = 60\%$  при  $t = 11$  днів  $\rho/\rho_0 \rightarrow 1,013$ . Спостерігаємо зростання відносної густини для даних визначень лише на 1–2 % при збільшенні  $x$  від 1:15 до 1:5.

**Висновки.** 1. Отримано трифакторну регресійну модель для густини настоянок за центральним композитним рототабельним планом другого порядку, яка є адекватною експериментальним даним на рівні значущості 0,1 і 0,05 при урахуванні всіх коефіцієнтів регресійного рівняння.

На рисунку 4 наведено регресійну залежність відносної густини настоянки від фактора співвідношення сировина-екстрагент.

Одержані залежності нелінійні, мають тенденцію до насичення, що відповідає фізичним уявленням. Екстремум у випадку  $C = 40\%$ , ймовір-



**Рис. 4.** Регресійна залежність відносної густини настоянки від фактора співвідношення сировина-екстрагент для різних значень часу настоювання ( $t$ ) і концентрації спирту етилового ( $C$ ), де: 1 – 80%; 2 – 60%; 3 – 40%.  
-----  $t = 11$  діб; —  $t = 9$  діб; - - - -  $t = 7$  діб

2. Визначено, що серед всіх досліджуваних факторів час настоювання є малозначущим фактором, оскільки при збільшенні часу настоювання модельних зразків від 9 до 11 діб зміни значень відносної густини модельних зразків не перевищують 1%.

3. Одержана модель квадратичної залежності є недостатньою для виявлення тонких ефектів, пов'язаних з екстракцією всього спектра біологічно активних речовин, густина яких може бути як більша, так і менша за густину використаного екстрагента. Використання залежності більш високого порядку може мати кращу узгодженість з експериментальними даними, охопити та виявити ці ефекти. Все вищепідсумоване спонукає до застосування моделі третього порядку для проведення визначень і є предметом запланованого дослідження.

### Література

1. Ахназарова С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии : учеб. пособие для вузов / С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – [2-е изд.]. – М. : Высшая школа, 1985. – 327 с.
2. Бондарь А. Г. Планирование эксперимента при оптимизации процессов химической технологии / А. Г. Бондарь, Г. А. Статюха, И. А. Потяженко. – К. : Вища школа, 1980. – 264 с.
3. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. [2-е изд.] / В. Боровиков. – СПб. : «Питер», 2003. – 688 с.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
5. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 21–29.
6. Шульга Л. И. Создание и анализ поверхности отклика при моделировании процесса экстрагирования / Л. И. Шульга, В. А. Жук, А. Ф. Пиминов // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм : Всерос. науч.-практ. интернет-конф. с международным участием, 27 апр. 2011 г. : материалы конф. – Курск, 2011. – С. 223–225.
7. Shulga L. I. Experimental substantiation of herb material selection in the making of complex tincture for periodontics / L. I. Shulga, S. V. Biriukova, O. F. Piminov // Annals of Mechnikov Institute. [Электронный ресурс]. – 2011. – № 1. – P. 30–33.

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ КАК ЭТАП РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Л. И. Шульга, И. П. Стороженко<sup>1</sup>

*Институт повышения квалификации специалистов фармации,*

*<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** с помощью метода математического планирования установлено влияние факторов: соотношение сырье-экстрагент, время настаивания, концентрация спирта этилового на параметр «плотность настойки». Определено, что время настаивания среди всех исследуемых факторов – малозначущий фактор. Получена модель квадратичной зависимости. Для более полной согласованности с экспериментальными данными в дальнейшем необходимо использовать модели более высокого (третьего) порядка.

**Ключевые слова:** математическое планирование, разработка состава и технологии, растительное средство.

## MATHEMATICAL PLANNING AS A STAGE OF FORMATION AND TECHNOLOGY OF PHYTOTHERAPY REMEDY

L. I. Shulha, I. P. Storozhenko<sup>1</sup>

*Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement,*

*<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** with the use of mathematical planning method, influences of such factors as raw material-to-extractant ratio, infusion time and concentration of ethanol on tincture density were found. It was determined that infusion time is minor among all investigated factors. A model of quadratic dependence was obtained. Making a better matching with experimental data in the future requires higher-order models (third-order e.g.).

**Key words:** mathematical planning, formation and technology, remedy.