

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

Jurnalga 1992-yilda asos solingan
Yilda 6 marta chiqadi

PHARMACEUTICAL JOURNAL

Founded in 1992
Published 6 times a year

№ 2. 2024

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 г.
Выходит 6 раз в год

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ “ИНУМАК” МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Нуридуллаева Камола Негматиллоевна, Кариева Ёкут Саидкаримовна

Ташкентский фармацевтический институт
knn9.03.1988@mail.ru

В работе представлены результаты разработки оптимального состава и технологии твердых желатиновых капсул на основе инулинсодержащей субстанции, полученной из корней одуванчика лекарственного. Методом двухфакторного дисперсионного анализа 5х5 с повторными наблюдениями установлено, что применение в качестве наполнителя – смеси микрокристаллической целлюлозы и аэросила позволяет достичь максимально возможного значения высвобождения инулина из капсул в экспериментах *in vitro*. В качестве увлажняющего агента возможно использование воды очищенной, а также 40 % и 70 % этилового спирта. Исходя из экономической целесообразности было решено остановить выбор на воде очищенной. На основании подобранного состава разработана технология получения капсул, которая апробирована в промышленных условиях на базе отечественного производителя.

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента, двухфакторный дисперсионный анализ, эксперименты *in vitro*, капсулы, наполнитель, увлажняющий агент, технология.

Согласно концепции биофармации на степень биологической доступности лекарственных средств оказывают влияние следующие фармацевтические факторы: физическое состояние лекарственного вещества, простая химическая модификация, вспомогательные вещества, вид лекарственной формы и пути ее введения, технологический процесс. Вспомогательные вещества, являющиеся одним из вышеприведенных фармацевтических факторов, обладают определёнными физико-химическими свойствами и находятся в непосредственном контакте активной фармацевтической субстанцией [1-3].

Функции вспомогательных веществ, входящих в состав большинства лекарственных препаратов, заключаются в придании лекарственному средству необходимой формы, обеспечении и повышении общей безопасности, эффективности и стабильности препарата в течение указанного срока годности, обеспечении оптимизации технологического процесса производства лекарственного препарата, а также физиологической комфортности для пациента во время приема. Несмотря на то, что в учебной литературе приводится требование к химической и фармакологической индифферентно-

сти вспомогательных веществ, они, в зависимости от различных условий, могут оказывать влияние на биологическую доступность препарата, поскольку воздействуют на систему «активная фармацевтическая субстанция–макроорганизм» [4-6].

В настоящее время для научного обоснования выбора комплекса вспомогательных веществ применяют различные методы математического планирования эксперимента. При этом возможно использование одно-, двух- и многофакторных методов с повторными наблюдениями и без них, с равным и неравным количеством экспериментов и т.п. [7-11].

Цель исследования. С использованием метода математического планирования эксперимента научно обосновать состав и разработать технологию получения биологически активной добавки «Инумак» в форме капсул.

Экспериментальная часть

Материалы и методы: Фармацевтической активной субстанцией капсул явилась инулинсодержащая субстанция, полученная из корней одуванчика лекарственного. Его доза подбиралась с учетом предложений фармакологов, а также данных, приведенных в литературных источниках.

Для выбора вспомогательных веществ в состав капсулируемой массы было решено использовать метод двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [12]. В качестве факторов изучали влияние вида наполнителя (фактор А) и гранулирующего агента (фактор В). Отклик – высвобождение фармацевтической активной субстанций в экспериментах *in vitro*.

Из вспомогательных веществ для выполнения функции наполнителя были выбраны:

a_1 – лактозы моногидрат (Ph. Eur.);

a_2 – микрокристаллическая целлюлоза (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.);

a_3 – мальтодекстрин (Ph. Eur.);

a_4 – микрокристаллическая целлюлоза (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.) + аэросил (CAS:9005-84-9);

a_5 – мальтодекстрин (Ph. Eur.) + аэросил (CAS:9005-84-9).

