

Х. К. Бекчанов, А. М. Усуббаев, М. У. Усуббаев

## ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК “МУМИФЕР” С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Ташкентский фармацевтический институт

Применение метода математического планирования эксперимента дало нам возможность найти рациональное сочетание основных и вспомогательных веществ, а также разработать и оптимизировать технологию таблеток Мумифер с наименьшим, по мере возможности, расходом материалов и тратой времени. Кроме того, этот метод позволил значительно уменьшить количество животных, требуемых для проведения биофармацевтических исследований.

Железодефицитная анемия считается одним из распространенных заболеваний в Центральной Азии [1]. Создание с использованием местных сырьевых ресурсов рациональных лекарственных форм для лечения железодефицитной анемии остается актуальной задачей фармацевтической технологии. Нами были приготовлены смеси мумие – асиль и феррамида (“Мумифер”) в различных соотношениях и на кафедре фармакологии Ташкентского фармацевтического института была изучена их антианемическая активность. По результатам опытов рекомендовано оптимальное соотношение мумие — асиль (0,02 г) и феррамида (0,1 г) в таблетках “Мумифер”. Для научного обоснования вводимых в состав таблеток вспомогательных веществ и способа таблетирования были изучены технологические характеристики смеси субстанций согласно методикам, описанным в литературе [2 – 4]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как следует из данных таблицы, смесь субстанций, в целом, обладает позитивными технологическими характеристиками. Однако модельные таблетки “Мумифер”, полученные методом прямого прессования по внешнему виду, прочности и распадаемости не удовлетворяют требованиям ГФ XI. Это указывает на необ-

ходимость введения в состав таблеток вспомогательных веществ и проведения метода влажного гранулирования.

### Экспериментальная часть

С целью правильного подбора состава и технологии таблеток “Мумифер” был использован метод математического планирования эксперимента — латинского квадрата  $4 \times 4$  [5, 6]. Использование этого метода позволяет значительно уменьшить ошибку эксперимента и количественно оценить влияние различных факторов на критерии оптимизации.

Изучены следующие факторы технологического процесса, влияющие на качественные показатели таблеток: *A* — наполнители ( $a_1$  — глюкоза,  $a_2$  — лактоза,  $a_3$  — МКЦ,  $a_4$  — кальция карбонат); *B* — связывающие вещества ( $b_1$  — вода очищенная,  $b_2$  — 5 % крахмальный клейстер,  $b_3$  — 3 % гель МЦ,  $b_4$  — сахарный сироп); *C* — разрыхлители ( $c_1$  — картофельный крахмал,  $c_2$  — кукурузный крахмал,  $c_3$  — газообразующая смесь,  $c_4$  — рисовый крахмал); *D* — антифрикционные вещества ( $d_1$  — магния стеарат,  $d_2$  — кальция стеарат,  $d_3$  — стеариновая кислота,  $d_4$  — аэросил).

Критериями оптимизации служили:  $Y_1$  — прочность на истирание (%),  $Y_2$  — прочность на разлом ( $H$ ),  $Y_3$  — время распадаемости ( $c$ ),  $Y_4$  — сила выталкивания таблеток из матричного канала (МПа). Эти критерии были изучены на соответствующих приборах, описанных в литературе [2, 7]. Прочность таблеток на истирание определяли на барабанном истирателе; распадаемость — на лабораторном идентификаторе типа 545 р-АК-1; прочность на разлом — на приборе фирмы “Эрвека”; силу выталкивания таблеток из матричного канала — на ручном гидропрессе, рекомендованном сотрудниками Ташфарми. Матрица планирования экспериментов и критерии оптимизации приведены в табл. 2.

