

А. С. Гаврилов, И. В. Залукина, А. Ю. Петров

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ЗАДАЧИ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА КРАСИТЕЛЕЙ И ПИГМЕНТОВ В ДРАЖИРОВАННОЙ ОБОЛОЧКЕ ТАБЛЕТОК

Уральский НИИ технологии медпрепаратов, Екатеринбург

Настоящая работа посвящена оптимизации состава красителей и пигментов оболочки таблеток с целью получения ее оранжевой окраски. В связи с тем, что перечисленные ингредиенты совместно оказывают влияние на цвет, было предложено использовать метод математического планирования многофакторных экспериментов (МПЭ).

В литературе имеются многочисленные примеры успешного применения (МПЭ) в моделировании и оптимизации фармацевтических процессов, в частности, растворения [1], грануляции [2], высвобождения лекарственных веществ из гранул [3] и состава лекарственных форм [4 – 6].

В технологии лекарств особенно часто применяют методы МПЭ полного (ПФЭ) или дробного факторного эксперимента [5, 7, 8]. В ПФЭ три или более факторов варьируются на двух уровнях. Результаты эксперимента служат для построения уравнения процесса первого порядка с последующей оптимизацией по методу “Бокса – Уилсона”.

Планы второго порядка предусматривают изменение каждого фактора на трех и более уровнях и позволяют получать уравнение второго порядка процесса, более точно описывающее его поведение в области максимума. Поэтому для определения оптимальных значений концентрации красителей и пигментов был использован ортогональный центральный композиционный план второго порядка (ОЦКП 2³) с величиной плеча “звездных точек” $R = 1,215$.

Целью настоящей работы было:

1. Исследовать возможность использования ОЦКП 2³ и процедур графической оптимизации, для получения заданной окраски оболочки таблеток, наиболее близко (отклонение ± 10 ед.) соответствующей эталону оранжевого цвета ($R = 255$, $G = 102$, $B = 0$) в системе координат цвета RGB , при толщине слоя окрашенной оболочки 10 мг/см².

2. Оценить работоспособность результатов моделирования в условиях реального производства.

Для решения поставленной задачи нами были разработаны: оригинальный метод количественного определения цвета оболочки таблеток путем сканирования образцов с использованием офисного сканера Mustec Scan Express 6000P, методика определения координат цвета в графическом пакете программ Photo-Paint 7, техника модельных экспериментов, позволяющая значительно ускорить выбор концентрации красителей в составе оболочки.

Материалы и методы

В качестве основного сырья использовались фармацевтического качества нитроксолин (ОАО “Ирбитский ХФЗ”), тропеолин-0 (НПП “Анил”), кислотный красный 2С (ОАО “Химреактив”, г. Шостка) и титана диоксид по ГОСТ 9808–84.

В связи с тем, что окраска таблеток является достаточно трудоемкой операцией, для ускорения работ на начальных стадиях было предложено ввести модельные эксперименты.

На полоски из ватмана размером 5 × 2 см наносили кистью тонкий слой суспензии для грунтовки после чего проводилось их высушивание при комнатной температуре. Операции повторяли 5 – 7 раз до получения однородного слоя. Для оценки укрывистости на высушенные образцы тушью наносили черные точки — маркеры диаметром 0,5 мм.

Опытные варианты суспензий, содержащие различные количества титана двуокиси и красителей, наносили кистью на предварительно загрунтованные полоски ватмана. За укрывистость образцов принимали минимальную массу 1 см² слоя, при которой наблюдалось полное закрашивание маркеров.

Апробация результатов модельных экспериментов проводилась в производственных условиях. Таблетки — ядра нитроксолина получали по технологии, принятой в патенте [9]. Масса таблеток-ядер составляла $0,1 \text{ г} \pm 5 \%$.

В дражировочный котел загружали 10 кг таблеток-ядер нитроксолина и проводили грунтовку и наслаивание до массы таблетки 0,16 – 0,17 г. Окрашивание таблеток проводили суспензией для окраски, до массы таблеток 0,18 – 0,19 г (толщина слоя 10 мг/см²). Качество таблеток анализировали по методикам [10, 11].

