

УДК 615.326:549.456.1:517

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

¹Сысуйев Б.Б., ²Степанова Э.Ф.¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: bsb500@yandex.ru;²Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск-32

Проведены исследования по разработке обобщенного критерия технологического качества мазей с учетом биофармацевтических показателей и реологических критериев. Для этого использовали множественность критериев, таких как: скорость высвобождения действующих веществ, эффективная вязкость гидрофильных мазей, величина механической стабильности, предел текучести с последующей интегральной оценкой. Для этого использованы последовательное применение к отобранным объектам методов Парето, Борда, БОФа. Данная модель допускает наличие небольшой корреляции факторов и мультиколлинеарность, а кроме того позволяет применять вместе с количественной шкалой оценок и качественную шкалу. Таким образом, разработка обобщенного критерия технологического качества мазей с минералом бишофит на основании наиболее значимых параметров мягких лекарственных форм позволяет облегчить проведение биофармацевтических исследований в результате выявленной зависимости между математическими методами планирования эксперимента и исследованиями *in vitro*.

Ключевые слова: бишофит, мягкие лекарственные формы, математические методы анализа

THE OPPORTUNITY SUBSTANTIATION OF THE USE OF EXPERIMENT PLANNING METHODS WITH THE PURPOSE OF BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OPTIMIZATION DURING SOFT PHARMACEUTICAL FORMS DEVELOPMENT

¹Sysuev B.B., ²Stepanova E.F.¹The Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: bsb500@yandex.ru;²The Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk

Having carried out some researches, we developed the generalized criterion of technological quality of ointments in view of biopharmaceutical parameters and rheological criteria. It was used the plurality of criteria, such as the release speed of the active substances, the effective viscosity of the hydrophilic ointments, the mechanical stability, the limit of fluidity with the subsequent integrated estimation. It was consistently applied to studied objects Pareto, Bord's methods and the method of decision-making on set of alternatives on set of parameters. This model supposes the presence of small correlation of factors and multicollinearity, but also it allows to apply together a quantitative and a qualitative scales. Thus, the generalized criterion development of the of mineral bischofite's ointments technological quality on the basis of the most significant parameters of the soft medicinal forms allows to facilitate carrying out of biopharmaceutical researches as a result of the revealed dependence between mathematical methods of planning of experiment and researches *in vitro*.

Keywords: bischofite, soft pharmaceutical forms, mathematical analysis methods

В последние годы во всем мире уделяется повышенное внимание к такому минералу, как магний. Это обусловлено тем, что магний занимает второе место по содержанию внутри клетки после калия, влияет на различные функции организма.

Вопросы, связанные с изучением и использованием в медицине природных минералосодержащих композиций, в настоящее время стоят достаточно остро, так как минеральные комплексы, особенно включающие в себя магний, кремний и другие микроэлементы, являются вполне эффективными лекарственными и парафармацевтическими средствами различной направленности действия. Одним из таких источников магния является минерал бишофит – гексагидрат магния хлорида – формулы $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; его месторождения обнаружены на обшир-

ных площадях Прикаспийской впадины и Приволжской моноклинали на глубинах 1000–2000 м [6, 7].

Цель исследования – оптимизация состава наружных мягких лекарственных форм с бишофитом с помощью математических методов планирования эксперимента.

Материалы и методы исследования

Разработка обобщенного критерия технологического качества мазей с минералом бишофит на основании наиболее значимых параметров мягких лекарственных форм. Использование способа построения единого обобщенного показателя качества, при котором несколько наиболее значимых откликов объединяется в единый количественный признак.

Проведение корреляции между традиционными методами выбора состава лекарственной формы – биофармацевтическими, реологическими и другими и методами математического планирования эксперимента.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Была проведена комплексная оценка эффективности с помощью сравнительного анализа и отбора составов мазей с бишофитом. В качестве модельных составов нами были выбраны различные основы и концентрации бишофита (20 и 50%) [3].

