



FARMATSEVTIKA JURNALI
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



3

2015

3. S.F. Назруллаев S.F., Арипова С.Ф., Ахмедходжаева Х.С. «О фармакологических свойствах Катацина. // Доклады АН РУз. – 2014. - № 3. - С. 84-86.
4. Патент РУз № IAP 20110274. «Средство, обладающее противогипоксическим действием, и способ его получения» // Арипова С.Ф., Сагдуллаев Б.Т., Шахидоятов Р.Х., Рахимова Ш.Х., Нишанбаев С.З., Сагдуллаев Ш.Ш., Назруллаев С.С., Якубова М.Р., Кулиев Р.З.
5. Иванова Л.А., Технология лекарственных форм. М.: Медицина. - 1991. - С. 134.

Sh. N. Madrakhimov, R. Kh, Shakhidoyatov, B.T. Sagdullaev., M.A. Mamatkhanova, D.Sh. Aripova, S.F. Aripova

MAKING TABLET MEDICINAL FORM THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCTION OF KATATSIN SUBSTANCE

Developed the technology of producing substance the antihypoxic preparate "Katatsine", making on the sum of polymeric proantocianidins of the roots of Polygonum coriarium Grig. (fam. Polygonaceae Juss.) from Uzbekistan flora. By initial data the tablet composition was developed.

Key words: *Katatsine, compression bulk, tablets, technology.*

Ш.Н. Мадрахимов, Р.Х. Шахидоятов, Б.Т. Сагдуллаев,
М.А. Маматханова, Д.Ш. Арипова, С.Ф. Арипова

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ ПРЕПАРАТА КАТАЦИН

Для антигипоксического препарата Катацин, полученного на основе суммы полимерных проантоцианидинов корней Polygonum coriarium Grig. (сем. Polygonaceae Juss.-гречишные), произрастающего на территории Узбекистана, создана технология получения субстанции. По исходным данным разработан состав таблеток.

Ключевые слова: *катацин, прессуемая масса, таблетки, технология.*

ЎЗРФА академик С.Ю. Юнусов номидаги
Ўсимлик моддалари кимёси институти

09.06.2015 й.
қабул қилинди

УДК 615.014

Ш.Ф.Искандарова, Х.К.Бекчанов

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ «БИОТОНИК»

Для минимизации расходов материалов и рационального использования времени при разработке состава и технологии капсул «Биотоник» был использован метод математического планирования эксперимента. При этом такие вспомогательные вещества как наполнители, связывающие вещества, разрыхлители и антифрикционные вещества были изучены в качестве факторов, влияющих на критерии оптимизации, а в качестве критериев оптимизации - такие технологические характеристики капсулируемой массы как сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса и качественный показатель капсул - распадаемость.

Ключевые слова: *метод, фактор, критерии оптимизации, капсулы, вспомогательные вещества, наполнители, связывающие вещества, разрыхлители, антифрикционные вещества.*

Для разработки научно обоснованного состава и технологии капсул «Биотоник» был использован метод математического планирования эксперимента - латинского квадрата 4x4 [1,2]. Использование данного метода

дает возможность значительно уменьшить ошибку эксперимента и количественно оценить влияние различных факторов на критерии оптимизации.

При этом было изучено влияние следующих

факторов, представленных в табл. 1, на критерии оптимизации: Показатели, служившие критериями оптимизации для капсул «Биотоник», представлены в табл. 2: Определение критериев оптимизации

Таблица 1

Факторы, влияющие на критерии оптимизации капсул «Биотоник»

Названия капсул	Факторы			
	A - наполнители	B - связывающие вещества	C - разрыхлители	D-антифрикционные вещества
«Биотоник»	a ₁ - магния карбонат	b ₁ - сахарный сироп	c ₁ - 3% крахмала картофельного	d ₁ - магния стеарат
	a ₂ - кальция карбонат	b ₂ - 96% этиловый спирт	c ₂ - 5% крахмала картофельного	d ₂ - стеариновая кислота
	a ₃ - сахар	b ₃ - вода очищенная	c ₃ - 7% крахмала картофельного	d ₃ - кальция стеарат
	a ₄ - МКЦ	b ₄ - 5% клейстер крахмальный	c ₄ - 10% крахмала картофельного	d ₄ - аэросил

Таблица 2

Критерии оптимизации для капсул «Биотоник»

Критерии оптимизации (Y)			
Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
Сыпучесть (10 ³ кг/с)	Насыпная плотность (кг/м ³)	Распадаемость (мин.)	Угол естественного откоса (°)

капсул «Биотоник» проводили по методикам, описанным в литературе.