Для приготовления суспензии для грунтовки и наслаивания в емкость, содержащую 7,78 кг 75 % сахарного сиропа, загружали при перемешивании 0,96 кг магния карбоната основного, 90 г аэросила, 180 г двуокиси титана, 12 г талька и 550 г 12,7 % раствора желатина. Получение суспензии для окрашивания проводили, добавляя к 9,482 кг суспензии для грунтовки и наслаивания (см. выше) раствор 34 г тропеолина-0 и 1,8 г кислотного красного в 482,2 г воды.

Окрашенные модельные образцы или таблетки помещали в сканер Mustec Scan Express 6000P. Сканировали и определяли цвет в координатах RGB с помощью процедуры “пипетка” в программе “Photo-paint 7”.

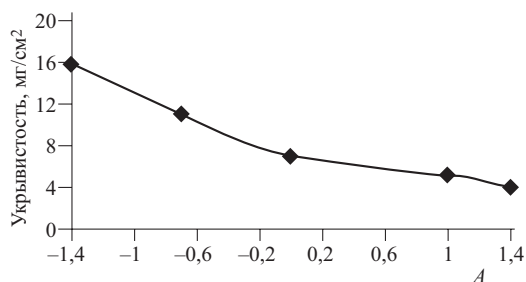


Рис. 1. Влияние концентрации титана двуокиси (A) на укрывистость суспензии для окраски при $X=0$ и $Y=0$. Здесь и далее на рис. 1–5 концентрации компонентов приведены в кодированных значениях (см. табл. 1).

Математическая обработка результатов экспериментов проводилась в соответствии с рекомендациями [12]. Графический анализ уравнений проводили в пакете статистических программ Statistica basic [13].

Результаты и их обсуждение

Известно, что суспензионный метод окраски таблеток приводит к получению однородного окрашенного слоя. Кроме того, применение указанного способа позволяет закрашивать малейшие дефекты на поверхности таблеток. Это значительно облегчает задачу нанесения однородного (не пятнистого) покрытия в сравнении с технологией окраски таблеток сахарным сиропом [14]. В связи с этим, в качестве основы для получения окрашенной суспензии, было предложено использовать состав для нашлаивания с введением красителей (кислотный красный и тропеолин).

Были выбраны следующие факторы, влияющие на цвет оболочки: концентрация в суспензии титана двуокиси (A), тропеолина (X), кислотного красного (Y).

Основной уровень и интервалы варьирования приведены в табл. 1.

Для реализации плана ОЦКП 2^3 готовили суспензию для грунтовки и нашлаивания. Полученную суспензию делили на 15 равных частей и добавляли к каждой расчетное количество титана двуокиси и объем раствора красителей (по схеме эксперимента). Затем проводили окрашивание кистью модельных полосок до закрытия маркеров. Высушенные полоски помещали в сканер. В табл. 2 представлены координаты цвета опытных вариантов.

Условия ОЦКП 2^3

№	Наименование фактора	Обозначение	Кодированное значение		Концентрация, %	
			Центр	Интервал	Центр	Интервал
1	Титана двуокись	A	$A_0=0$	$\Delta A = \pm 1$	$C_{A0} = 3,0$	$\Delta C_A = 2,0$
2	Тропеолин	X	$X_0=0$	$\Delta X = \pm 1$	$C_{X0} = 0,3$	$\Delta C_X = 0,2$
3	Кислотный красный	Y	$Y_0=0$	$\Delta Y = \pm 1$	$C_{Y0} = 0,03$	$\Delta C_Y = 0,02$

