

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК СОЛАМИДА

Ташкентский фармацевтический институт

Соламид представляет собой комплексное соединение биологически активного вещества — глипила, полученного из отходов коконов тутового шелкопряда с цинка хлоридом.

Фармакологические исследования показали стойкую гипогликемическую активность соламида при его пероральном применении. Создание лекарственных форм с высокой фармакотерапевтической эффективностью тесно связано с изучением взаимодействия всего комплекса переменных факторов, в том числе проведением биофармацевтических исследований [1].

Для успешного решения технологических задач при создании таблеток соламида по 0,20 г нами были использованы методы математического планирования эксперимента, одним из которых являются лагинские планы [2]. Использование этих планов дает возможность значительно уменьшить ошибку эксперимента и количественно оценить влияние различных факторов на параметры оптимизации [3, 4].

На первом этапе были исследованы основные физико-химические и объемно-технологические характеристики субстанции соламида, полученные различными методами высушивания: лиофильной сушки и в сушильном шкафу [5].

Установлено, что метод высушивания не оказывает существенного влияния на форму частиц субстанции соламида, который относится к анизодиаметрической группе (частицы имеют удлиненную форму в виде палочек и пластинок), однако влияет на технологические свойства субстанций. Субстанция, которую высушивают в шкафу, имеет насыпную плотность  $646 \text{ кг/м}^3$ , сыпучесть  $1,48 \text{ кг/с} \cdot 10^{-3}$ , коэффициент уплотнения 2,32, а лиофильной сушки — соответственно  $176 \text{ кг/м}^3$ ;  $0,29 \text{ кг/с} \cdot 10^{-3}$ ; 7,43.

По способности к формообразованию субстанции соламида относятся к легкоуплотняемым и хорошо прессуемым веществам. На основе приведенных дан-

ных при разработке технологии таблетирования был рекомендован метод влажного гранулирования.

Из факторов технологического процесса, влияющих на качественные показатели таблеток, изучили связывающие вещества — фактор А ( $a_1, a_2, a_3$ ), антифрикционные вещества — фактор В ( $b_1, b_2, b_3$ ) и вид сушки субстанции — фактор С ( $c_1, c_2$ ). Интервал варьирования выбранных переменных факторов приведен в табл. 1.

Критериями оптимизации служили качественные показатели таблеток: 1 — прочность (а) — на сжатие  $Y_1$ , (б) — на истирание  $Y_2$ , 2 — на распадаемость  $Y_3$ , 3 — гипогликемическая активность  $Y_4$ . Прочность таблеток на истираемость определяли в барабанном истирателе согласно методике ГФ XI, а распадаемость — на идентификаторе [6]. Гипогликемическую активность устанавливали в опытах *in vivo* по методике [7]. Для этого у белых крыс вызывали острую гипергликемию, путем однократного внутривенного введения гипертонического раствора глюкозы, после чего перорально вводили суспензию соламида в дозе 25 мг/кг. Гипогликемический эффект наблюдали в течение 6 ч и уровень концентрации глюкозы в крови достиг максимального снижения под влиянием субстанции на 90 мин, при этом сахароснижающая активность субстанции, подвергнувшейся лиофильной сушке — 59,7 %, а шкафной — 46,3 %.

Таблица 2

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации качественных показателей таблеток соламида