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации показателей капсул «Биотоник» приведены в табл. 3.

Оценка влияния вида вспомогательных веществ на критерии оптимизации капсул «Биотоник» была проведена по критериям Фишера с учётом числа степеней свободы. Значимость факторов A, B, C и D для критериев оптимизации капсул «Биотоник» была оценена с помощью дисперсионного анализа результатов

эксперимента (табл. 4). В результате анализа было установлено, что вид выбранных вспомогательных веществ существенно не влияет на критерии оптимизации капсул «Биотоник» (Y₁, Y₂, Y₃, Y₄), т.е. при F_{0,05} = 4.8, F_{эксп} < F_{табл}. Заметим, что если F_{эксп} для взаимодействия меньше табличного, то линейная модель пригодна для анализа и можно проверять значимость главных факторов. Вид вспомогательных веществ для капсул «Биотоник» был выбран по обобщенным результатам анализа функции желательности (D), по всем, приведенным критериям оптимизации (табл. 3).

Таблица 3

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации показателей капсул «Биотоник»

Номер опыта	Факторы				Критерии оптимизации				D
	A	B	C	D	Y ₁ , 10 ³ кг/с	Y ₂ , кг/м ³	Y ₃ , мин	Y ₄ , °	
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	5,6	495	18	45	0,51
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	5,4	489	14	46	0,57
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	5,8	500	13,5	45	0,61
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	5,3	486	13	47	0,57
5	a ₂	b ₁	c ₁	d ₁	5,8	500	19	45	0,52
6	a ₂	b ₂	c ₂	d ₂	6,0	505	15	44	0,61
7	a ₂	b ₃	c ₃	d ₃	6,2	510	14,5	43	0,63
8	a ₂	b ₄	c ₄	d ₄	5,6	495	14	45	0,58
9	a ₃	b ₁	c ₁	d ₁	6,5	518	15	42	0,65
10	a ₃	b ₂	c ₂	d ₂	6,1	507	19	44	0,54
11	a ₃	b ₃	c ₃	d ₃	6,2	510	14	43	0,63
12	a ₃	b ₄	c ₄	d ₄	5,9	502	13,5	44	0,62
13	a ₄	b ₁	c ₁	d ₁	7,3	540	16	40	0,70
14	a ₄	b ₂	c ₂	d ₂	8	560	12	37	0,77
15	a ₄	b ₃	c ₃	d ₃	7,5	545	11,5	39	0,73
16	a ₄	b ₄	c ₄	d ₄	7,7	550	11	38	0,76

Всего было проведено 16 экспериментов. По результатам анализа функции желательности и показателям капсул «Биотоник», вспомогательные вещества можно расположить в следующий ряд:

- наполнители – $a_4 > a_3 > a_2 > a_1$;
- связывающие вещества – $b_3 > b_1 > b_2 > b_4$;
- разрыхлители – $c_4 > c_3 > c_2 > c_1$;
- антифрикционные вещества – $d_3 > d_1 > d_2 > d_4$;

По результатам метода математического планирования эксперимента и с помощью функции желательности установлен оптимальный состав капсул «Биотоник».

Более удачным способом для оптимизации показателей лекарственной формы является расчет значения обобщенной функции желательности,

которое определяется как среднее геометрическое отдельных свойств:

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

Расчет значения обобщенной функции желательности, в свою очередь, предполагает построения шкалы функции желательности для критериев оптимизации капсул «Биотоник». Для этого был использован метод количественных оценок с интервалом значений желательности от 0 до 1 (рис. 1.). Значение $D=1$ соответствует наилучшему значению показателей (свойств), а $D=0$ - абсолютно плохому значению показателей (свойств).

