

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ АФОБАЗОЛА МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

Ю. А. Полковникова<sup>1</sup>, Э. Ф. Степанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»

<sup>2</sup>«Пятигорский медико-фармацевтический институт —  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России»

Поступила в редакцию 25.09.2013 г.

**Аннотация.** Способом диспергирования получены микрокапсулы афобазола с использованием в качестве материала оболочки желатина. Методом Борда и БОФа определен лучший образец микрокапсул- № 36.

**Ключевые слова:** диспергирование, микрокапсулы, афобазол, желатин

**Abstract.** Afobazole microcapsules have been prepared by dispersion method using gelatin shell. The best method microcapsule sample has been found to be № 36.

**Key words:** dispersion, microcapsules, afobazole, gelatin

В настоящее время очень значимым научно-практическим направлением является создание оригинальных лекарственных форм для современной медицинской практики. Большую актуальность приобретает вопрос создания пролонгированных лекарственных форм, способных обеспечить длительное действие лекарственного средства с одновременным снижением его суточной дозы. Препараты этого типа обеспечивают поддержание в крови постоянной концентрации действующего вещества без пиковых концентраций в крови, превышающих терапевтическую дозу.

Существуют различные технологические принципы достижения пролонгированного действия твердых лекарственных форм. Современная фармацевтическая промышленность предусматривает применение специальных лекарственных форм, обеспечивающих пролонгированное действие лекарственных средств, одной из которых являются микрокапсулы.

Целью настоящей работы является поиск оптимальных условий проведения процесса микрокапсулирования афобазола, позволяющих получать преимущественно микрокапсулы выбранного размера с высоким технологическим выходом.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для проведения эксперимента были приготовлены микрокапсулы афобазола методом диспергирования в системе жидкость-жидкость.

Образцы микрокапсул готовили следующим образом. В качестве пленкообразователя был выбран желатин. В технологическом плане решалась проблема усовершенствования традиционных лекарственных форм и изучение возможности регулирования высвобождения действующего вещества. Суспензию капсулируемого вещества в растворе пленкообразователя вливали в котел с паровой рубашкой и якорной мешалкой. Диспергирование проводили до образования мягких микрокапсул.

Определяющей стадией микрокапсулирования методом диспергирования является получение эмульсии. По данным литературы факторами, определяющими процесс эмульгирования, является концентрация раствора полимера, объемное соотношение фаз эмульсии, температура среды и гидродинамический режим перемешивания [1].

При проведении комплексной оценки эффективности путем выполнения сравнительного анализа и отбора составов, показано, что результирующие показатели зависят от трех факторов, каждый из которых принимает четыре значения,

полнофакторный эксперимент включает  $4^3=64$  эксперимента [2,3].

Выполняется последовательное применение к отобраным объектам методов Борда и БОФа (на стадии применения каждого метода проводится последовательное снижение мощности исходного множества объектов). Затем применяется критерий оптимальности для выбора лучшего объекта.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применим метод Борда и БОФа для выбора оптимальной прописи (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты бальной оценки

№	Концентрация	Соотношение фаз	Температура	Показатели качества (баллы)			
				Интенсивность высвобождения	Содержание микрокапсул размером более 500 мкм, %	Технологический выход	Количественное содержание афобазола
1	26	1:5	20	27.91	52.00	28.57	15.50
2			30	37.21	38.89	37.14	13.50
3			40	34.88	41.56	40.00	11.00
4			50	20.93	44.67	42.86	17.00
5	26	1:10	20	51.16	73.56	37.14	21.00
6			30	20.93	77.33	34.29	29.00
7			40	46.51	77.56	20.00	17.50
8			50	41.86	78.22	22.86	11.50
9	26	1:15	20	30.23	27.33	28.57	17.00
10			30	23.26	23.11	34.29	11.50
11			40	11.63	26.00	25.71	32.00
12			50	23.26	27.11	23.00	18.00
13	26	1:20	20	46.51	13.78	8.57	10.50
14			30	39.53	26.44	11.43	21.00
15			40	39.53	36.67	12.86	6.00
16			50	30.23	64.00	11.43	23.50
17	28	1:5	20	44.19	80.00	40.00	7.50
18			30	46.51	80.22	60.00	18.50
19			40	48.84	84.89	51.43	8.50
20			50	58.14	87.33	45.71	20.50
21	28	1:10	20	27.91	87.11	40.00	13.50
22			30	41.86	89.11	37.14	16.50
23			40	44.19	94.00	45.71	12.50
24			50	58.14	95.78	42.86	13.00
25	28	1:15	20	34.88	72.89	51.43	9.00
26			30	23.26	66.89	37.14	20.50
27			40	35.76	64.67	48.57	8.00
28			50	27.91	60.89	40.00	15.50

