

УДК 615.451

## Застосування методу математичного планування при виборі наповнювача для капсул «Венотон»

С. А. Куценко, О. В. Кутова, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

### Резюме

**Вступ.** Одним з перспективних напрямків застосування лікарських засобів рослинного походження є лікування хронічних захворювань, так як фітопрепарати забезпечують безпеку терапії, а полівалентність хімічного складу дозволяє використовувати їх для компенсації патологічних процесів, супутніх основному захворюванню. Останнім часом все більша увага приділяється розробці готових до вживання препаратів з рослинної сировини. Створення таких препаратів дозволяє збільшити вихід біологічно активних речовин (БАР) із сировини та відповідно збільшити їх процентну концентрацію у фітопрепаратах, а також підвищити терапевтичний ефект за рахунок точності дозування. Крім того, при використанні готових лікарських форм забезпечується зручність застосування та зберігання.

**Мета.** Визначення оптимального складу капсул зі складною настоякою «Венотон».

**Результати та їх обговорення.** В ході дослідження були встановлено фізико-хімічні та технологічні показники грануляту з різним вмістом настояки. За допомогою регресійного аналізу був встановлений взаємозв'язок між відгуками, які досліджувалися. Коефіцієнти розраховувались за допомогою методу найменших квадратів у математичному пакеті MathCad. На підставі отриманих графічних залежностей показників якості гранул була отримана область необхідних значень фармако-технологічних показників для встановлення оптимального співвідношення настойки/наповнювач.

**Висновки.** У результаті проведених обчислень, які проводилися за допомогою математичного пакета MathCad, встановлено, що оптимальний вміст настояки складає 1:3.

*Ключові слова:* маса для інкапсулювання; математичне планування; склад.

Клин. информат. и Телемед. 2014. Т.10. Вып.11. сс.100–105

### Вступ

Можливість тривалого безпечного застосування препаратів рослинного походження завдяки м'якої терапевтичної дії, мінімізації протипоказань поряд з високою ефективністю, виправдовує їх широке використання при лікуванні різних захворювань. Однак, не дивлячись на безперечні переваги, попит на вітчизняні фітопрепарати перевищує їх наявність, що пояснює актуальність розробки нових препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), у тому числі для терапії варикозного розширення вен [2].

В даний час для розробки кількісного складу лікарських форм широко використовується регресійний аналіз. Рівняння регресії дозволяють експериментально отримати детальнішу інформацію про вплив кількісного вмісту складових препарату на фармако-технологічні показники його якості і дають можливість для їх оптимізації. Такий підхід при виконанні практичних завдань далеко не завжди дає задовільні результати, оскільки, в більшості випадків, потрібно створення системи, найкращої не по окремому, а по сукупності декількох критеріїв якості одночасно [1].

Сформулювати всі вимоги до об'єкту дослідження в одному рівнянні неможливо і це обумовлює необхідність вираження окремих якісних вимог у вигляді системи рівнянь регресії, яка є за своєю суттю векторним критерієм якості. Звідси і виникає математична проблема одночасної оптимізації сукупності рівнянь регресії, кожне з яких окремо оцінює певну якість системи.

Аналіз даних літератури щодо теорії векторної оптимізації, дозволив зупинитися на підході до рішення завдання багато-

критерійної векторної оптимізації, заснованої на ідеї визначення ідеальної точки в просторі критеріїв якості і введенні норми наближення до ідеальної точки в цьому просторі. Отримане при цьому рішення забезпечує максимальну близькість критеріїв якості до необхідних значень.

### Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали зразки гранул зі складною настоякою, до складу якої входять плоди гіркокаштану кінського, софори японської, горобини звичайної, вівса посівного, листя ліщини, трава буркуну та чистотілу [6].

Для визначення оптимального складу капсул використовували метод математичного планування з використанням пакету MathCad. Такий підхід може бути реалізований при встановленні кількісного вмісту допоміжних речовин в ході розробки складу капсул венотонічної дії. Відгуками стали показники розпадання, стирання, міцності та плинності зразків, що досліджуються.

### Результати та їх обговорення

На підставі проведених досліджень за сумою показників фізико-хімічних та технологічних властивостей для подальших досліджень було обрано мікрокристалічну целюлозу,

яка має поглинаючу здатність, пористість, монодисперсний склад, що буде сприяти одержанню готової лікарської форми зі складною настоякою «Венотон» належної якості [5].

Для виявлення емпіричної залежності технологічних показників від кількісного складу настоянки було проведено математичне моделювання експерименту по визначенню кількісного вмісту настоянки у складі капсул. Дослідження проводилися з урахуванням терапевтичної дози рослинного комплексу та вмісту капсули.

Гранули виготовляли методом волого гранулювання, шляхом продавлювання крізь перфоровану пластину з розміром отворів 1 мм. Настоянку вводили в співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3 ( $d, a$ ) на підставі досліджень з вологоутримання мікрокристалічної целюлози [4, 7]. Фактори та їх рівні, які вивчалися при оптимізації складу грануляту, наведені у табл. 1.

**Табл. 1. Фактори та їх рівні, що вивчалися.**

Фактори	Рівні факторів
A – наповнювачі	$a$ , МКЦ
D – співвідношення настоянки до наповнювача	$d_1 - 1$ $d_2 - 0,5$ $d_3 - 0,33$

Матриця планування експерименту та результати дослідження гранул наведені в табл. 2.

Для натурального масштабу коефіцієнти розраховувались за допомогою методу найменших квадратів у математичному пакеті MathCad. Одержані рівняння регресії наведені у табл. 3.

За отриманими рівняннями можна зробити висновок, що взаємодія між факторами відсутня. Результати перевірки адекватності одержаних рівнянь показали її придатність.

Графічні залежності плинності  $y_1 = f(a)$  за експериментальними даними та теоретичними розрахунками наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1 максимальне значення плинності можна отримати при введенні настоянки в кількості 300%.

Аналогічний підхід був застосований для визначення регресійних залежностей для насипної густини (рис. 2), часу розпадання (рис. 3), однорідності (рис. 4), міцності (рис. 5.) грануляту для інкапсулювання.

Насипна густина зменшується при збільшенні вмісту настоянки (рис. 2).

Дані наведені на рис. 3 свідчать, що найменший час розпадання грануляту знаходиться в межах вмісту настоянки 125%.

Як видно з рис. 4, залежності однорідності грануляту від вмісту настоянки не спостерігається.

Показники міцності грануляту дозволяють зробити висновок, що найбільш міцні гранули можна отримати при введенні настоянки в кількості 300%. Додавання настоянки в кількості менш 200% призводить до крихкості отриманого грануляту.

Про придатність моделі можна стверджувати після її перевірки на адекватність. Як показали розрахунки, отримана лінійна модель дає помилку 0,99%. Величина помилки була обчислена за допомогою критерію Фішера:

$$\Phi = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 \left( \frac{y_i - y_i'}{y_i} \right)^2$$

Для встановлення необхідного співвідношення настоянки та наповнювача ( $d$ ) нами була отримана область необхідних значень  $d$ , в межах якої виконуються вимоги по заданим характеристикам фармако-технологічних показників (рис. 6).

Як видно з даних, наведених з рис. 6, необхідні значення знаходяться в інтервалі 0,35 до 0,60. Одержане при цьому рішення забезпечує максимальне наближення критеріїв якості до своїх бажаних значень. У нашому випадку видом функції

**Табл. 2. План експерименту з вивчення впливу кількості настоянки на властивості грануляту.**

№	D	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$
1	$d_1$	6,7	0,69	121	78	1,06
2	$d_2$	8,1	0,54	184	95	0,87
3	$d_3$	9,5	0,48	368	99	0,47

Примітки:  $y_1$  – плинність, г/с;  $y_2$  – насипна густина, г/мл;  $y_3$  – час розпадання, с;  $y_4$  – однорідність, %;  $y_5$  – міцність гранул, %.

**Табл. 3. Рівняння регресії у натуральному масштабі.**

Відгук	Рівняння регресії
Плинність, г/с	$y_1(a) = 13,556 - 14,969 \cdot a + 0,81 \cdot a^2$
Насипна густина, г/мл	$y_2(a) = 0,35 + 0,419 \cdot a - 0,079 \cdot a^2$
Розпадання, с	$y_3(a) = 960,7 - 2267 \cdot a + 1427 \cdot a^2$
Однорідність, %	$y_4(a) = 104,1 - 10,558 \cdot a + 15,628 \cdot a^2$
Міцність, %	$y_5(a) = -0,792 + 4,8 \cdot a - 2,9 \cdot a^2$

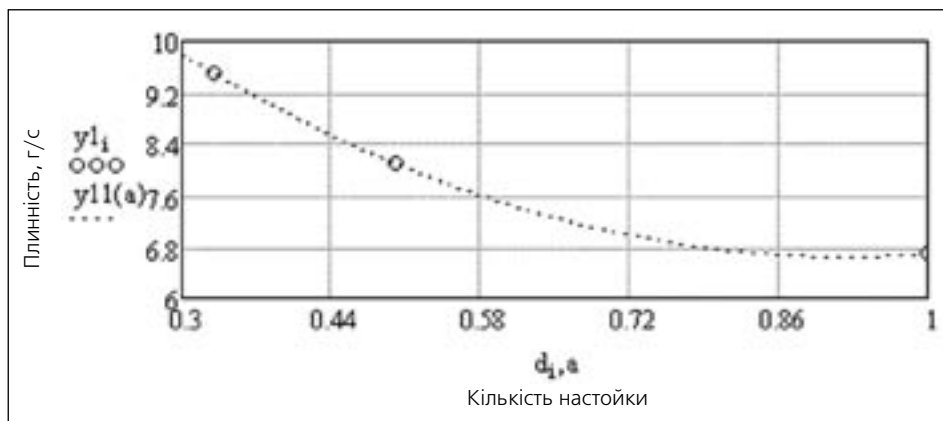


Рис. 1. Графічні залежності плинності грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

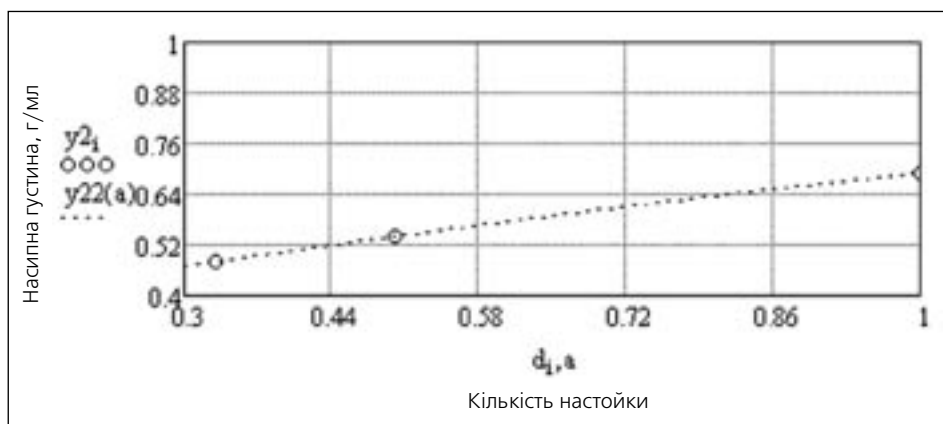


Рис. 2. Графічні залежності насипної густини грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

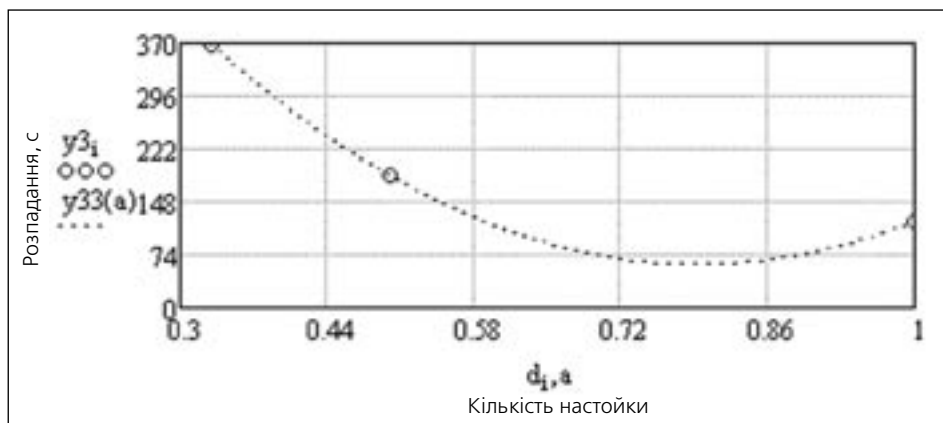


Рис. 3. Графічні залежності часу розпадання грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

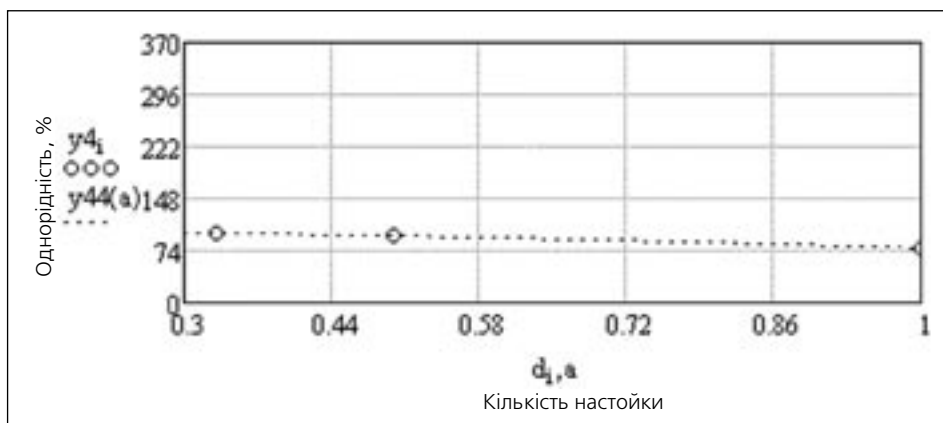


Рис. 4. Графічні залежності однорідності грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні данні, о — теоретичні розрахунки.

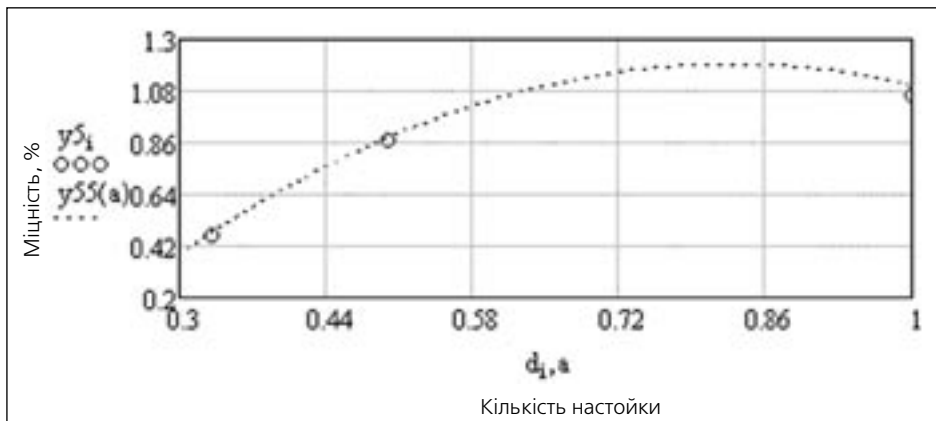


Рис. 5. Графічні залежності міцності грануляту від кількості настойки: «---» — експериментальні дані, о — теоретичні розрахунки.