Для увлажнения массы использовали:

b_1 и b_2 – 40 % и 70 % спирт этиловый, соответственно (ГФ РУз I изд.);

b_3 – воду очищенную (ФС 42 Уз 0511-2022);

b_4 и b_5 – 5 % и 10 % растворы крахмала картофельного, соответственно (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.).

В каждый состав в качестве антифрикционного вещества был включен магния стеарат в количестве 1 % от общей массы.

Условия проведения эксперимента *in vitro*: прибор – «Вращающаяся корзинка», продолжительность – 45 мин, температура 37 ± 1 °C, объем растворяющей среды – 700 мл, среда растворения – вода очищенная, скорость вращения корзинки – 100 об/мин.

Для капсулирования использовали твердые желатиновые капсулы №0.

Результаты и обсуждение. План эксперимента 5×5 и результаты экспериментов по высвобождению инулина из модельных капсул за 45 минут представлены в таблице 1.

Результаты исследований по высвобождению инулина показали, что для фактора А три эффекта были положительными ($a_2=0,40$, $a_3=1,49$ и $a_4=7,27$), остальные два эффекта имели отрицательный знак ($a_1=-7,75$; $a_5=-1,41$). Для фактора В 3 эффекта имеют положительный знак ($b_1=3,24$, $b_2=2,71$ и $b_3=5,89$), а два эффекта имеют отрицательный знак ($b_4=-2,98$; $b_5=-8,85$). Поскольку высвобождение инулина необходимо увеличивать, то предварительно можно

Таблица 1.

Высвобождение инулина из модельных капсул в двухфакторном плане 5х5 с тремя повторными опытами, %

Фактор А	Фактор В					Суммы по уровням фактора А
	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5	
a_1	58,38	60,34	63,31	59,38	48,04	873,21
	64,92	56,08	68,16	53,19	52,83	
	63,76	55,57	62,60	57,44	49,21	
	187,06	171,99	194,07	170,01	150,08	
a_2	69,15	75,66	76,29	62,93	49,17	995,56
	72,37	71,19	72,11	57,58	53,86	
	73,64	71,30	74,84	60,41	55,06	
	215,16	218,15	223,24	180,92	158,09	
a_3	68,14	72,38	76,14	65,92	57,27	1011,85
	66,84	67,12	70,34	61,11	61,39	
	73,03	73,59	72,67	64,83	61,08	
	208,01	213,09	219,15	191,86	179,74	
a_4	74,22	73,34	78,15	70,67	66,39	1098,57
	74,15	76,92	76,03	69,16	70,15	
	72,09	75,84	76,94	73,59	70,93	
	220,46	226,10	231,12	213,42	207,47	
a_5	69,36	70,25	68,60	62,39	50,46	968,30
	70,12	63,68	70,34	63,14	56,74	
	67,91	66,87	71,28	63,06	54,10	
	207,39	200,80	210,22	188,59	161,30	
Суммы по уровням фактора В	1038,08	1030,13	1077,80	944,80	856,68	4947,49

установить, что применение таких наполнителей как МКЦ (a_2), мальтодекстрин (a_3) и МКЦ+аэросил (a_4), а также увлажнителей – вода очищенная (b_3), 40 % этиловый спирт (b_1) и 70 % этиловый спирт (b_2) будет целесообразным. При рассмотрении эффектов взаимодействий положительные результаты дают a_1b_1 , a_1b_3 , a_1b_4 , a_1b_5 , a_2b_1 , a_2b_2 , a_2b_3 , a_3b_2 , a_3b_5 , a_4b_4 , a_4b_5 , a_5b_1 , a_5b_4 . Эффекты взаимодействия свидетельствуют о сложном влиянии факторов.

Однородность дисперсий проверяли с применением критерия Кохрена. Табличное значение критерия Кохрена для $f_1=2$ и $f_2=25$ при уровне значимости $\alpha=0,05$ составило 0,2354, что значительно больше экспериментального значения ($y_{\text{эксп}}=0,0755$), т.е. опыты равнозначны.

В табл.2 приведены результаты дисперсионного анализа.

Таблица 2.