Таблица 1. (Продолжение)

Результаты бальной оценки

№	Концентрация	Соотношение фаз	Температура	Показатели качества (баллы)			
				Интенсивность высвобождения	Содержание микрокапсул размером более 500 мкм, %	Технологический выход	Количественное содержание афобазола
29	28	1:20	20	27.91	51.56	71.43	21.00
30			30	30.23	54.67	57.14	11.00
31			40	34.88	50.44	71.43	17.00
32			50	58.14	57.11	74.29	15.50
33	30	1:5	20	88.37	78.44	88.57	30.50
34			30	93.02	82.22	97.14	21.00
35			40	95.35	73.56	91.43	28.00
36			50	97.67	72.89	91.43	6.00
37	30	1:10	20	62.79	64.67	60.00	21.50
38			30	62.79	67.11	60.00	18.00
39			40	46.51	74.67	57.14	25.50
40			50	58.14	78.89	77.14	33.00
41	30	1:15	20	58.14	69.78	74.29	8.00
42			30	67.44	60.44	65.71	10.50
43			40	62.79	64.89	77.14	20.50
44			50	69.77	69.33	68.57	15.50
45	30	1:20	20	34.88	63.78	82.86	18.00
46			30	27.91	68.00	94.29	25.00
47			40	44.19	70.00	88.57	23.00
48			50	20.93	71.78	77.14	21.00
49	32	1:5	20	58.14	85.11	65.71	25.50
50			30	69.77	86.89	71.43	19.50
51			40	69.77	89.56	77.14	20.00
52			50	81.40	100.00	71.43	19.50
53	32	1:10	20	76.74	71.33	45.71	16.00
54			30	81.40	76.00	48.57	15.00
55			40	90.70	82.00	45.71	14.00
56			50	90.70	82.44	51.43	34.00
57		1:15	20	62.79	62.67	54.29	10.00
58			30	72.09	78.22	65.71	22.50
59			40	67.44	60.89	57.14	10.50
60			50	67.44	56.22	54.29	22.50
61		1:20	20	55.81	30.00	77.14	22.50
62			30	44.19	33.33	68.57	11.50
63			40	60.47	25.33	60.00	12.50
64			50	51.16	20.22	71.43	23.00

Решение задачи по методу Борда. Варианты ранжируются по каждому показателю в порядке убывания с присвоением им соответствующих

значений ранга, затем подсчитывается суммарный ранг. Победителем процедуры выбора становятся проекты с максимальным значением суммарного ранга.

Для выбора прописи используем критерий наибольшего результата: тот образец лучше, который соответствует наибольшее число баллов. Это образец 51. Для выявления остальных прописей, которые можно рассматривать построим столбиковую диаграмму (рисунок 1).