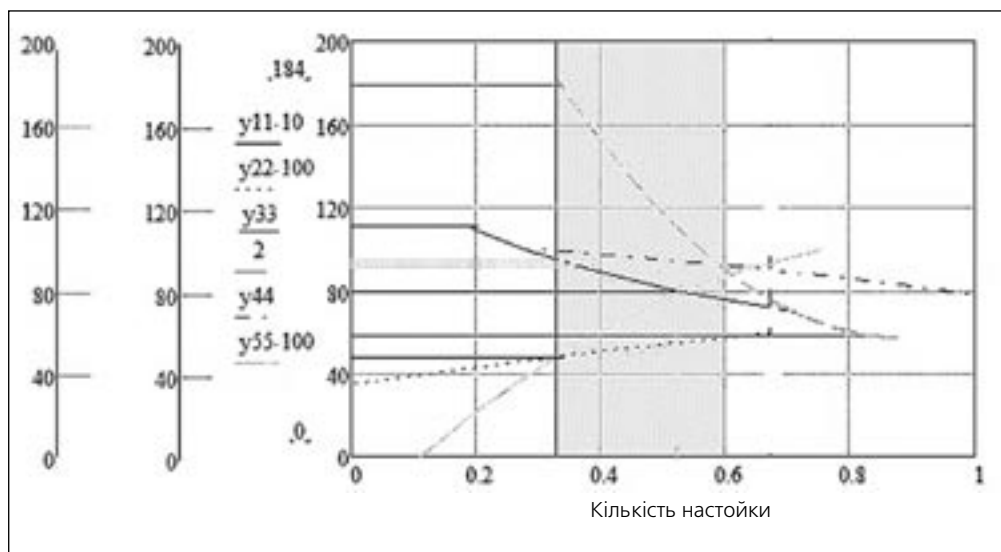


Рис. 6. Область необхідних значень фармако-технологічних показників для встановлення оптимального співвідношення настойка/наповнювач, де  $y_{11-10}$  — плинність,  $y_{22-100}$  — насипна густина,  $y_{33}$  — розпадання,  $y_{44}$  — однорідність,  $y_{55}$  — міцність.

наближення  $R$  може бути норма, яка є сумою квадратів відхилень функціоналів від своїх оптимальних значень:

$$R(a) = \left( \frac{y_1(a)}{9,5} - 1 \right)^2 + \left( \frac{y_2(a)}{0,69} - 1 \right)^2 + \left( \frac{y_3(a)}{120} - 1 \right)^2 + \left( \frac{y_4(a)}{98,914} - 1 \right)^2 + \left( \frac{y_5(a)}{0,479} - 1 \right)^2 = 0,$$

де  $y_1^0$  — мінімальне значення функції  $y_1(a)$ ;  $y_2^0$  — максимальне значення функції  $y_2(a)$ ;  $y_3^0$  — мінімальне значення функції  $y_3(a)$ ;  $y_4^0$  — максимальне значення функції  $y_4(a)$ ;  $y_5^0$  — максимальне значення функції  $y_5(a)$  при визначених обмеженнях. Значення  $a$ , які відповідають мінімуму функції  $R(a)$  є оптимальним рішенням, що погіршує кожний окремий відгук, але це погіршення розподіляється по всій множині відгуків  $y_i(a)$  і є мінімально можливим.

У результаті проведених обчислень, які проводилися за допомогою математичного пакета MathCad, встановлено, що оптимальний вміст настойки складає 1:3.

Автори статті — С. А. Куценко, О. В. Кутова, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан — підтверджують, що у них відсутній конфлікт інтересів.

## Література

1. Песков К. Математическое моделирование: новый тренд в фармацевтике. *Ремедиум*, 2013, №4, сс. 52–53.
2. Компендиум 2012 – лекарственные препараты. Под редакцией Коваленко В. Н., Викторова А. П. Морион ЛТД, 2012, 2320 с.
3. Пальтиель Л. Р., Зенин Г. С., Волинец Н. Ф. Физическая химия. Поверхностные явления и дисперсные системы. Учебное пособие. С.-Пб., СЗТУ, 2004, 68 с.
4. Решетников В. И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм. *Хим-фарм журн.*, 2003, т. 37, № 5, сс. 28–32.
5. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність. *Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. закл. за ред. І. М. Перцева*. Х., Золоті сторінки, 2010, 600 с.
6. Фармацевтична композиція для виготовлення лікарських препаратів у формі крапель або капсул. Патент №68593, Україна, МПК (2012.01) А61К36/00 заявл. 28.11.11, опубл. 26.03.12. Бюл. №4.
7. Bishop S. M., Walker M., Rogers A. A., Chen W. Y. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. *J. Wound Care*, 2003, vol. 12, no. 4. pp. 125–128.

# Применение метода математического планирования при выборе наполнителя для капсул «Венотон»

С. А. Куценко, А. В. Кутювая, И. В. Ковалевская, О. А. Рубан

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

## Резюме

**Введение.** Одним из перспективных направлений применения лекарственных средств растительного происхождения является лечение хронических заболеваний, так как фитопрепараты обеспечивают безопасность терапии, а поливалентность химического состава позволяет использовать их для компенсации патологических процессов, сопутствующих основному заболеванию. В последнее время все большее внимание уделяется разработке готовых к употреблению препаратов из растительного сырья. Создание таких препаратов позволяет увеличить выход биологически активных веществ (БАВ) из сырья и соответственно увеличить их процентную концентрацию в фитопрепаратах, а также повысить терапевтический эффект за счет точности дозирования. Кроме того, при использовании готовых лекарственных форм обеспечивается удобство применения и хранения.