Влияние вида вспомогательных веществ на качественные показатели таблеток было оценено по критериям Фишера с учетом числа степеней свободы. Оценка значимости факторов (*A*, *B*, *C* и *D*) проведена с помощью дисперсионного анализа результатов эксперимента (табл. 3). В результате анализа установ-

Таблица 1  
Технологические свойства смеси субстанций и прессуемой массы “Мумифер”

№	Определяемый показатель, единица измерения	Полученные результаты	
		Смесь субстанций	Прессуемая масса
1	Фракционный состав мкм/%	+ 1000	0,1
		– 1000	5,85
		+ 500	0,1
		– 500	50,27
		+ 315	4,85
		– 315	19,9
		+ 125	50,6
2	Сыпучесть, кг/с · 10 <sup>-3</sup>	+ 125	10,0
		– 125	38,32
		+ 50	15,43
3	Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	– 50	0,28
			4,3
4	Сыпучесть, кг/с · 10 <sup>-3</sup>	10,0	10,87
5	Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	731	817
6	Прессуемость, Н	25	68
7	Коэффициент уплотнения	2,5	2,1
8	Остаточная влажность, %	2,0	4,0

Таблица 2

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации качественных показателей таблеток “Мумифер”

Номер опыта	Факторы				$Y_1, \%$	$Y_2, \text{H}$	$Y_3, \text{с}$	$Y_4, \text{МПа}$	$D$
	A	B	C	D					
1	$a_1$	$b_1$	$c_1$	$d_1$	97,8	18	750	9,6	0,12
2	$a_1$	$b_2$	$c_2$	$d_2$	98,47	27	480	7,2	0,45
3	$a_1$	$b_3$	$c_3$	$d_3$	98,2	25	625	8,2	0,31
4	$a_1$	$b_4$	$c_4$	$d_4$	98,0	20	710	9,2	0,17
5	$a_2$	$b_1$	$c_1$	$d_2$	98,1	22	690	8,8	0,26
6	$a_2$	$b_2$	$c_2$	$d_1$	98,55	30	395	4,2	0,80
7	$a_2$	$b_3$	$c_3$	$d_3$	98,5	28	450	6,0	0,65
8	$a_2$	$b_4$	$c_4$	$d_4$	98,36	25	590	7,6	0,38
9	$a_3$	$b_1$	$c_2$	$d_3$	98,41	26	565	7,4	0,44
10	$a_3$	$b_2$	$c_1$	$d_2$	98,8	35	360	3,8	0,86
11	$a_3$	$b_3$	$c_3$	$d_1$	98,6	33	380	3,7	0,83
12	$a_3$	$b_4$	$c_4$	$d_4$	98,58	30	410	4,3	0,79
13	$a_4$	$b_1$	$c_1$	$d_4$	97,4	15	790	10,0	0
14	$a_4$	$b_2$	$c_2$	$d_3$	98,15	23	675	8,5	0,22
15	$a_4$	$b_3$	$c_3$	$d_2$	97,9	20	735	9,4	0,15
16	$a_4$	$b_4$	$c_4$	$d_1$	97,6	17	785	9,8	0,06

лено, что вид выбранных вспомогательных веществ существенно не влияет на качественные показатели таблеток ( $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ ), т.е. при  $F_{0,05} = 4,8, F_{\text{эксп}} < F_{\text{табл}}$ . Заметим, что если  $F_{\text{эксп}}$  для взаимодействия меньше табличного, то линейная модель пригодна для анализа и можно проверять значимость главных эффектов. Подбор вида вспомогательных веществ произведен по обобщенным результатам анализа функции желательности ( $D$ ) по всем приведенным критериям оптимизации (табл. 2).

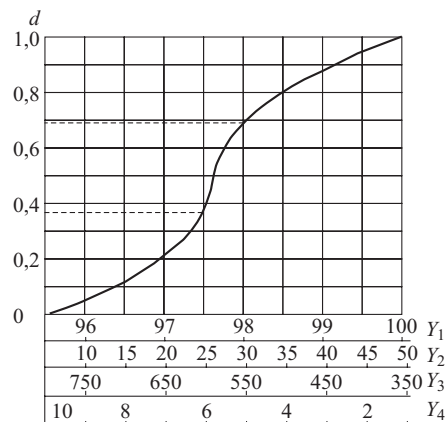
По результатам анализа функции желательности и параметрам качества таблеток вспомогательные вещества можно расположить в следующий ряд: наполнители —  $a_3 > a_2 > a_1 > a_4$ ; связывающие вещества —  $b_2 > b_3 > b_4 > b_1$ ; разрыхлители —  $c_1 > c_3 > c_2 > c_4$ ; антифрикционные вещества —  $d_2 > d_1 > d_3 > d_4$ . По результатам метода математического планирования эксперимента и с помощью функции желательности установлен оптимальный состав таблеток “Мумифер”.