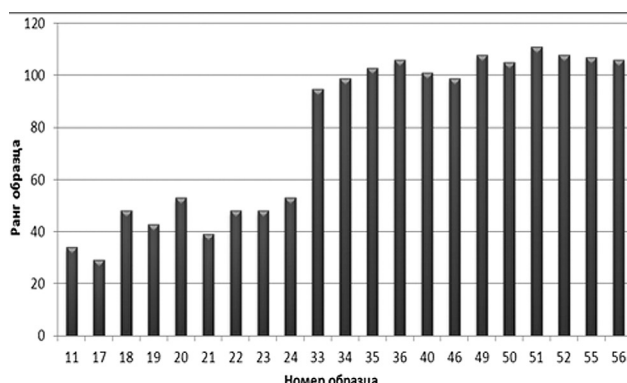


Рис. 1. Ранжирование по Борду

Выше среднего оказались образцы с номерами: 33, 34, 35, 36, 40, 46, 49, 50, 51, 52, 55, 56; дальнейшие исследования проводим по методу БОФа.

Алгоритм метода:

1. С использованием экспертного оценивания ранжируем показатели по важности:

- Интенсивность высвобождения, мкг/мл
- Технологический выход, %
- Количественное содержание афобазола, %
- Процентное содержание микрокапсул с размером более 500 мкм

\*Чем меньше ранг, тем важнее показатель

2. Рассчитываем весовые показатели по формуле:

$$C_j = 1 - (R_j - 1) / M \quad (1)$$

$$C_1 = 1 - (1-1) / 4 = 1; C_2 = 1 - (4-1) / 4 = 0.25;$$

$$C_3 = 1 - (2-1) / 4 = 0.75; C_4 = 1 - (3-1) / 4 = 0.5.$$

3. Рассчитаем сумму весов и пронормируем показатели. Нормированные весовые показатели:

- Интенсивность высвобождения, мкг/мл 0.4
- Технологический выход, % 0.1
- Количественное содержание афобазола, % 0.3
- Процентное содержание микрокапсул с размером более 500 мкм 0.2

4. Запишем все значения показателей в таблицу (таблица 2) и рассчитаем весовые коэффициенты по каждому показателю  $C_{i,j}$

Используем формулу:

$$C_{i,j} = \frac{P_{ij}}{\sum_i P_{ij}} \quad j = 1 \dots 4 \quad (2)$$

Используя критерий наибольшего результата, выбираем лучший образец. Лучшим является образец №36. Следующие по качеству образцы № 34, 35.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью методов Борда и БОФа определен лучший образец микрокапсул, полученный при соотношении фаз 1:5, с концентрацией раствора желатина 30%, при температуре диспергирования 50 °С. Интенсивность высвобождения афобазола при данных технологических параметрах 163 мкг/мл, процентное содержание микрокапсул с размером более 500 мкм 72.8 %, технологический выход 87 %, количественное содержание афобазола 81.2±0.8 %.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Солодовник В.Д. Микрокапсулирование / В.Д. Солодовник — М: Химия, 1980. — 216 с.
2. Маркова, Е.В. Математическое планирование химического эксперимента / Е.В. Маркова, А.Е. Рохваргер. — М.: Знание, 1971. — 30 с.
3. Маркова, Е.В. Планирование эксперимента при получении и переработке полимерных материалов / Е.В. Маркова, С.Н. Путилина // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. — 1989. Т.25. № 1.-С. 72-80.

Таблица 2.

Весовые коэффициенты

№ образца	33	34	35	36	40	46	49	50	51	52	55	56
Показатель												
Интенсивность высвобождения	6	8	8	8	4	1	5	6	6	5	7	7
Процентное содержание	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2
Технологический выход	5	6	5	6	5	6	5	4	5	6	2	3
Содержание афобазола	4	3	4	3	4	3	3	2	2	2	1	0
Суммарное значение обобщенного показателя	16	18	18	19	15	12	14	13	15	14	13	13

*Полковникова Юлия Александровна* — Ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета; тел.: 8-908-139-75-82; e-mail: juli-polk@mail.ru

*Степанова Элеонора Федоровна* — Профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института; тел.: (7933) 391-937; e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

*Polkovnikova Yuliya A.* — Assistant of chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology of pharmaceutical faculty of the Voronezh State University; tel. 8-908-139-75-82; e-mail: juli-polk@mail.ru

*Stepanova Eleonora Ph.* — Professor of the chair of technology of medicines of Pjatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute; tel.: (7933) 391-937; e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru