



РАЗРАБОТКА СОСТАВА КАПСУЛЫ РОМЕТИНА С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Маматмусаева Н. Э.

докторант (DSc) Ташфарми, Институт Биоорганики АН РУз

Файзуллаева Н. С.

*доцент кафедры Аптечной технологии лекарств, Институт
Биоорганики АН РУз*

Зияев Х. Л., Сагдуллаев Б. Т.

*профессор Института Биоорганики АН РУз, Ташкентский
фармацевтический институт*

Эрматов А.

*старший науч сотрудник Института Биоорганики АН РУз,
Ташкентский фармацевтический институт*

Актуальность темы: Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, только острые вирусные инфекции ежегодно уносят жизни от 10 до 14 млн. человек [1]. Статистика должна быть дополнена миллионами больных, погибающих из-за осложнений вирусов: от ряда злокачественных процессов, болезней центральной нервной системы, сердца, печени, мочеполовой системы и др. В настоящее время описано более 300 вирусов, патогенных для человека, которые объединены в 30 семейств и 51 род. Они могут вызывать различные эпидемические процессы: от спорадических заболеваний и эпидемических вспышек (вирусы гепатитов) до эпидемий (вирусы лихорадок денге, желтой, Западного Нила и др.) и пандемий (вирусы гриппа, оспы, полиомиелита, ВИЧ). Также к вышеперечисленным сведениям за истекший период из-за пандемии COVID-19 необходимо добавить более **2млн.** человек погибших от коронавируса во всём мире [2,3].

Как известно, сами интерфероны (ИФН) являются медиаторами иммунитета (цитокинами), обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Образование и действие ИФН составляет важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета. Система интерферонов есть во всех клетках организма. При проникновении в клетку любого вируса в ней вырабатываются ИФН, подавляющие вирусную репликацию, блокируют синтез вирусоспецифических белков [3].

В качестве объекта использовали субстанцию – рометин, синтезированный учеными института Биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова Академии Наук Республики Узбекистан и рекомендуемого в качестве противовирусного средства при гриппе, в частности, индуктора интерферона.



Рометин является комплексным соединением мегосина N-поливинилпирролидона М.М. $8000 \pm 2000: C_{34}H_{38}N_2O_{14}S_2Na_2 \cdot (C_6H_9NO)_n$, где $n=75$; $x/y=9$; $x=91,00-90,8$ масс%; $y=9,0-9,2$ масс%.

Согласно результатам, проведенных клинических исследований у пациентов с ОРЗ, ОРВИ (грипп) (+ринит, фарингит, назофарингит) установлено, что препарат Рометин таблетки 100 мг сопоставим по клинической эффективности и переносимости (безопасности) с препаратом Арбидол капсулы 100 мг производства ОТИСИФАРМ АО (Россия) [4].

Цель исследования. Основной целью настоящего исследования является поиск оптимального состава и разработка технологии капсулированной лекарственной формы рометина.

При эмпирическом подходе поиск научно обоснованного состава и оптимизация технологического процесса требуют проведения значительного количества экспериментальных исследований, расходования большего времени и материалов. Для успешного решения поставленных задач нами были проведены исследования по методу математического планирования экспериментов – латинские квадраты 4×4 , где было проведено исследование на 4 уровнях изменения. Как свидетельствуют литературные источники, в качестве качественных показателей для подбора состава и технологии капсул обычно используют следующие факторы – способ получения капсул, вид оболочечного материала капсул, тип пластификатора, консерванта, красителя, также для оптимизации параметров капсулируемого материала используют такие группы вспомогательных веществ, как наполнители, связывающие, скользящие вещества и смазывающие [6,7].

Для обеспечения качества наполнения капсул и правильности дозирования были изучены качественные показатели субстанции «Рометин» (Таблица 1). Определение технологических параметров субстанции и исследуемых образцов (форма и размер частиц, фракционное распределение частиц по размерам, насыпная плотность, угол естественного откоса, сыпучесть, прессуемость и остаточная влажность) проводили согласно методикам, изложенным в ГФ XIII.

Оценку показателей субстанции проводили на следующих приборах: форма и размер частиц под электронным микроскопом Leica Icc 50 компании Leica Microsystems с объективом $40 \times 10/0.65$, сыпучесть – электронный тестер для измерения сыпучести гранулированного материала ERWEKA GTB (Германия); насыпную плотность – прибор NY-100C SBN-Impex (КНР); фракционный (гранулометрический) состав субстанции – установка для ситового анализа аппарат CHITRA – вибросита CIPL-VS30-GMP (Chitra Impex Pvt. Ltd., Индия); прессуемость – на приборе, предложенном сотрудниками кафедры промышленной технологии лекарственных средств, влагосодержание – анализатор влажности SF-1 Fast moisture tester, Tianjin Guoming medicinal equipment (температура $-105 \pm 1^\circ C$; точность измерения – 0,01%) [7].

Таблица 1. Результаты изучения технологических свойств субстанции и капсулируемой массы «Рометин»

№	Изученные показатели	Единица измерения	Полученные результаты	
			Субстанция	Капсулируемая масса
1.	Внешний вид		Порошок от темно-желтого до светло-коричневого цвета	Масса от темно-желтого до светло-коричневого цвета
2.	Фракционный состав: +500 -500 +300	мкм, %	- 11,9	- 0,9



	-300 +200		24,9	2,4
	-200 +150		12,4	2,8
	-150 +100		22,7	71,6
	-100		19,5	22,3
3.	Насыпная плотность (с уплотнением)	кг/м ³	587	902
4.	Угол естественного откоса	градус	42,8	32,4
5.	Сыпучесть	г/с	0,82	7±0,5
6.	Прессуемость	Н		
7.	Влажность	%	7,5	

Как показали результаты изучения технологических показателей субстанции «Рометин», все показатели - насыпная плотность, угол естественного откоса, сыпучесть и влажность, за исключением показателей фракционного состава, являются не позитивными, что указывает на необходимость использования вспомогательных веществ, для улучшения технологических свойств субстанции.