**Цель.** Определение оптимального состава капсул со сложной настойкой «Венотон».

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования были установлены физико-химические и технологические показатели гранулята с различным содержанием настойки. С помощью регрессионного анализа был установлен взаимосвязь между отсыриванием, которые исследовались. Коэффициенты рассчитывались с помощью метода наименьших квадратов в математическом пакете MathCad. На основании полученных графических зависимостей показателей качества гранул была получена область требуемых значений фармако-технологических показателей для установления оптимального соотношения настойка/наполнитель.

**Выводы.** В результате проведенных вычислений, которые проводились с помощью математического пакета MathCad, установлено, что оптимальное содержание настойки составляет 1:3.

*Ключевые слова:* масса для инкапсуляции; математическое планирование; состав.

# Application of mathematical planning the selection for filling capsules «Venoton»

S. A. Kutsenko, O. V. Kutovaya, I. V. Kovalevskaya, O. A. Ruban

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

e-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com

## Abstract

**Introduction.** One promising area of application of herbal medicines is the treatment of chronic diseases as herbal therapy, provide security, and polyvalence chemical composition allows them to compensate for the pathological processes associated underlying disease. In recent years, increasing attention is paid to the development of ready-to-eat products from plant material. The creation of such drugs can increase the yield of biologically active substances from raw materials and thus increase their interest in the concentration of herbal remedies, as well as improve the therapeutic benefit of the accuracy of dosing. Furthermore, when using the finished dosage form provides convenience of use and storage.

**Purpose.** Determination of the optimal composition of capsules with complex tincture «Venoton».

**Results and discussion.** The study established physico-chemical and technological parameters of granules with different content of tinctures. Using regression analysis was established relationship between the reviews, which were investigated. The coefficients were calculated using the method of least squares mathematical package MathCad. Based on the plots of the quality indicators was obtained granules region required values pharmaco-technological parameters for establishing optimum ratio tincture/filler.

**Conclusions.** As a result of the calculations, which were carried out with the help of mathematical package MathCad, found that the optimal content of tinctures is 1:3.

*Key words:* Mass encapsulation, Mathematical planning, Composition.

©2014 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2014 Ukrainian Association of Computer Medicine. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin.inform.telemed.* Volume 10, Issue 11, 2014, Pages 100–105

<http://uacm.kharkov.ua/eng/index.shtml?e-klininfo-ujournal.htm>

References (7)

## References

1. Peskov K. Mathematical modeling: a new trend in the pharmaceutical. *Remedium*, 2013, no. 4, pp. 52–53. (In Russ.).
2. Compendium 2012 — drugs. Ed. by Kovalenko V. N., Viktorova A. P. Morion LTD Publ., 2012, 2320 p. (In Russ.).
3. Paltiel L. R., Zenin G. S., Volinets N. F. *Fizicheskaya himiya. Poverhnostnye yavleniya i dispersnye sistemy* [Physical chemistry. Surface phenomena and disperse systems]. *Textbook*. S. Pb., SZTU Publ., 2004. 68 p. (In Russ.).
4. Reshetnikov V. I. Rating enterosorbents adsorption capacity and their dosage forms. *Chem-pharm zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2003, vol. 37, no. 5, pp. 28–32. (In Russ.).
5. Pertsev I. M., Dmitrievskiy D. I., Rybachuk V. D. et al. *Dopomizhni rechovyny v tehnolohiyi likiv: vplyv na tehnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni harakterystyky i terapevtychnu efektyvnist* [Excipients in Drug Technology: Impact on technology, consumer, economic characteristics and therapeutic effectiveness]. *The manual for for students of high pharmaceutical school*. Ed. I. M. Pertsev. Kh., Golden Pages Publ., 2010, 600 p. (In Ukr.).
6. A pharmaceutical composition for the manufacture of drugs in the form of drops or capsules. *Patent number 68593, Ukraine, IPC (2012.01) A61K36/00 appl. 28.11.11, Published 26.03.12. Bulletin*, no. 4. (In Ukr.).
7. Bishop S. M., Walker M., Rogers A. A., Chen W. Y. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. *J. Wound Care*, 2003, vol. 12, no. 4. pp. 125–128.

## Листування

### С. А. Куценко

Національний фармацевтичний університет  
кафедра заводської технології ліків  
вул. Блюхера, 4, Харків, 61168, Україна  
тел.: +380 (57) 267 88 52  
ел. пошта: inga.kovalevskaya@gmail.com