Таблица 4

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению показателей капсул «Биотоник»

Критерии оптимизации	Источник дисперсии	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F _{эксп}	F _{табл}
Сыпучесть	Фактор А	3	0,075	0,0025	0,0016	4,8
	Фактор В	3	0,4575	0,1525	0,0098	4,8
	Фактор С	3	0,3475	0,1158	0,075	4,8
	Фактор D	3	0,7875	0,2625	0,170	4,8
	Остаток	6	9,2625	1,543	-	-
	Общая сумма	15	10,93	-	-	-
Насыпная плотность	Фактор А	3	7289,5	2429,83	2,844	4,8
	Фактор В	3	164,5	54,833	0,004	4,8
	Фактор С	3	256,5	85,5	0,006	4,8
	Фактор D	3	10719,5	3573,1	0,281	4,8
	Остаток	6	76150,5	12691,75	-	-
	Общая сумма	15	7885	-	-	-
Распадаемость	Фактор А	3	76,19	25,396	0,556	4,8
	Фактор В	3	95,56	31,855	0,698	4,8
	Фактор С	3	119,56	39,855	0,873	4,8
	Фактор D	3	64,315	21,438	0,469	4,8
	Остаток	6	273,695	45,615	-	-
	Общая сумма	15	81,94	-	-	-
Угол естественного откоса	Фактор А	3	117,68	39,227	-37,285	4,8
	Фактор В	3	2,1875	0,7291	0,693	4,8
	Фактор С	3	5,1875	1,7291	1,643	4,8
	Фактор D	3	12,1875	4,0625	3,861	4,8
	Остаток	6	6,3125	1,0520	-	-
	Общая сумма	15	130,93	-	-	-

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 хорошо (0,80-1,00). Преобразование натуральных значений (Y) в частную желательность (d) с односторонним ограничивающим пределом $Y < Y_{max}$ или $Y > Y_{min}$ 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 (рис. 1.). При этом Y_{max} и Y_{min} размерных шкал должны соответствовать 0 (нулю) на безразмерной шкале Y'. По шкале желательности находят частные желательности для измеренных значений параметров оптимизации Y_i

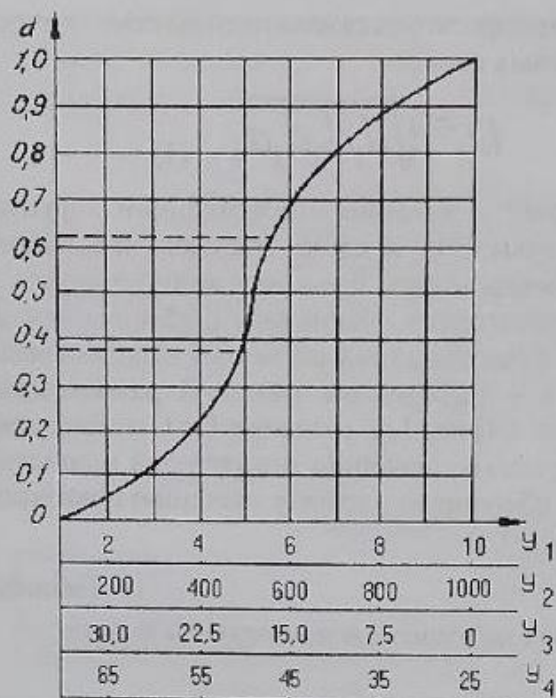


Рис. 1. Шкала функции желательности критериев оптимизации капсул «Биотоник»

С помощью графической функции желательности (рис. 1.) преобразовывали значения откликов (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) в безразмерную функцию желательности (d_1, d_2, d_3, d_4). Значение обобщённой функции желательности капсул «Биотоник», вычисленное по формуле (1), представлено в табл. 3.

С учётом функции желательности критериев оптимизации капсул «Биотоник» подобран наиболее оптимальный состав вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые показатели капсулам «Биотоник» (табл. 3, состав № 14). Вспомогательные вещества, входящие в этот состав, представлены в табл. 5.