Опыт	Факторы							
	А	В	С	$Y_1, \text{Н}$	$Y_2, \%$	$Y_3, \text{мин}$	$Y_4, \%$	Д
1	$a_1$	$b_1$	$c_1$	20	4,5	12	45,0	0,83
2	$a_1$	$b_1$	$c_2$	40	2,0	40	58,0	0,91
3	$a_1$	$b_2$	$c_1$	25	3,5	9	45,5	0,92
4	$a_1$	$b_2$	$c_2$	30	0,9	30	59,7	0,95
5	$a_1$	$b_3$	$c_1$	23	4,0	8,8	44,3	0,87
6	$a_1$	$b_3$	$c_2$	25	1,5	36	58,5	0,93
7	$a_2$	$b_1$	$c_1$	30	5,5	4	44,0	0,82
8	$a_2$	$b_1$	$c_2$	35	3,0	30	45,0	0,93
9	$a_2$	$b_2$	$c_1$	25	4,7	7	43,5	0,85
10	$a_2$	$b_2$	$c_2$	37	2,0	28,2	42,5	0,94
11	$a_2$	$b_3$	$c_1$	20	5,0	7,8	43,0	0,81
12	$a_2$	$b_3$	$c_2$	30	2,5	29,6	40,5	0,94
13	$a_3$	$b_1$	$c_1$	45	3,4	17	46,0	0,94
14	$a_3$	$b_1$	$c_2$	50	0,8	50	60,0	0,88
15	$a_3$	$b_2$	$c_1$	37	2,6	11	46,3	0,94
16	$a_3$	$b_2$	$c_2$	35	0	47	59,5	0,91
17	$a_3$	$b_3$	$c_1$	30	3,0	15	45,5	0,94
18	$a_3$	$b_3$	$c_2$	30	0,5	48,3	59,8	0,89

Таблица 1

Характеристика переменных факторов, влияющих на качественные показатели таблеток соламида

Уровень	Факторы		
	Связывающие вещества (А)	Антифрикционные вещества (В)	Вид сушки субстанции (С)
1	Очищенная вода	Картофельный крахмал	Шкафной
2	Этиловый спирт 95%	Картофельный крахмал + кальция стеарат	Леофильный
3	Крахмальный клейстер 5%	Картофельный крахмал + магния стеарат	—

Для проверки значимости указанных факторов по плану эксперимента было проведено 18 опытов в условиях, предусмотренных матрицей планирования. Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации показателей таблеток соламида представлены в табл. 2.

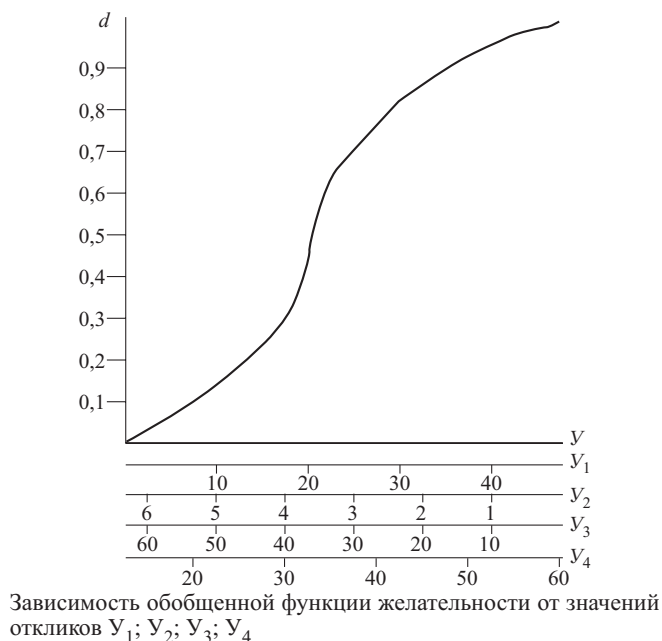
Оценку значимости факторов проводили с помощью дисперсионного анализа (табл. 3).

Результаты дисперсионного анализа показали, что на прочность и распадаемость таблеток не оказали значимого влияния ни один из трех факторов (А, В, С). Однако сахароснижающий эффект таблеток соламида, полученных из субстанции лиофильной сушки, превосходит в среднем на 80,2 % аналогичный эффект для таблеток из субстанции шкафной сушки. Для оптимизации качественных показателей таблеток более удачным способом является обобщенная функция желательности [8], которая определяется как среднее геометрическое желательностей отдельных свойств:

$$D = 4\sqrt{d_1 d_2 d_3 d_4}.$$

Перевод натуральных величин в частные функции желательности проводят с помощью шкалы желательности от 0 до 1,0, где выбирают промежуточные значения желательности, которые отражают определенные уровни качества продукции: очень плохо, плохо, удовлетворительно, хорошо (рисунок).

При построении шкалы желательности, которая устанавливает соотношение значений откликов  $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$  и соответствующих им частных критериев же-



лательности  $d_1, d_2, d_3, d_4$ , мы исходили из того, что самому плохому качеству ( $d = 0$ ) соответствуют промежутки от 0,1 – 0,3; плохому 0,3 – 0,5; удовлетворительному 0,5 – 0,7; хорошему 0,7 – 1,0. С помощью этой шкалы переводили значения  $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$  в частные критерии желательности  $d_1, d_2, d_3, d_4$  и находили обобщенную функцию желательности. Проведенный анализ функции желательности по параметрам качест-

Таблица 3  
Дисперсионный анализ данных по изучению показателей прочности, распадаемости и биофармацевтической активности

Качественные показатели	Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	$F_{\text{экс.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Прочность на сжатие	Фактор А	8664,33	5	1732,87	0,08	2,7
	Фактор В	8619,33	5	1723,87	0,08	2,7
	Фактор С	13715,28	8	1714,41	0,22	2,3
	Остаток	433933,44	–	2169,67	–	–
	Общая сумма	402934,3	–	7748,81	–	–
Прочность на истирание	Фактор А	53,59	5	10,72	0,11	2,7
	Фактор В	46,69	5	9,34	0,10	2,7
	Фактор С	102,04	8	12,76	0,37	2,3
	Остаток	1923,98	–	96,20	–	–
	Общая сумма	1721,66	–	34,36	–	–
Распадаемость	Фактор А	3769,81	5	753,96	0,10	2,7
	Фактор В	3530,97	5	706,19	0,10	2,7
	Фактор С	7635,43	8	954,43	0,37	2,3
	Остаток	143799,45	–	7189,97	–	–
	Общая сумма	128863,24	–	2567,85	–	–
Биофармацевтическая активность	Фактор А	21653,26	5	4330,65	0,17	2,7
	Фактор В	21375,13	5	4275,03	0,16	2,7
	Фактор С	33886,01	8	4235,81	0,46	2,3
	Остаток	508387,01	–	25419,35	–	–
	Общая сумма	431472,07	–	9078,33	–	–

ва таблеток показал, что наиболее высокие показатели наблюдаются у субстанций, высушенных путем лиофилизации.

Распадаемость и сахароснижающая способность таблеток находится в зависимости от вида сушки субстанции. Учитывая то, что соламид — комплексный препарат, состоящий из полиамидамино кислот и цинка хлорида, решено было остановиться на субстанции, подвергавшейся лиофильной сушке (табл. 2).

На основе проведенных технологических и биофармацевтических исследований был рекомендован оптимальный состав таблеток: соламид 0,2; крахмал картофельный 0,0475; кальция стеарат 0,0025; средняя масса 0,25 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Тенцова, Г. С. Кисилева, *Фармация*, № 6, 43 – 45 (1993).

2. Е. В. Маркова, *Руководство по применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами*, Челябинск (1971).
3. З. А. Назарова, Я. К. Назирова, Н. С. Файзуллаева, *Кимё ва фармация*, № 5, 19 – 22 (1999).
4. А. И. Тенцова, Т. А. Грошовый, В. А. Головкин и др., *Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента*, Запорожье (1981).
5. М. Д. Вальтер, О. Л. Тютеньков, Н. Ф. Филиппин, *Постадийный контроль в производстве таблеток*, Медицина, Москва (1982).
6. *Государственная фармакопея СССР*, XI изд., Медицина, Москва (1990).
7. А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, *Лекарственная форма и терапевтическая эффективность*, Медицина, Москва (1974).
8. И. А. Муравьев, И. Н. Андреев, *Фармация*, № 5, 6 – 9 (1987).

Поступила 14.11.2000.