

УДК 615.453.4.014.21:638.138.1:547.461.4

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ КАПСУЛ “ПОЛЛЕНТАР”

©М.В. Лелека, О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, Т.А. Грошовий

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет, Харків*

Резюме: розробляли склад і технологію нового лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пилку (обніжжя бджолине) і кислоти бурштинової за назвою “Поллентар”. Фармакологічними дослідженнями підтверджена актопротекторна, церебропротекторна та антигіпоксична дія запропонованої фармакологічної композиції. З метою оптимізації процесу розробки складу порошкової суміші для заповнення капсул був використаний метод математичного планування експерименту. У роботі застосований ротабельний план як один з методів планування експерименту й отримана математична модель досліджуваних процесів.

Ключові слова: квітковий пилок (обніжжя бджолине), кислота бурштинова, капсули, технологія.

ВСТУП. Фармакологічними дослідженнями встановлена актопротекторна, церебропротекторна та антигіпоксична дія кислоти бурштинової та обніжжя бджолиного [3, 4]. Раніше нами було проведено дослідження з вивчення чотирьох груп допоміжних речовин [1], а також вивчено вплив восьми кількісних факторів на технологічні властивості сумішей обніжжя бджолиного і кислоти бурштинової [6]. На підставі цих досліджень були відібрані кращі допоміжні речовини, для яких необхідно встановити оптимальне співвідношення з метою отримання порошкової суміші обніжжя бджолиного та кислоти бурштинової з такими технологічними параметрами, які б дозволили пряме заповнення нею твердих желатинових капсул.

Раціональний підбір допоміжних речовин з метою оптимізації технологічних параметрів порошкової суміші обніжжя бджолиного та кислоти бурштинової для заповнення твердих желатинових капсул вимагає проведення широкого спектра досліджень. Використання математичного планування експерименту дає можливість

скоротити кількість дослідів та отримати найбільш детальну інформацію про вплив допоміжних речовин на плинність порошкових сумішей, кут природного відкошу, насипну густину та насипну густину після усадки [2, 6].

МЕТОЮ даного дослідження є розробка оптимального складу порошкової маси, яка складається з обніжжя бджолиного та кислоти бурштинової, для заповнення твердих желатинових капсул під умовною назвою “Поллентар”

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У процесі розробки складу капсул “Поллентар” нами було застосовано кислоту бурштинову (ТУ У 13979836. 002-99) в комбінації з квітковим пилком (ДСТУ 3127-95) як основні діючі речовини, а також допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування. Для отримання інформації про вплив кількості допоміжних речовин в складі порошкових мас, які складаються з суміші обніжжя бджолиного і бурштинової кислоти, було вирішено відібрані раніше кількісні фактори вивчити більш детально на п'яти рівнях. Перелік кількісних факторів і їх рівнів наведений в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фармацевтичні фактори, які вивчалися при створенні капсул “Поллентар”

Фактори	Рівні факторів				
	нижня “зіркова” точка „-α”	нижній “-”	основний “0”	верхній “+”	верхня “зіркова” точка „+α”
x ₁ – масова частка Prosolv, %	0,32	1,00	2,00	3,00	3,68
x ₂ – масова частка Kollidon 17Pf, %	0,66	1,00	1,50	2,00	2,34
x ₃ – масова частка аеросилу, %	0,66	1,00	1,50	2,00	2,34

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При складанні рецептури капсул “Поллентар”, згідно плану експерименту, який наведений в таблиці 2, в тих

випадках, коли середня кількість допоміжних речовин була меншою 8 %, для доведення до необхідної маси порошоків використовували Ludipress.

Для вивчення трьох кількісних факторів, які взяті на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку [5]. Матриця планування експерименту та результати дослідження капсул "Поллентар" наведені в таблиці 2.

Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі аналізу рівнянь регресії, а в тих випадках, коли проявляється значущість коефіцієнтів парних взаємодій, вплив кількісних факторів на відгуки розглядали за допомогою однофакторних рисунків.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і плинністю порошкових мас капсул "Поллентар" описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 2,92 - 0,05x_2 - 0,54x_3 - 0,07x_1x_2 - 0,03x_1x_3 - 0,04x_2x_3 - 0,09x_3^2$$

У рівняння регресії не увійшли статистично незначущі коефіцієнти b_1 , b_{11} , b_{22} .