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения инулина из модельных капсул

Источники дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средние квадраты	$F_{\text{эксп}}$	$F_{\text{табл}}$
Фактор А	4	1760,35	440,09	68,23	2,56
Фактор В	4	2096,46	524,12	81,26	2,56
Взаимодействие АВ	16	362,79	22,67	3,52	1,85
Ошибка внутри ячейки	50	322,49	6,45		
Общая сумма	74	4542,10			

Полученные данные, $F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$ ($68,23 > 2,56$; $81,26 > 2,56$; $3,52 > 1,85$) свидетельствуют о непосредственном влиянии вида наполнителя и увлажняющего агента на % высвобождения инулина.

С применением множественного рангового критерия Дункана [12] были проведены исследования по изучению различия средних значений данных высвобождения инулина из модельных капсул. Установлено, что по влиянию наполнителей на полноту высвобождения активной фармацевтической субстанции их можно расположить в следующий ряд: $a_4 > a_3$ (a_5, a_2) $> a_1$. Таким образом, из пяти наполнителей, примененных в модельных капсулах, оптимальным в плане высвобождения инулина является смесь МКЦ и аэросила.

Для увлажняемых агентов линейка предпочтительности была выстроена следующим образом: $b_1=b_2=b_3 > b_4 > b_5$. Т.е. преимущество у таких увлажнителей как вода очищенная, 40 % и 70 % этиловый спирт. Исходя из экономической целесообразности, было решено использовать воду очищенную.

На основании проведенных исследований была разработана следующая технология получения капсул «Инумак»: инулинсодержащую субстанцию, микрокристаллическую целлюлозу, аэросил предварительно просеивают и отвешивают необходимое количество. Далее перемешивают до получения однородной массы. При постоянном перемешивании увлажняют водой очищенной. Получен-

ную массу раскладывают на поддоны и сушат в сушильном шкафу при температуре 40-50 °С до содержания остаточной влаги 10-15 %. Затем массу гранулируют методом протирания через сито с диаметром отверстий 1000 мкм и продолжают высушивание в сушильном шкафу при температуре не более 50 °С до достижения значения оптимальной остаточной влажности (2-3 %). Полученную массу опудривают магния стеаратом, взвешивают. Полученную массу фасуют в капсулы размера 0 по 0,4 г.

Технологическая схема получения капсул «Инумак» приведена на рисунке 1.

Разработанная технология получения капсул «Инумак» апробирована в промышленных условиях на базе отечественного производителя - ООО «Makro farm Andijan».

Заключение. Методом двухфакторного дисперсионного анализа 5x5 с повторными наблюдениями ($n=3$) научно обоснован подбор наполнителя и увлажняющего агента для капсул «Инумак». На основании подобранного состава разработана технология получения капсул, которая апробирована в промышленных условиях.

Литература

1. Бочков П.О., Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. Факторы, влияющие на