Для оптимизации качественных показателей таблеток более удачным способом является обобщенная функция желательности [5, 6], которая определяется как среднее геометрическое отдельных свойств:

$$D = \sqrt[4]{d_1 d_2 d_3 d_4} \quad (1)$$

Для построения шкалы желательности использован метод количественных оценок с интервалом значений желательности от 0 до 1 (рисунок). Значение  $D = 1$  соответствует наилучшему значению показателей свойств, а  $D = 0$  — абсолютно плохому показателю качества.

Промежуточные значения функции желательности отражают определенные уровни качества продукции: очень плохо (0,00 – 0,20), плохо (0,20 – 0,37), удовлетворительно (0,37 – 0,63), хорошо (0,63 – 0,80) и очень



Шкала функции желательности качественных показателей таблеток “Мумифер”

хорошо (0,80 – 1,00). Преобразование натуральных значений ( $Y$ ) в частную желательность ( $d$ ) с односторонним ограничивающим пределом  $Y \leq Y_{\text{max}}$  или  $Y \geq Y_{\text{min}}$  проводят по уравнению:

$$D = \exp[-\exp(Y)], \quad (2)$$

где  $y' = b_0 + b_1 y$ . Коэффициенты  $b_0$  и  $b_1$  вычисляют, задавая для двух значений свойства соответствующие значения желательности  $d$ , предпочтительно в интервале  $0,2 < d < 0,8$ . В координатах  $d, Y'$  по уравнению функции желательности строят кривую желательности (рисунок). При этом  $Y_{\text{max}}$  и  $Y_{\text{min}}$  размерных шкал должны соответствовать 0 на безразмерной шкале  $Y'$ . По шкале желательности находят частные желательности для измеренных значений параметров оптимизации  $Y_i$ .

С помощью графической функции желательности (рисунок) преобразовывали значения откликов ( $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ ) в безразмерную функцию желательности ( $d_1, d_2, d_3, d_4$ ). Значение обобщенной функции желательности, вычисленное по формуле (1), представлено в табл. 2.

С учетом функции желательности подобран наиболее оптимальный состав вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые качественные показатели таблеток (табл. 2, состав № 10). В этом составе содержится микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель —  $a_3$ ), 5 % крахмальный клейстер (связывающее вещество —  $b_2$ ), картофельный крахмал (разрыхлитель —  $c_1$ ) и кальция стеарат (скользящее — антифрикционное вещество —  $d_2$ ).

По результатам математического метода планирования эксперимента, нами рекомендован следующий состав и технология таблеток “Мумифер”:

Ферамид	0,100 г
Мумие – асиль	0,020 г
МКЦ – “Интроцел”	0,147 г
Картофельный крахмал	0,030 г
Кальция стеарат	0,003 г
Средняя масса	0,300 г

Технологический процесс: мумие – асиль, ферамид и МКЦ “Интроцел” просеивают в отдельности через сито диаметром отверстия 150 мкм, тщательно пере-

## Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению качественных показателей таблеток “Мумифер”