На первом этапе сформировали множество показателей, по которым сравнивали составы. К таким показателям нами были отнесены следующие:

- скорость высвобождения действующих веществ;
- эффективная вязкость гидрофильных мазей;
- величина механической стабильности;

- предел текучести.

Корреляционная зависимость процента высвобождения от содержания бишофита и времени носит линейный характер и может быть задана формулой:

$$y = 46,775 + 0,115x_1 + 0,388x_2, \quad (1)$$

где x_1 – содержание бишофита (%); x_2 – время высвобождения (мин).

Коэффициент корреляции $R = 0,930$.

Обобщая полученные данные по показателю «Скорость высвобождения действующих веществ», для дальнейшего рассмотрения в качестве балльной оценки мы выбрали процент высвобождения, полученный на 120 мин (табл. 1).

Таблица 1

Балльные оценки по показателю «Скорость высвобождения действующих веществ»

	Мазевая композиция, №													
	1		8		10		19		23		20		21	
	20%*	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
Процент высвобождения	91	99	91	100	97	93	97	89	99	89	67	85	25	76

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

Далее мы провели анализ эффективной вязкости мазей. На основании литературных данных диапазон эффективной вязкости мази составляет 0,34–108 Па·с [2].

С учетом наших специфических особенностей рассматриваемых составов диапазон оптимального значения показателя составил 0,34–50 Па·с. При составлении формулы балльных оценок показателя учитываем, что в пределах оптимальных значений рассматриваемого показателя с увеличением вязкости качество возрастает.

Пусть $[x_{w1}; x_{w2}]$ интервал оптимальных значений показателя «Вязкость», x_w – текущее значение. Тогда формула балльной оценки имеет вид:

$$k_w = \frac{x_w - x_{w1}}{x_{w2} - x_{w1}} \cdot 100. \quad (2)$$

В результате проведенных расчетов получили следующие показатели оценки (табл. 2).

Таблица 2

Балльные оценки по показателю «Эффективная вязкость мазей»

	Мазевая композиция, №													
	1		8		10		19		23		20		21	
	20%*	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
Показатель вязкости структуры	4,8	6,72	34,8	26,4	8,96	4,17	50,36	50,33	3,38	2,74	2,48	3,80	5,92	0,66
Оценка	9	13	68	51	17	8	99	99	6	5	4	7	11	1

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

Следующий показатель в ряду значимости – величина механической стабильности (МС).

Для показателя механической стабильности определили эталон балльных оценок.

В данном случае $[x_{c1}; x_{c2}]$ – интервал оптимальных значений показателя.

Тогда для расчета балльной оценки нами была выбрана формула с учетом того,

что при увеличении в пределах оптимальных значений рассматриваемого показателя качество снижается, а формула имеет вид:

$$k_c = \frac{|x_{c2} - x_c|}{x_{c2} - x_{c1}} \cdot 100. \quad (3)$$

Применим разработанную формулу и выполним балльную оценку показателя (табл. 3).

Для расчета предела текучести учитывали то, что показатель качества должен быть наибольшим (100%) в середине x_{tc} оптимального интервала формулы, а затем монотонно убывает (4):

$$k_t = \frac{x_{t2} - |x_t - x_{tc}|}{x_{t2}} \cdot 100. \quad (4)$$

Таблица 3

Балльные оценки по показателю «Величина механической стабильности»

	Мазевая композиция, №													
	1		8		10		19		23		20		21	
	20%*	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
Показатель прочности структуры	1,41	1,03	2,61	2,02	2,05	1,63	1,03	1,04	1,4	1,35	2,26	2,4	2,26	2,4
Оценка	59	97	61	2	5	37	97	96	60	65	26	40	26	40

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

Применим разработанную формулу и выполним балльную оценку показателя (табл. 4).