Встановлено, що зі збільшенням кількості аеросилу в складі порошкових мас капсул "Поллентар" їх плинність зменшується. Такий тип залежностей спостерігається при будь-яких поєднаннях рівнів інших двох факторів. Зазначимо, що в тих випадках, коли в складі порошкових мас капсул "Поллентар" немає допоміжних речовин (Prosolv, Kollidon 17 PF, Ludipress), із збільшенням кількості аеросилу плинність порошкових мас суттєво збільшується. Додавання аеросилу до обніжжя бджолиного сприяє зменшенню грудкування. Однак без введення інших допоміжних речовин отримати порошкову масу, що включає обніжжя бджолине і кислоту бурштинову, яка б забезпечувала рівномірне заповнення капсул, неможливо. Присутність в складі досліджуваних порошкових мас інших допоміжних речовин приводить до зміни технологічних властивостей порошоків.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати досліджень порошкоподібних мас капсул "Поллентар"

№серії	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4	D
1	+	+	+	2,27	35	0,61	0,83	0,39
2	-	+	+	2,35	36	0,63	0,85	0,41
3	+	-	+	2,5	36	0,63	0,85	0,47
4	-	-	+	2,46	36	0,61	0,83	0,43
5	+	+	-	3,3	36	0,59	0,78	0,73
6	-	+	-	3,41	37	0,59	0,80	0,77
7	+	-	-	3,53	37	0,59	0,80	0,79
8	-	-	-	3,2	42	0,61	0,80	0,4
9	+1,682	0	0	2,78	36	0,61	0,85	0,63
10	-1,682	0	0	2,94	34	0,63	0,87	0,72
11	0	+1,682	0	2,79	32	0,63	0,82	0,66
12	0	-1,682	0	2,98	37	0,63	0,81	0,68
13	0	0	+1,682	1,55	36	0,56	0,78	0,00
14	0	0	-1,682	3,67	36	0,55	0,77	0,76
15	0	0	0	2,89	37	0,63	0,83	0,65
16	0	0	0	2,81	37	0,63	0,83	0,62
17	0	0	0	2,83	36	0,63	0,83	0,65
18	0	0	0	3,2	36	0,63	0,82	0,66
19	0	0	0	2,95	36	0,61	0,82	0,68
20	0	0	0	2,84	36	0,61	0,82	0,64

Примітки: 1. y_1 – плинність, г/с;

2. y_2 – кут природного відкосу, град.;

3. y_3 – насипна густина, г/см³;

4. y_4 – насипна густина після усадки, г/см³;

5. D – функція бажаності.

кутом природного відкосу порошкових мас капсул "Поллентар" описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 36,26 - 0,27x_1 - 1,13x_2 + 0,66x_3 + 0,37x_1x_2 + 0,62x_1x_3 + 0,62x_2x_3 + 0,27x_2^2 + 0,25x_3^2$$

В рівняння регресії не включений статистично незначущий коефіцієнт b_{11} .

При будь-яких значеннях рівнів факторів x_1 і x_3 , із збільшенням кількості Kollidon 17 PF в складі порошкових мас капсул "Поллентар" значення кута природного відкосу зменшується. Особливо помітне зменшення y_2 відбувається за умови, коли фактор x_1 вивчався на нижній "зірковій" точці, а фактор x_3 – на верхній "зірковій" точці. Kollidon 17 P із вивчених на цьому етапі досліджень виявився речовиною, яка найбільше сприяє покращанню значення y_2 .

Фактор x_1 суттєво взаємодіє з факторами x_2 і x_3 , тому залежно від того, на якому рівні вони зафіксовані, спостерігається характер залежності.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною щільністю порошкової маси капсул "Поллентар" описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,623 - 0,004x_2 + 0,009x_3 - 0,003x_1x_2 + 0,003x_1x_3 + 0,003x_2x_3 + 0,004x_2^2 - 0,023x_3^2$$

У рівняння регресії не включені статистично незначущі коефіцієнти b_2 і b_{11} .

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості Prosolv в складі порошкових мас капсул "Поллентар" значення y_3 зменшується, а із збільшенням кількості аеросилу – підвищується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною щільністю порошкової маси після усадки описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 0,825 - 0,004x_1 + 0,014x_3 - 0,007x_1x_2 + 0,003x_1x_3 + 0,003x_1x_3 + 0,003x_2x_3 + 0,013x_2^2 - 0,014x_3^2$$

Статистично незначущі коефіцієнти b_1 і b_{22} . Первинні результати для y_4 відрізняються від результатів для y_3 , тому вплив кількості Prosolv і аеросилу на насипну густину порошкових мас після усадки розглядали за допомогою однофакторних рисунків.

Аналіз показав, що при будь-яких поєднаннях рівнів факторів x_1 і x_2 , із збільшенням кількості аеросилу в складі порошкових мас від 0,66 до 1,50 % значення y_4 підвищується. При подальшому збільшенні кількості аеросилу в складі порошкових мас значення насипної щільності зростає мало, а в окремих випадках зменшується; із збільшенням кількості Prosolv в складі порошкових мас від 0,32 до 2,00 % густина порошкових мас зменшується, а при збільшенні кількості

аеросилу від 2,00 до 3,68 % – підвищується. Такий тип залежностей спостерігається при будь-яких поєднаннях рівнів факторів x_2 і x_3 .

