

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА РАСТВОРА КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТА МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

И. П. Рыкунова, Е. Н. Вергейчик

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Исследована растворимость кальция глюконата в присутствии кальция лактата и яблочной кислоты методом математического планирования эксперимента. Изучение растворимости в системе кальция глюконат — кальция лактат — яблочная кислота — вода показало, что на растворимость кальция глюконата дополнительные компоненты влияют в разной степени. Найдены области варьирования концентраций кальция лактата и яблочной кислоты — для получения растворов кальция глюконата различных концентраций.

ВВЕДЕНИЕ

Растворимость кальция глюконата при нормальных условиях недостаточна для приготовления 10%-ного раствора. Получаемые в настоящее время растворы для инъекций являются метастабильными и при определенных условиях могут давать осадки. В то же время растворимость кальция глюконата может значительно изменяться при добавлении в раствор некоторых солей кальция и оксикарбоновых кислот [4].

Нами предварительно изучено влияние кальция лактата и яблочной кислоты [2]. Показано, что оба вещества в определенных концентрациях повышают растворимость кальция глюконата. В данном сообщении приводим результаты изучения растворимости кальция глюконата в присутствии кальция лактата и яблочной кислоты.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для исследования использовали кальция глюконат и кальция лактат (ФС 42-3019-94 и ФС 42-3038-94), содержавшие 99,5% и 99,6% субстанции соответственно, и D,L-яблочная кислота [3] с содержанием 99,7% субстанции.

Изучение проводили следующим образом. В сосуд помещали одинаковые навески кальция глюконата. Его масса составляла 15% от общей массы смеси. Это количество в 5 раз превышало его растворимость в воде при 22 °С. Количества кальция лактата и яблочной кислоты во всех опытах были различными и рассчитывались в соответствии с планом эксперимента. Во все сосуды добавляли воду до общей массы 100 г. Содержимое перемешивали с помощью магнитной мешалки 4 часа. Растворы центрифугировали, и определяли в них содержание кальция глюконата и кальция лактата трилонометрическим методом. Так

как оба компонента определяются совместно, то для расчета каждого из них определенным объемом раствора выпаривали досуха, высушивали до постоянной массы, а затем проводили количественное определение. Содержание каждого компонента находили путем решения системы уравнений:

$$a = x + y$$

$$V_0 = \frac{x}{T_1} + \frac{y}{T_2},$$

где a — масса сухого остатка солей, x — масса кальция глюконата, y — масса кальция лактата, V_0 — общий объем титрованного раствора Трилона Б, T_1 — титр раствора Трилона Б по кальцию глюконату, T_2 — титр раствора Трилона Б по кальцию лактату.

В каждой точке эксперимента проводили по 4 определения и находили среднее значение. Матрица плана факторного эксперимента и результаты определения приведены в таблице 1.

Коэффициенты уравнения регрессии рассчитывали по формулам:

$$\begin{aligned} b_0 &= \frac{\Sigma y}{9} = \frac{87,15}{9} = 9,68; \\ b_1 &= \frac{\Sigma x_1 y}{6} = \frac{1,95}{6} = 0,325; \\ b_2 &= \frac{\Sigma x_2 y}{6} = \frac{8,73}{6} = 1,455; \\ b_{12} &= \frac{\Sigma x_1 x_2 y}{4} = \frac{-0,27}{4} = -0,0675; \\ b_{11} &= \frac{\Sigma x_1^2 y}{9} = \frac{-0,23}{9} = -0,0256; \\ b_{22} &= \frac{\Sigma x_2^2 y}{9} = \frac{1,06}{9} = 0,118. \end{aligned}$$

В результате получили уравнение регрессии:

$$\hat{y} = 9,68 + 0,325x_1 + 1,455x_2 - 0,0675x_1x_2 - 0,0256x_1^2 + 0,118x_2^2 \quad (1)$$