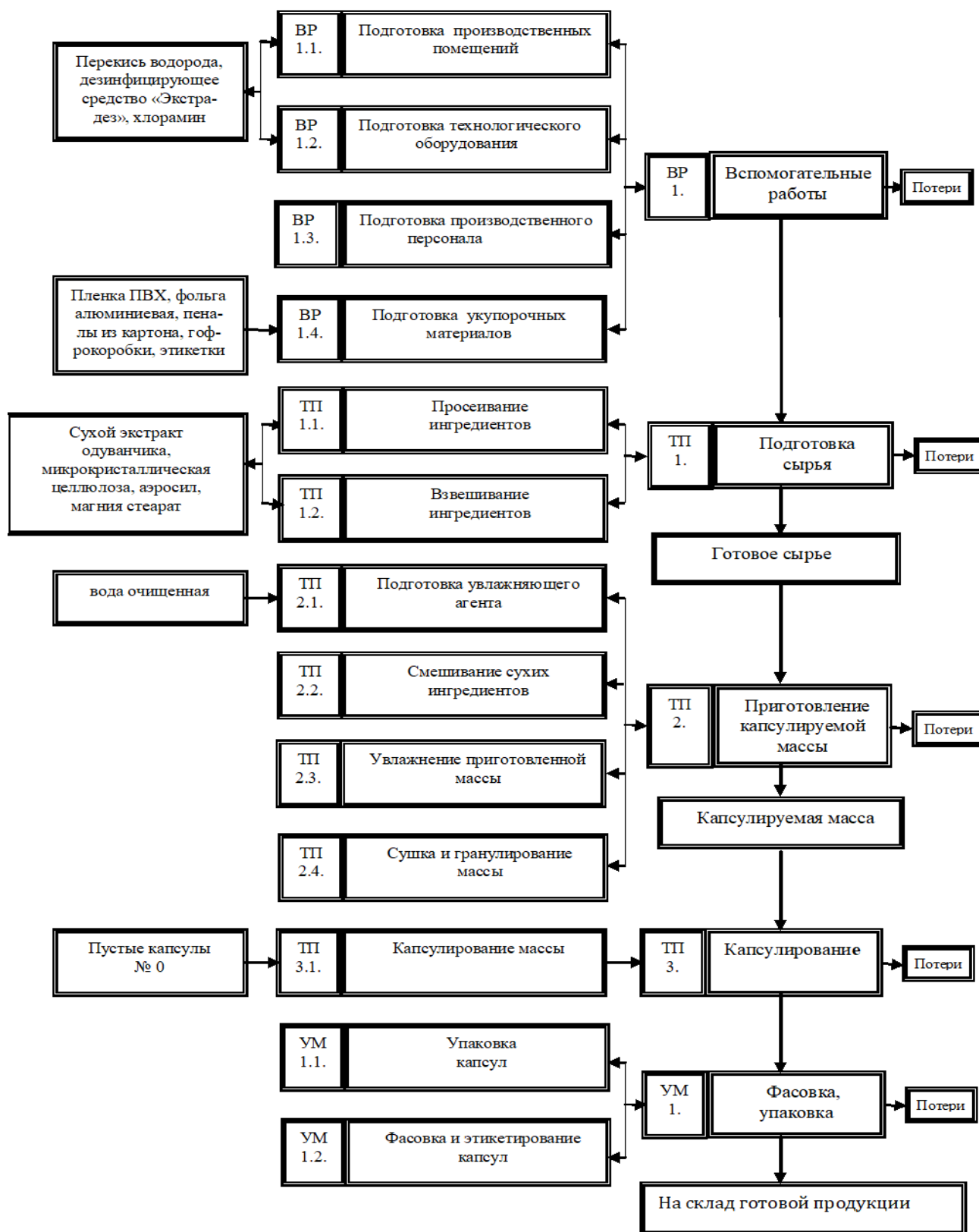


Рис.1. Схема технологического процесса получения капсул «Инумак»

биологическую доступность лекарственных препаратов //Фармакокинетика и фармакодинамика.-2016.-№1.-С.12-20.

2. Салова В.Г., Одинцова Е.Б., Козлова Ж.М. Изучение влияние связывающего компонента на технологические показатели гранулята для вагинальных таблеток с интраконазолом и клиндамицином // Медико-фармацевтический журнал Пульс.-2020.-Т.22.-№7.-С.39-43.

3. Ганичева Людмила Михайловна, Вдовина Г. П. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов //Вестник ВолгГМУ.-2012.-№3 (43).- С.3-9.

4. Koo O.M.Y. Excipients-Application Challenges and Examples of New Excipients in Advanced Drug Delivery Systems //Am. Pharm. Rev. -2011.-Vol.14, Issue 2.- P.60.

5. Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F. Polymers and drug delivery systems //Curr. Drug Deliver.- 2012.- Vol.9, Issue 4.-P.367-394.

6. Almeida H., Amaral M.H., Lobão P. Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and selfregulated drug delivery. J. Appl. Pharm. Sci. 2012; 2: 6: 1—10.

7. Абдурахманов Б.А. , Халилов Р.М., Сотимов Г.Б. Изучение процесса экстракции гиперина из надземных частей *Hypericum scabrum* и *Hypericum perforatum* // Химия растительного сырья.-2021.-

№1.-С.299–307. DOI: 10.14258/jcprm.2021018277.