Цікаво було прослідкувати вплив вивчених факторів на узагальнений показник – функцію бажаності. Взаємозв'язок між вивченими факторами і функцією бажаності описується наступним рівнянням регресії:

$$D = 0,65 + 0,016x_1 + 0,031x_2 - 0,166x_3 - 0,061x_1x_2 - 0,041x_1x_3 - 0,051x_2x_3 - 0,10x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості Prosolv і Kollidon 17 PF значення функції бажаності зростає, навпаки, із збільшенням кількості аеросилу – падає. Велике значення коефіцієнтів парних взаємодій вказує, що від того, на якому рівні вивчаються лінійні фактори x_1 , x_2 і x_3 , змінюється значення функції бажаності. Цю інформацію ми враховували при пошуку оптимального складу капсул "Поллентар". Це можна здійснити як на підставі окремих рівнянь регресії, так і за функцією бажаності та за рівняннями y_1 , y_2 , y_3 і y_4 . За рівняннями y_1 , y_3 і y_4 і D необхідно вести пошук максимуму, за рівнянням y_2 – мінімуму.

Згідно з рівняннями регресії, із збільшенням кількості аеросилу в порошкових масах капсул "Поллентар" погіршується їх плинність і значення функції бажаності, однак покращується значення кута природного відкосу і насипна густина після усадки. Значення x_3 доцільно стабілізувати на нижньому рівні ($x_3=1$ %) і знайти кращий результат в системі координат x_1x_2 .

Після перетворення рівнянь регресії при фіксованому значенні фактора $x_3 = 1$, будували лінії рівного виходу в системі координат x_1x_2 (рис. 1).

Аналіз рисунка показав, що високе значення плинності ($y_1=3,54$) можливе в тому випадку, коли вміст Prosolv становить 1 %, Kollidon 17 PF – 2,34 % (точка 1). Найкращих результатів кута природного відкосу ($y_2 = 33,1$) можна отримати у випадку, коли вміст Prosolv становить 3,68 %, Kollidon 17 PF – 2,34 % (точка 2). Максимальне значення насипної густини після усадки ($y_4=0,858$) спостерігається у випадку, коли вміст Prosolv становить 1 %, Kollidon 17 PF – 0,66 % (точка 3). При аналізі значень функції бажаності встановлено, що максимальне значення $D=0,953$ можна досягти у випадку, коли вміст Prosolv становить 0,32 %, Kollidon 17 PF – 2,34 % (точка 4).

Таким чином, ми отримали математичну модель досліджуваного процесу, яка дає змогу прогнозувати результати технологічних параметрів досліджуваних порошкових сумішей залежно від кількості Prosolv (x_1) і Kollidon 17 PF (x_2).