Таблица 1

Матрица плана факторного эксперимента

опыт	x_1	x_2	x_1x_2	x_1^2	x_2^2	y	x_1y	x_2y	x_1x_2y	x_1^2y	x_2^2y
1	+	+	+	1/3	1/3	11,94	11,94	11,94	11,94	3,98	3,98
2	+	—	—	1/3	1/3	8,96	8,96	-8,96	-8,96	3,00	3,00
3	—	+	—	1/3	1/3	11,25	-11,25	11,25	-11,25	3,75	3,75
4	—	—	+	1/3	1/3	8,00	-8,00	-8,00	8,00	2,66	2,66
5	0	+	0	-2/3	1/3	11,00	0	11,00	0	-7,33	3,17
6	0	—	0	-2/3	1/3	8,50	0	-8,5	0	-5,66	2,83
7	+	0	0	1/3	-2/3	9,00	9,00	0	0	3,00	-6,00
8	—	0	0	1/3	-2/3	8,70	-8,70	0	0	2,90	-5,80
9	0	0	0	-2/3	-2/3	9,80	0	0	0	-6,53	-6,53
Σ	0	0	0	0	0	87,15	1,95	8,73	-0,27	-0,23	1,06

Примечание: верхний, нижний и основной уровни содержания обозначены как «+», «—», «0».

Значимость коэффициентов регрессии определяли по критерию Фишера. Все коэффициенты регрессии оказались значимыми, поэтому уравнение регрессии осталось прежним. Это уравнение адекватно отражает результаты эксперимента.

Приведение уравнения к канонической форме было осуществлено следующим образом. Переменные x_1 и x_2 в уравнении были заменены путем подстановки: $x_1 = z_1 + m_1$ и $x_2 = z_2 + m_2$.

$$\hat{y} = 9,68 + 0,325(z_1 + m_1) + 1,45(z_2 + m_2) - 0,0675(z_1 + m_1)(z_2 + m_2) - 0,0256(z_1 + m_1)^2 + 0,118(z_2 + m_2)^2 \quad (2)$$

После раскрытия скобок и решения уравнений относительно m_1 и m_2 были найдены $m_1 = 10,5$ и $m_2 = -3,15$. Числа m_1 и m_2 являются координатами начала O_1 системы z_1, z_2 в системе координат x_1, x_2 . В новом уравнении:

$$\hat{y} = 9,26 - 0,0675z_1z_2 - 0,0256z_1^2 + 0,118z_2^2 \quad (3)$$

— коэффициент при парном произведении был исключен путем поворота осей на угол φ .

$$\operatorname{tg} \varphi = \frac{\sigma_{22} - \sigma_{11}}{\sigma_{12}} \pm \sqrt{\left(\frac{\sigma_{22} - \sigma_{11}}{\sigma_{12}}\right)^2 + 1}$$

$$\operatorname{tg} \varphi = -4,47 \text{ или } 0,23;$$

$$\varphi = 13^\circ; \cos \varphi = a = 0,974; \sin \varphi = b = 0,225.$$

Коэффициенты при новых переменных Z_1 и Z_2 вычисляли по формулам:

$$\sigma_{11}' = \sigma_{12} \cdot ab + \sigma_{11}a^2 + \sigma_{22}b^2 = -0,0675,$$

$$\sigma_{22}' = -\sigma_{12} \cdot ab + \sigma_{11}b^2 + \sigma_{22}a^2 = 0,0675.$$

Каноническая форма уравнения имеет вид:

$$\hat{y} - 9,26 = -0,0331Z_1^2 + 0,125Z_2^2 \quad (3)$$

Так как знаки при переменных Z_1 и Z_2 различны, то поверхность отклика относится к типу седловидной. Общий вид поверхности отклика, отвечающий приведенному уравнению, представлен на рис. 1.

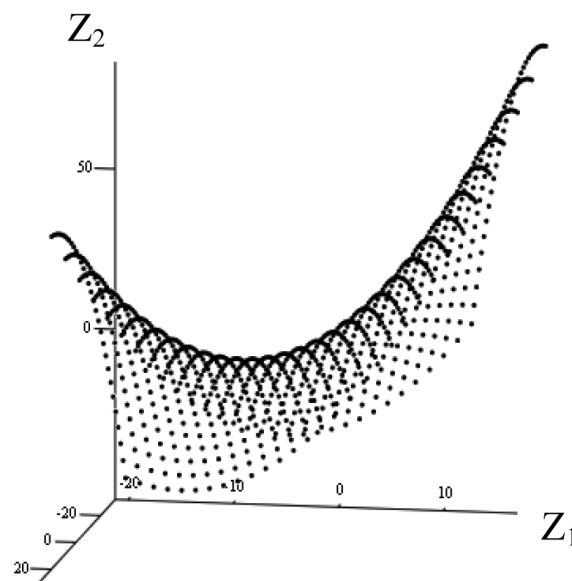


Рис. 1. Зависимость растворимости кальция глюконата от концентрации кальция лактата (Z_1) и яблочной кислоты (Z_2)