По результатам математического метода планирования эксперимента, нами рекомендован следующий состав и технология:

Состав, мг

Экстракт листьев зелёного чая -160

Таблица 5

Наиболее оптимальный состав вспомогательных веществ для капсул «Биотоник»

Название капсул	№ оптимального состава	Вспомогательные вещества, входящие в оптимальный состав
«Биотоник»	состав № 14 по табл. 3	микrokристаллическая целлюлоза (наполнитель – а), 96% этиловый спирт (связывающее вещество – б), картофельный крахмал 5% (разрыхлитель – с), кальция стеарат (антифрикционное вещество – д.)

Листья зелёного чая	-120
Витамин С	-20,0
Крахмал	-20,0
МКЦ	-76,0
Кальция стеарат	-4,00
Средняя масса	- 400

а также аскорбиновую кислоту тщательно перемешали со вспомогательными веществами - МКЦ и крахмалом - просеивали, затем проводили влажную грануляцию этиловым спиртом. Полученную массу высушивали при температуре 40°C в сушильном шкафу HS 62 А. Затем массу опудривали кальция стеаратом. Массу капсулировали в капсулазаполняющей машине MF 30.

Технологический процесс. Сухой экстракт [3] и измельченные листья зелёного чая,

Таблица 6

Результаты изучения технологических свойств капсулируемой массы капсул «Биотоник»

№	Технологические характеристики	Ед.изм.	Субстанция	Капсулируемая масса
1	Сыпучесть	10 ³ кг/с	4,9	8
2	Насыпная плотность	кг/м ³	480	560
3	Угол естественного откоса	°	49	37

Результаты изучения технологических свойств капсулируемой массы представлены в табл. 6. Данные табл. 6 свидетельствуют об улучшении технологических свойств,

прессуемой массы по сравнению с субстанцией. Таким образом, на основе изучения влияния таких факторов как наполнители, связывающие вещества, разрыхлители и антифрикционные вещества на такие критерии оптимизации как сыпучесть, насыпная плотность и угол естественного откоса капсулируемой массы, а также распадаемость капсул «Биотоник»

разработаны научно обоснованный состав и рациональная технология капсул «Биотоник» со средней массой 400 мг. Оценку значимости факторов для критериев оптимизации данных капсул проводили методом математического планирования эксперимента. Полученные капсулы по качественным показателям отвечают требованиям НТД.

Литература:

1. Ф.Т.Холтоев, Н.С.Файзуллаева, М.У.Усуббаев, Х.М.Хакимов. Выбор состава и разработки технологии таблеток сухого экстракта стевии // Хим.фарм.журн., 2003, - №6. - С. 42 - 45.
2. Х.К.Бекчанов, А.М.Усуббаев, М.У.Усуббаев. Оптимизация состава и разработки технологии таблеток "Мумифер" с применением метода математического планирования эксперимента // Хим.фарм.журн., 2005. - №5. - С. 46 - 48.
3. Искандарова Ш.Ф. Технология получения экстракта зелёного чая для биологически активной добавки к пище // III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». Сборник материалов конференции. - Санкт Петербург, 2013. - С.166-167.

Sh.F.Iskandarova, Kh.K.Bekchanov

APPLICATION OF METHOD OF MATHEMATICAL PLANNING OF EXPERIMENT FOR DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF "BIOTONIC" CAPSULES

In order to minimize the consumption of materials and to use the time rationally the method of mathematical planning of experiment was used when composition and technology of "Biotonic" capsules were developed. Here, such auxiliary substances as fillers, binders, disintegrants and antifriction agents have been studied as factors affecting the optimization criteria and as optimization criteria – such technological properties of mass to be encapsuled as flowability, bulk density, angle of repose and quality parameter of capsules – disintegration.

Keywords: method, factor optimization criteria, capsules, auxiliary substances, fillers, binders, disintegrants, antifriction agents.