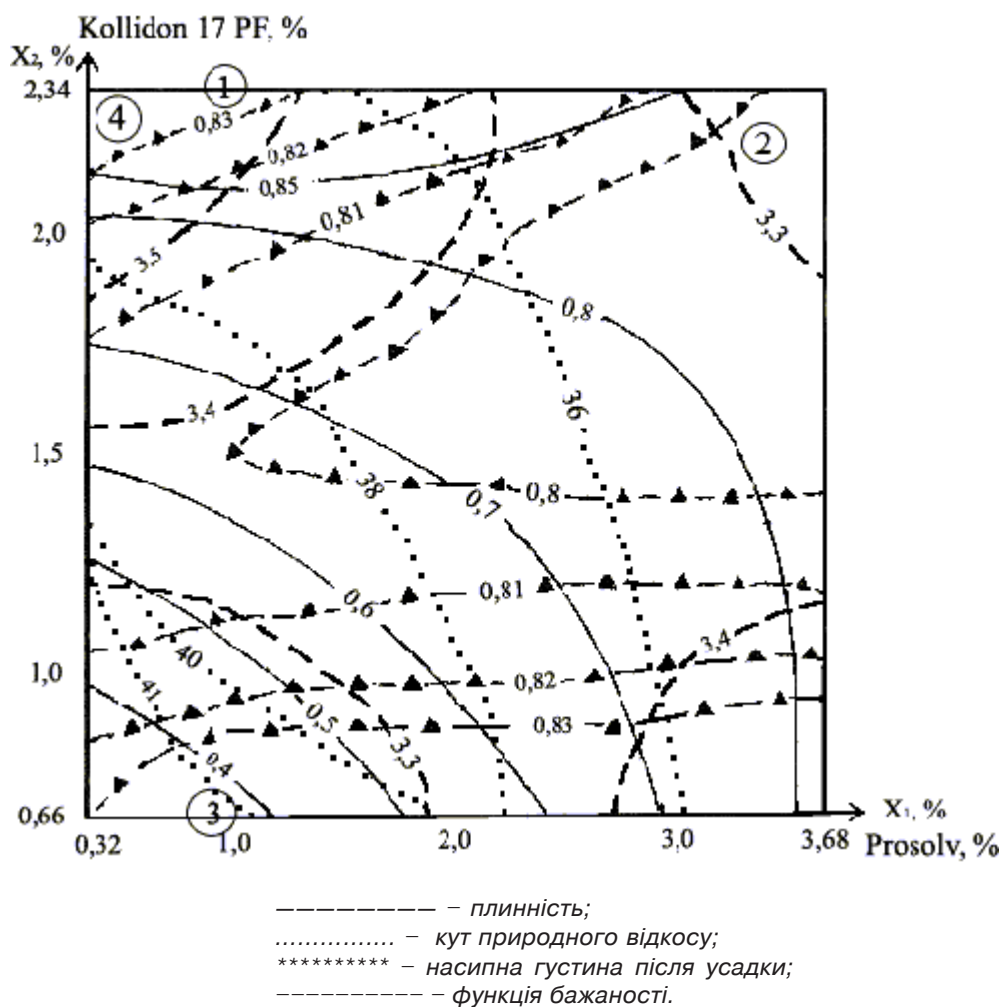


Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 .

На підставі проведених досліджень встановлено оптимальний склад капсул під умовною назвою "Поллентар", який відповідає точці 2 (рис. 1).

Обніжжя бджолиного	120,0 мг
Кислоти бурштинової	50,0 мг
Prosolv	1,9 мг
Kollidon 17 PF	4,3 мг
Аеросил	1,8 мг
Ludipress до	184,0 мг

Теоретично обґрунтований склад порошкової маси для капсулювання підлягав експериментальній перевірці. Результати показали, що плинність становить 3,53 г/с, кут природного

відкосу – 37° , насипна густина – 0,63 г/мл, насипна густина після усадки – 0,83 г/мл. Отже, дана порошкова суміш відповідає вимогам для заповнення нею твердих желатинових капсул.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено оптимальний склад капсул "Поллентар", який за технологічними характеристиками дозволяє обрати пряме наповнення.

2. Доведено можливість використання методу математичного планування експерименту при незначній кількості допоміжних речовин (до 10 %).

3. Отримано математичну модель досліджуваного процесу.

Література

1. Лелека М.В., Ярних Т.Г., Данькевич О.С. Вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології капсул "Поллентар" // Вісник фармації. – 2004. – №3. – С. 49-51.
2. Грошовый Т.А., Маркова Е.В. Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в

фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа) – К.: Вища шк., 1992. – 187 с.

3. Міщенко О.Я., Яковлева Л.В., Лелека М.В. Експериментальне вивчення впливу нового адаптивного засобу "Поллентар" на витривалість щурів // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 48 – 51.

4. Міщенко О.Я., Штриголь С.Ю., Яковлева Л.В., Садін А.В., Гришина Т.Р. Вивчення церебропротекторної дії засобу “Поллентар” // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 14 – 17.

5. Новик Ф.С., Арсов Я.Б. Оптимизация процессов технологии металлов методами планирования экспериментов. – М.: Машиностроение; София: Техника, 1980. – 304 с.

6. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Лелека М.В., Грошовий Т.А. Дослідження впливу кількісних факторів на властивості капсул “Поллентар” // Матеріали Всеукраїнського науково-практичного семінару “Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії” – Харків, 2004, – С. 46-55.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КАПСУЛ “ПОЛЛЕНТАР”

М.В. Лелека, О.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, Т.А. Грошовий

Тернопольский государственный медицинский университет

имени И.Я. Горбачевского

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: разрабатывали состав и технологию нового лекарственного препарата в виде капсул на основе цветочной пыльцы (обножка пчелиная) и кислоты янтарной под названием “Поллентар”. Фармакологическими исследованиями подтверждено актопротекторное, церебропротекторное и антигипоксическое действие предложенной фармакологической композиции. С целью оптимизации процесса разработки состава порошковой смеси для заполнения капсул был использован метод математического планирования эксперимента. В работе применен рота-табельный план как один из методов планирования эксперимента и получена математическая модель исследуемых процессов.

Ключевые слова: цветочная пыльца (обножка пчелиная), кислота янтарная, капсулы, технология.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION OF CAPSULES “POLLENTAR”

M.V. Leleka, O.I. Tykhonov, T.H. Yarnykh, T.A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: it has been developed a composition and technology of a new medicinal preparation as capsules “Pollentar”, containing bee pollen and amber acid. By means of pharmacological research was proved actoprotective, cerebroprotective and antihypoxic action of the offered composition. With the purpose of optimization of development of powder-like mixture composition for filling the capsules the method of mathematical planning of experiment was used. The rotative plan as one of methods of planning an experiment and a mathematical model of explored processes has been applied.

Key words: flower pollen (bee pollen), amber acid, capsules, technology.