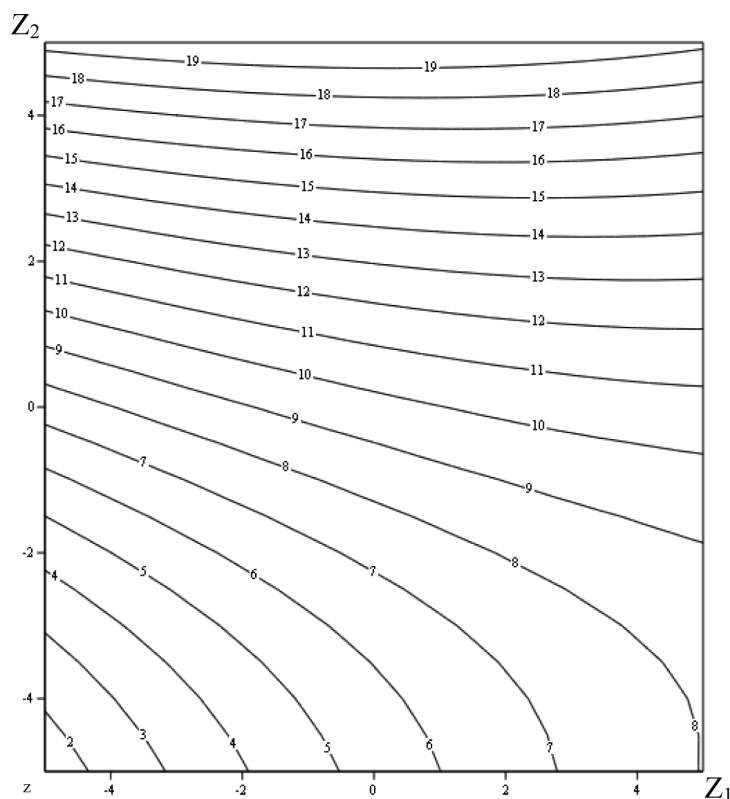


Рис. 2. Растворимость кальция при различных соотношениях кальция лактата (Z_1) и яблочной кислоты (Z_2)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проекция минимакса на плоскость представляет собой гиперболу. По полученным данным нами были построены гиперболы, отражающие соотношения кальция лактата и яблочной кислоты для получения растворов с различной концентрацией кальция глюконата (рис. 2).

Из представленного рисунка видно, что варьированием концентраций кальция лактата и яблочной кислоты можно изменять растворимость кальция глюконата. Интересно отметить, что при достижении растворимости кальция глюконата в воде значения концентраций других компонентов становятся равными нулю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Методом планирования эксперимента изучены условия растворения кальция глюконата в присутствии кальция лактата и яблочной кислоты.

2. Показано, что на растворимость кальция глюконата кальция лактат и яблочная кислота влияют в разной степени.

3. Найдены области варьирования концентраций кальция лактата и яблочной кислоты — для получения растворов кальция глюконата различных концентраций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беликов В.Г. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации / В.Г. Беликов, В.Д. Пономарев, Н.И. Коковкин-Щербак. — М. : Медицина, 1973. — 232 с.
2. Рыкунова И.П. Изучение влияния яблочной кислоты на растворимость кальция глюконата / И.П. Рыкунова, Е.Н. Вергейчик, Л.Б. Губанова // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. — 2006. — №1. — С. 31—33.
3. United States Pharmacopoea, 23 The National Formulary 19, Rockwill, United States Pharmacopoea convention. — С. 2262—2263.
4. United States Pharmacopoea, 25th / Ed. By Todd R. G. — London : The Pharmaceutical Press, 1970. — P. 272—274.