Ш.Ф.Искандарова, Х.К.Бекчанов

«БИОТОНИК» КАПСУЛАСИ ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИКИШ УЧУН ТАЖРИБАНИ МАТЕМАТИК РЕЖАЛАШТИРИШ УСУЛИДАН ФОЙДАЛАНИШ

«Биотоник» капсуласи таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишда материаллар (хом ашёлар) сарфини камайитириш ва вақтдан оқилона фойдаланиш мақсадида тажрибани математик режалаштириш усули қўлланди. Бунда тўлдирувчи, богловчи, парчалантирувчи ва антифрикцион моддалар каби ёрдамчи моддалар оптималлаштириш мезонларига таъсир қилувчи омиллар сифатида, оптималлаштириш мезонлари сифатида эса сочиловчанлик, сочиловчан зичлик, табийи оғиш бурчаги каби капсулага жойланадиган массанинг технологик хоссалари ва капсуланинг парчаланиш сифат кўрсаткичи ўрганилди.

Таянч иборалар: усул, омил, оптималлаштириш мезонлари, капсулалар, ёрдамчи моддалар, тўлдирувчи, богловчи, парчалантирувчи ва антифрикцион моддалар.

06.08.2015 й.
қабул қилинди

Тошкент фармацевтика
институту

СОДЕРЖАНИЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 3, 2015 г

Организация фармацевтического дела

Н.Б. Арипова. Анализ объема продаж седативных лекарственных средств.....	3
--------------------------------------------------------------------------	---

Лекарственные растения

П.К. Игамбердиева, А.А. Ибрагимов, Р.Д. Усманов, Е.А. Данилова. Исследование макро- и микроэлементного состава лекарственных растений южной ферганы и перспективы применения их при лечении заболеваний.....	7
П.Л. Исмаилова, Г.К. Тошев, М.Г. Исмаилова, Н.А. Юнусходжаева. Макро- и микроэлементный состав <i>Scutellaria Iscanderi</i> L.....	11

Фармацевтическая химия

Г.К. Рахимова. Стандартизация травы иван-чая узколистного, прирастающего в Узбекистане.....	15
М.А. Кадиров, А.Н. Юнусходжаев, А.Б. Акбаров, К.К. Шадманов. Координационные соединения некоторых 3d-металлов с азотозамещенными пиридоксалиденовыми производными витамина U.....	19
З.Э. Сидаметова. Изучение компонентов эфирного масла седативного сбора «Флегмен».....	26
Е.О. Терентьева, Ш.Н. Журакулов*, З.С. Хашимова, Н.Е. Цеомашко, В.И. Виноградова, Ш.С. Азимова. Синтез 1-арилтетрагидроизохинолинов и их биологическая активность.....	29
И.И. Охунов, Н.И. Мукаррамов, С.Ф. Арипова. Определение оптимального метода выделения суммы алкалоидов из растения <i>Convolvulus Krauseanus</i>	34
Г.К. Умарова, Х.М. Комилов, Ж.Ф. Зиявитдинов. Стероидные гликозиды <i>Tribulus terrestris</i> L.....	39
З.У. Усманиева, М.А. Таджиев, Ф.С. Жалилов. Разработка препарата альбендазола методом ВЭЖХ.....	45
Н.А. Азимова. Спектрофотометрическое исследование липосомальной гели диклофенака натрия.....	48

Фармацевтическая технология

Ш.Н. Мадрахимов, Р.Х. Шахидоятов, Б.Т. Сагдуллаев, М.А. Маматханова, Д.Ш. Арипова, С.Ф. Арипова. Создание лекарственной формы таблеток на основе субстанции препарата катацин.....	53
Ш.Ф. Искандарова, Х.К. Бекчанов. Применение метода математического планирования эксперимента для разработки состава и технологии капсул «Биотоник».....	55
Х.Э. Юнусов, А.А. Сарымсаков. Получение и свойства антиспаечного гидрогеля «Аспайк».....	60
У.М. Азизов, У.А. Хаджиева, Д.У. Маджитова, Х.У. Алиев. Получение сухого экстракта листьев унаби - <i>Zizyphus Jujube</i> mill. и изучение его диуретической активности.....	66
Ш.Ф. Искандарова, Х.К. Бекчанов. Оптимизация состава и разработка технологии капсул «Биородоз» с применением метода математического планирования эксперимента.....	68

Фармакология

Д.Т. Тураева., Н.Л. Выпова. Влияние препарата лаговина на показатели плазменного гемостаза.....	73
-------------------------------------------------------------------------------------------------	----