8. Маматханов А.У. , Хажибаев Т.А., Халилов Р.М. Технология получения суммы иридоидов из отходов переработки надземной части *Ajuga turkestanica* //Химия растительного сырья.- 2023.- №3.- С. 293–302. DOI: 10.14258/jcprm.20230311829

9. Рухмакова О.А., Ярных Т.Г., Ланцберг Н.Г. Использование методов математического планирования эксперимента с целью определения оптимального состава гелевой композиции //Вестник фармации.-2014.-№4 (66).-С.62-67.

10. Курегян А.Г., Степанов Э.Ф. Оптимизация технологии получения β-каротина методом математического планирования эксперимента //Разработка и регистрация лекарственных средств.-2017.-№1 (18).-С. 66-69.

11. Milić P. S., Rajković K. M., Stamenković O. S., Bekrić D. M., ArsićArsenijević V., Jovanović P. D., Veljković V. B. Statistical modeling and optimization of classical and ultrasound-assisted extraction of the minerals from *Galium mollugo* L. by response surface methodology and genetic algorithm. Journal of food processing and preservation. 2018; 42(3). Doi.org/10.1111/jfpp.13552.

12. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии (планы дисперсионного анализа).- К. - 1992.-187 с.

ТАЖРИБАЛАРНИ МАТЕМАТИК РЕЖАЛАШТИРИШ УСУЛИДА “ИНУМАК” КАПСУЛА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Нуридуллаева Камола Негматиллоевна, Кариева Ёқут Саидкаримовна

Тошкент фармацевтика институти
knn9.03.1988@mail.ru

Мақолада доривор қоқи ўт илдизидан олинган инулин сақловчи субстанцияни сақлаган қаттиқ желатина капсулаларнинг оптимал таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олиб борилган изланишлар натижалари келтирилган. Такрорий кузатишлар билан 5x5 икки омилли дисперсион таҳлил усулидан фойдаланиб, тўлдирувчи сифатида микрокристаллик целлюлоза ва аэросил аралашмасидан фойдаланиш *in vitro* тажрибаларида капсулалардан инулиннинг максимал ажралиб чиқишини таъминлаши аниқланди. Намловчи агент сифатида тозаланган сувни, шунингдек, 40 % ва 70 % этил спиртини ишлатиш мумкин. Иқтисодий самарадорликни инобатга олган ҳолда, тозаланган сувни танлашга қарор қилинди. Танланган таркибга асосланиб, капсула технологияси ишлаб чиқилди ва маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхонада саноат шароитида синовдан ўтказилди.

Таянч иборалар: тажрибаларни математик режалаштириш, икки омилли дисперсион таҳлил усули, *in vitro* тажрибалар, капсулалар, тўлдирувчи, намлантирувчи агент, технология.

DEVELOPMENT OF “INUMAK” CAPSULE TECHNOLOGY USING THE METHOD OF MATHEMATICAL EXPERIMENTAL PLANNING

Nuridullaeva Kamola Negmatilloevna, Karieva Ekut Saidkarimovna

Tashkent Pharmaceutical Institute
knn9.03.1988@mail.ru

The paper presents the results of the development of the optimal composition and technology of hard gelatin capsules based on an inulin-containing substance obtained from the roots of dandelion. Using a 5x5 two-factor analysis of variance with repeated observations, it was established that the use of a mixture of microcrystalline cellulose and aerosil as a filler allows one to achieve the maximum possible release of inulin from capsules in *in vitro* experiments.

As a moisturizing agent, it is possible to use purified water, as well as 40 % and 70 % ethyl alcohol. Based on economic feasibility, it was decided to opt for purified water. Based on the selected composition, a technology for producing capsules has been developed, which has been tested in industrial conditions on the basis of a domestic manufacturer.

Key words: mathematical experimental planning, two-way analysis of variance, *in vitro* experiments, capsules, filler, moisturizing agent, technology.