Качественные показатели	Источник дисперсии	Число степеней свободы ( $f$ )	Сумма квадратов ( $SS$ )	Средний квадрат ( $MS$ )	$F_{\text{экс.}}$	$F_{0,05 \text{ табл.}}$
Прочность на истирание	Фактор А	3	10,29	3,43	1,35	4,8
	Фактор В	3	4,63	1,54	0,6	4,8
	Фактор С	3	4,26	1,42	0,557	4,8
	Фактор D	3	4,11	1,37	0,538	4,8
	Остаток	6	5,3	2,546	–	–
	Общая сумма	15	17,99	–	–	–
Прочность на разлом	Фактор А	3	329,25	109,75	2,39	4,8
	Фактор В	3	169,25	56,41	1,227	4,8
	Фактор С	3	56,75	18,91	0,4114	4,8
	Фактор D	3	28,75	9,58	0,208	4,8
	Остаток	6	275,75	45,96	–	–
	Общая сумма	15	308,25	–	–	–
Распадаемость	Фактор А	3	225818,8	75272,93	17,19	4,8
	Фактор В	3	109556,3	36518,766	8,34	4,8
	Фактор С	3	39856,3	13285,433	3,03	4,8
	Фактор D	3	8131,3	2710,433	0,612	4,8
	Остаток	6	–26268,9	4378,15	–	–
	Общая сумма	15	357093,8	–	–	–
Сила выталкивания	Фактор А	3	50,95	16,98	14,816	4,8
	Фактор В	3	20,03	6,67	5,82	4,8
	Фактор С	3	4,72	1,57	1,37	4,8
	Фактор D	3	2,11	0,703	0,613	4,8
	Остаток	6	–6,88	–1,146	–	–
	Общая сумма	15	70,93	–	–	–

мешивают и полученную смесь увлажняют 5 % крахмальным клейстером до получения оптимально влажной массы. Влажную массу просеивают через сито с диаметром отверстий 2500 мкм, раскладывают тонким слоем на лист пергаментной бумаги и высушивают при 40 – 50 °С до оптимальной остаточной влажности (4,0 %). Высушенную массу гранулируют пропуская через сито с диаметром отверстий 1000 мкм и опудривают смесь предварительно просеянных через сито с диаметром отверстия 100 мкм картофельного крахмала и кальция стеарата.

Результаты изучения технологических свойств прессуемой массы представлены в табл.1. Данные таблицы свидетельствуют об улучшении технологических свойств прессуемой массы по сравнению с субстанцией.

Таким образом, изучены физико-химические и технологические свойства смеси субстанции “Мумифер”. На основе метода математического планирования эксперимента подобран оптимальный состав и разработа-

на рациональная технология получения таблеток “Мумифер” по 0,120 г со средней массой 0,300 г. Полученные таблетки по качественным показателям отвечают требованиям ГФ XI.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. С. Азизова, *Фармакология*, Ибн Сино, Ташкент (1994).
2. М. Б. Вальтер, О. Л. Гютенков, Н. А. Филиппин, *Постадийный контроль в производстве таблеток*, Медицина, Москва (1982).
3. С. А. Носовицкая, Е. Е. Борзунов, Р. Т. Сафиулин, *Производство таблеток*, Медицина, Москва (1969), с. 70.
4. С. М. Махамов, *Основы таблеточного производства*, Ташкент (1974), с. 23.
5. Ф. Т. Холтоев, Н. С. Файзуллаева, М. У. Усуббаев, Х. М. Хакимов, *Хим. фарм. журн.*, **37**(6), 42 – 45 (2003).
6. А. Н. Тенцова, Т. А. Грошовый, В. А. Головкин и др., *Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента*, Запорожье (1981).
7. *Государственная фармакопея СССР*, XI изд., Медицина, Москва (1990).

Поступила 09.03.04.

## THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF MUMIFER TABLETS OPTIMIZED USING METHODS OF MATHEMATICAL PLANNING

Kh. K. Bekchanov, A. M. Usubbaev, and M. U. Usubbaev

State Institute of Pharmaceutical Technology, Tashkent

The method of mathematical planning of experiment was used to find an optimum combination of parent and auxiliary substances and to optimize the technology of mumifer tablets so as to minimize the consumption of materials and time. In addition, this method allowed the number of experimental animals required for biopharmaceutical investigations to be also significantly reduced.