Далее полученные нами данные мы подвергли интегральной оценке. Для этого мы использовали последовательное применение

к отобранным объектам методов Парето, Борда, БОФа. Этот способ допускает наличие небольшой корреляции факторов и мультиколлинеарность. Кроме того, он позволяет применять вместе с количественной шкалой оценок и качественную шкалу [1, 4].

Таблица 4

Балльные оценки по показателю «Предел текучести»

	Мазевая композиция, №													
	1		8		10		19		23		20		21	
	20%*	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%	20%	50%
Показатель предела текучести	18,65	76,46	70,32	34,82	189,21	206,13	86,3	123,14	54,51	89,28	43,64	113,14	35,83	4,27
Оценка	48	92	80	58	45	35	90	93	70	84	65	93	59	39

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

На каждой стадии применения данного метода проводится последовательное снижение мощности исходного множества объектов. Это необходимо для применения критерия оптимальности для выбора лучшего объекта.

Согласно правилу выбора по Паретто, лучшим является тот вариант, для которого нет другого варианта по всем показателям не хуже, а хотя бы по одному показателю лучше. Таким образом, нашей целью являлся выбор из множества прописей лучших с использованием таблиц попарного сравнения альтернатив, т.е. предпочтительного объекта в каждой паре.

Согласно методу Борда варианты исследуемых прописей ранжировали по каждому показателю в порядке убывания с присво-

ением им соответствующих значений ранга, с последующим подсчетом суммарного ранга по каждому. Лидером в данном случае становятся объекты с максимальным значением суммарного ранга.

При экспертной оценке по методу БОФа проводили ранжирование по степени важности компонентов [5].

В результате проведенной оценки нами были получены группы факторов и сумма рангов по каждому из них. Используя критерий наибольшего результата, мы сделали вывод о лучшей прописи по суммовым показателям. В данном случае лучшие показатели были у прописи № 19, содержащий 50% бишофита. Следующая по качеству мазь № 8, содержащая 50% бишофита.

При изучении биоэквивалентности ВОЗ рекомендует использовать сравнительные испытания *in vitro* (с использованием сравнительных тестов), то есть в данном случае нам необходимо сопоставить результаты соответствующих параметров в условиях *in vivo* и *in vitro*.

Для этого нами были выбраны в качестве основных критериев биофармацевтическая оценка и реологические параметры.

Результаты, полученные при математическом анализе, подтверждают результаты экспериментальных биофармацевтических и реологических исследований, проведенных с аналогичными составами.

Выводы

Проведенные исследования доказали возможность корреляции данных биофармацевтических исследований и математического планирования эксперимента.

Это позволило сделать вывод о том, что разработка обобщенного критерия технологического качества мазей с минералом бишофит на основании наиболее значимых параметров мягких лекарственных форм возможна, что позволяет облегчить проведение биофармацевтических исследований.

Список литературы

1. Андрейчиков А.В., Андрейчикова О.Н. Анализ, синтез, планирование решений в экономике. – М.: Финансы и статистика. – 2000. – 370 с.
2. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков, 1982. – 24 с.
3. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Куличенко Н.А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармация. – 2002. – №2. – С. 24–26.
4. Ларичев О.И. Теория и методы принятия решений: учебник. – М.: Логос, 2006. – 391 с.
5. Ногин В.Д. Принятие решений при многих критериях: учебно-метод. пособие. – СПб.: Изд-во «ЮТАС», 2007. – 89 с.
6. Спасов А.А. Местная терапия бишофитом: монография. – Волгоград, Отрок, 2003. – 160 с.
7. Спасов А.А. Магний в медицинской практике: монография. – Волгоград, Отрок, 2000. – 272 с.

Рецензенты:

Аджиенко В.Л., д.м.н., зам. директора по общим вопросам ГУ Волгоградского медицинского научного центра, г. Волгоград;

Азаров В.Н., д.т.н., профессор, генеральный директор ООО «Научно-исследовательский проектный институт Волгоградхимстрой», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 15.02.2011.