Т а б л и ц а 1

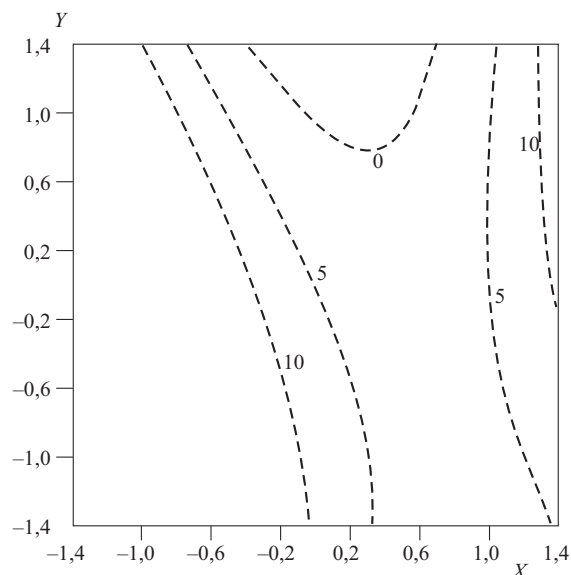


Рис. 2. Контурные кривые постоянного уровня влияния тропеолина (X) и кислотного красного (Y) на "B" координату цвета оболочки при $A = -0,6$, $B = 4,8 - 10,1x - 4,5y + 10,6x^2 + 5,1xy - 0,8y^2$

В результате математической обработки экспериментальных данных получены уравнения координат цвета, адекватно ($F_{\text{табл.30}; 5} = 2,5$) описывающие влияние красителей и пигмента на колористические характеристики оболочки:

$$R = 238,3 + 9,0A - 2,6X - 12,3Y + 3,3AX - 2,4XY + 7,6AY - 6,6A^2 + 1,7X^2 - 2,5Y^2 \quad (1) \quad F_{\text{ад.}} = 1,79.$$

$$G = 93,1 + 32,3A - 7,4X - 47,5Y + 5,0AX + 5,8XY + 3,7AY - 13,6A^2 - 3,5X^2 + 14,6Y^2 \quad (2) \quad F_{\text{ад.}} = 1,38.$$

$$B = 13,8 + 15,9A - 18,8X - 6,1Y - 14,5AX + 5,1XY - 2,7AY + 1,6A^2 + 10,2X^2 - 0,8Y^2 \quad (3) \quad F_{\text{ад.}} = 2,03.$$

Как видно из представленных уравнений, наибольшее влияние изучаемые факторы оказывают на G и B компоненту цвета оболочки. В красной области влия-

Т а б л и ц а 2

Результаты эксперимента

№ опыта	A	X	Y	$R_{\text{расч.}}$	$R_{\text{ср.}}$	$G_{\text{расч.}}$	$G_{\text{ср.}}$	$B_{\text{расч.}}$	$B_{\text{ср.}}$
1	-1	-1	-1	250,7	249	127,9	126,6	21,7	15
2	-1	1	-1	243,7	248	91,2	86,6	2,8	4,3
3	1	-1	-1	246,8	250,3	175,0	170	88,0	91,3
4	1	1	-1	253,0	251	158,6	158	11,1	10,3
5	-1	-1	1	215,5	217,6	13,8	12,6	4,6	4,3
6	-1	1	1	199,0	195,6	0,4	3,6	6,4	2
7	1	-1	1	242,1	238	75,5	78,3	60,0	57,3
8	1	1	1	238,8	240,6	82,5	82	3,7	9,3
9	-1,215	0	0	222,9	221,3	33,8	36,3	-3,1	4,6
10	1,215	0	0	244,8	245	112,2	114,3	35,5	30,6
11	0	-1,215	0	249,3	249	96,9	100	51,7	56,6
12	0	1,215	0	243,1	242	78,9	80,3	6,0	4
13	0	0	-1,215	254,8	251	172,5	181,3	20,1	22
14	0	0	1,215	224,9	227,3	56,9	52,6	5,2	6,3
15	0	0	0	243,6	246	93,1	86,3	13,8	9,3

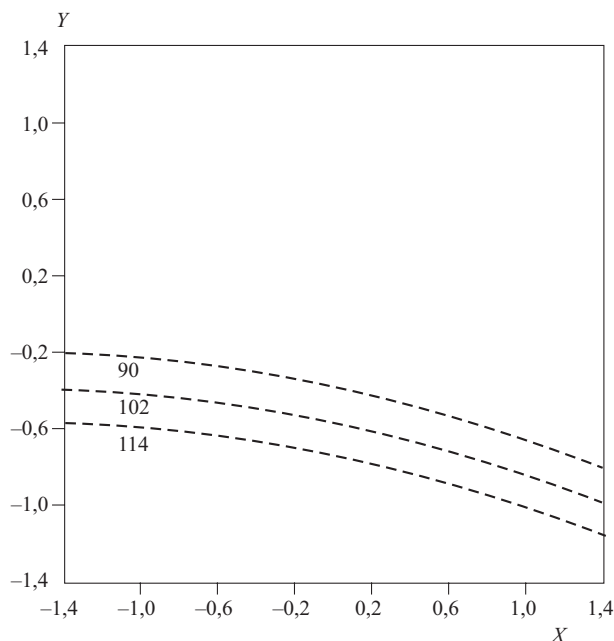


Рис. 3. Контурные кривые постоянного уровня влияния тропеолина (X) и кислотного красного (Y) на G координату цвета оболочки при $A = -0,6$. $G = 68,8 - 10,4x - 49,7y - 3,5x^2 + 5,8xy + 14,6y^2$

ние красителей менее значительно. Вероятно, это объясняется значительными концентрациями красителей, в результате чего окраска в R области находится на уровне насыщения.

В первом разделе оптимизации определяли оптимальную концентрацию титана двуокиси.

Проводились модельные эксперименты, в которых на фоне неизменных концентраций тропеолина и кислотного красного $X = 0$ и $Y = 0$, варьировали концентрацию титана двуокиси (A) от $-1,4$ до $+1,4$ в суспензии для окраски. Представленные на рис. 1 данные укрывистости опытных суспензий показывают, что увеличение пигмента в составе суспензии уменьшает толщину слоя при условии полного закрашивания маркеров. Условию 10 мг/см^2 соответствует концентрация титана двуокиси $-0,6$ (1,8 %). В дальнейшем исследовании проводили при этом значении параметра ($A = -0,6$).

Подставляя в уравнения 1 – 3 значение $A = -0,6$, получали уравнения поверхности отклика, контурные

Таблица 3
Координаты цвета оболочки экспериментальной суспензии

Толщина оболочки, мг/см^2	R	G	B
4	250	152	4
7	248	116	5
10	245	108	4
16	243	105	6
20	243	107	6
25	241	109	5
35	243	107	5

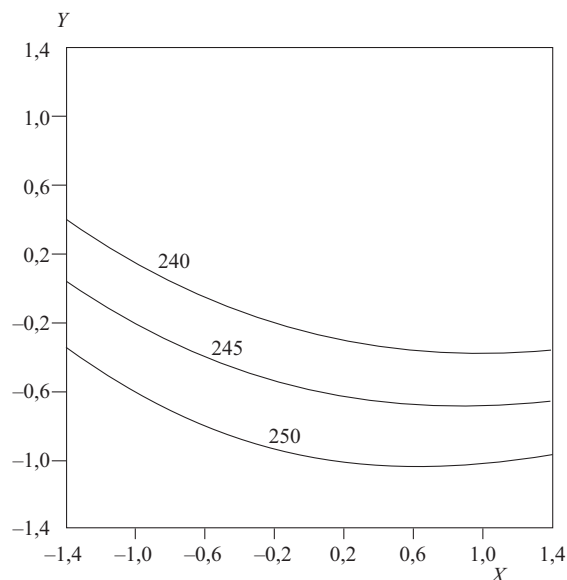


Рис. 4. Контурные кривые постоянного уровня влияния тропеолина (X) и кислотного красного (Y) на R координату цвета оболочки при $A = -0,6$. $R = 232,7 - 4,6x - 16,9y + 1,7x^2 - 2,4xy - 2,5y^2$

кривые постоянного уровня которых представлены на рис. 2 – 4.

Графический анализ контурных кривых, представленных на рис. 5, позволяет определить точку $X = +0,2$, $Y = -0,6$ ($C_x = 0,34 \%$, $C_y = 0,018 \%$) с координатами цвета $R = 245$, $G = 102$, $B = 5$, соответствующую критерию оптимальности настоящего исследования.

Для проверки результатов оптимизации модели готовили суспензию при условии $A = -0,6$, $X = +0,2$, $Y = -0,6$ и проводили окрашивание модельных образцов, исследуя динамику изменения координат цвета в зависимости от толщины слоя оболочки (табл. 3).

Из таблицы видно, что удалось определить оптимальный состав суспензии для окраски, отвечающий заданным требованиям (оранжевый цвет, наиболее близ-

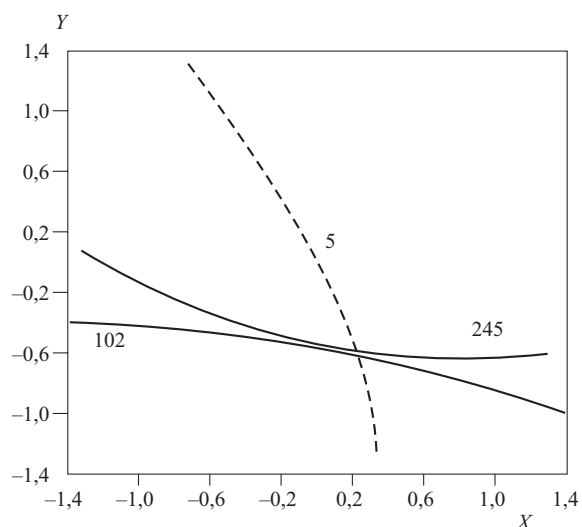


Рис. 5. Контурные кривые в области $R = 245$, $G = 102$, $B = 5$ при $A = -0,6$

ко (отклонение ± 10 ед.) соответствующий эталону ($R = 255, G = 102, B = 0$) при толщине слоя 10 мг/см^2).

Таким образом, в результате эксперимента разработан состав суспензии для окрашивания таблеток, %: сахар 58,2, вода 28,322, желатин 0,7, магния карбонат основной 9,6, аэросил 0,9, титана двуокись 1,8, тальк 0,12, тропеолин 0,34, кислотный красный 0,018.

Испытание разработанной технологии проводилось в промышленных условиях. Полученные таблетки помещали в сканер, определяли координаты цвета оболочки. Установлено, что окрашивание таблеток разработанным составом позволяет получить оранжевый цвет оболочки с координатами $R = 250, G = 104, B = 2$.

Таким образом, метод МПЭ применим для оптимизации состава дражированной оболочки в задаче получения заданного цвета. Используемая в настоящей работе методика планирования экспериментов является удобным методом для решения задачи оптимизации цвета оболочки при минимальном числе опытов. Титана двуокись, тропеолин и кислотный красный в соотношении $1,8/0,34/0,018$ обеспечивают однородный оранжевый цвет окрашенного слоя в координатах RGB 255, 102, 0 соответственно. При этом установлена хорошая воспроизводимость модели ОЦКП 2^3 с данными эксперимента и условиями производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Huuskonen, M. Salo, and J. Taskinen, *J. Pharm. Sci.*, **86**(4), 450 – 454 (1997).
2. S. Watano, H. Takashima, and K. Miyamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**(7), 1193 – 1197 (1997).
3. Siva Vaithiyalingam, *Pharm. Technol.*, **42**(6), 420 – 421 (2000).
4. R. H. Myers and D. C. Montgomery, *Response Surface Methodology, Process and Product Optimization Using Design Experiments*, John Wiley & Sons, Inc., New York (1995).
5. A. A. Karnachi and M. A. Khan, *Int. J. Pharm.*, **131**(5), 9 – 17 (1996).
6. E. Lahdenpaa, M. Niskanen, and J. Yiruusi, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **42**(3), 177 – 182 (1996).
7. М. А. Векслер, Н. Ф. Матвеева, *Хим.-фарм. журн.*, **5**(3), 48 – 50 (1971).
8. F. Ferrari, *Pharm. Dev. and Tech.*, **1**(2), 159 – 164 (1996).
9. Патент РФ № 2149632, *Бюл. изобрет.*, № 15 (2000).
10. ФС 42-1882-99, *Таблетки нитроксилина, покрытые оболочкой*.
11. М. Д. Машковский, Э. А. Бабаян, А. Н. Обоймакова (ред.), *Государственная фармакопея СССР*, XI изд., Вып. 2, Москва (1990), С. 154.
12. И. М. Грачева, Ю. П. Грачев, М. С. Мосичев, *Лабораторный практикум по технологии ферментных препаратов*, Легкая и пищевая промышленность, Москва (1982), С. 186.
13. В. П. Боровиков, *Statistica — статистический анализ и обработка результатов в среде Windows*, МГИЭМ, Москва (2000), с. 264.
14. US Patent 3663284, *Official Gazette*, No. 899 (1972).

Поступила 26.06.01