Следующим важным этапом эксперимента был выбор вспомогательных веществ, для разработки состава и технологии капсулированной формы. В эксперименте были применены такие группы вспомогательных веществ как: наполнители с влагосвязывающими свойствами и антифрикционные вещества (скользящие и смазывающие). Как выше было отмечено, субстанция рометина обладает выраженной гигроскопичностью. Общеизвестно, что присутствие влаги снижает сыпучесть порошков, приводит к слеживанию. Поэтому при подборе вспомогательных веществ, подбирали наполнители со снижающим влажность (высушивающим) свойством - лактоза, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), крахмал, полидекстроза. Например, лактоза, часто используемая в фармацевтической технологии для уменьшения влагосодержания гигроскопических субстанций, отличается от других дисахаридов отсутствием гигроскопичности - она не отсыревает. Это её свойство имеет большое практическое значение в фармации: если нужно приготовить с сахаром какой-либо порошок, содержащий легко гидролизующееся лекарство, то берут молочный сахар; если же взять другой сахар, то он быстро отсыреет и легко гидролизующееся лекарственное вещество быстро разложится. Как свидетельствуют источники литературы, полидекстроза – это полисахарид, состоящий из остатков глюкозы. Универсальный ингредиент, может использоваться и как наполнитель, и как источник растворимых пищевых волокон с пребиотическим действием, а также в технологии лекарств, применяется в качестве влагорегулирующего средства, стабилизатора и загустителя [7].

В качестве антифрикционных веществ в капсулируемую массу были добавлены следующие скользящие вещества – аэросил, крахмал, тальк и бентонит, в качестве смазывающих веществ были использованы – стеариновая кислота, кальция стеарат, магния стеарат и полиэтиленоксид (ПЭО-4000) (Таблица 2).

В качестве критериев оптимизации исследовали следующие показатели Y_1 - сыпучесть (10³ кг/с); Y_2 - насыпная плотность (кг/м³); Y_3 – интенсивность высвобождения рометина из капсул (растворимость, мкг/мл).

В плане латинских квадратов 4x4 каждый изучаемый фактор был исследован на 4 уровнях изменения. Для проверки значимости указанных факторов по плану эксперимента было проведено 16 опытов в условиях, предусмотренных матрицей планирования (Таблица 3).



Таблица 2. Характеристика переменных факторов, влияющих на процесс наполнения капсул «Рометин»

Уровни	Факторы		
	Наполнитель с влагосвязывающим свойством (А)	Скользкие вещества (В)	Смазывающие вещества (С)
1	Лактоза (a1)	Крахмал (b1)	Стеариновая кислота (c1)
2	МКЦ (a2)	Аэросил (b2)	Кальция стеарат(c2)
3	Крахмал (a3)	Тальк (b3)	Магния стеарат(c3)
4	Полидекстроза(a4)	Бентонит (b4)	ПЭО-4000 (c4)

Таблица 3. Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации технологии капсул «Рометин»

Номер опыта	Факторы			Критерии оптимизации			D
	A	B	C	СЫПУЧЕСТЬ $Y_1, 10^{-3} \text{ кг/с}$	Насып. плотн. $Y_2, \text{ кг/м}^3$	Растворимость $Y_3, \text{ мкг/мл}$	
1	a ₁	b ₁	c ₁	4,3	371	26	0,49
2	a₁	b₂	c₂	7,0	902	29	0,75
3	a ₁	b ₃	c ₃	4,8	419	22	0,64
4	a ₁	b ₄	c ₄	3,9	329	31	0,37
5	a ₂	b ₁	c ₂	3,9	330	31	0,37
6	a ₂	b ₂	c ₁	4,1	351	29	0,41
7	a ₂	b ₃	c ₄	4,6	402	24	0,58
8	a ₂	b ₄	c ₃	3,7	310	33	0,30
9	a ₃	b ₁	c ₃	5,3	470	15	0,4
10	a ₃	b ₂	c ₄	4,6	401	24	0,58
11	a ₃	b ₃	c ₁	4,9	432	21	0,65
12	a ₃	b ₄	c ₂	4,5	390	25	0,55
13	a ₄	b ₁	c ₄	4,2	359	28	0,46
14	a ₄	b ₂	c ₃	5,0	441	19	0,67
15	a ₄	b ₃	c ₂	4,3	370	26	0,49
16	a ₄	b ₄	c ₁	4,6	399	24	0,58

При количественной оценке влияния изученных трёх факторов на выбранные критерии оптимизации очевидно, что значимым является совокупность взаимодействия факторов А, В и С.

С целью оптимизации процесса капсулирования рометина были изучены три критерия, имеющие различные величины измерения. Для того, чтобы выявить степень влияния всех откликов на процесс капсулирования, необходимо было обобщить эти величины измерений в один общий показатель – обобщённую функцию желательности (D), определяемую как среднее геометрическое желательностей отдельных свойств:

$$D = \sqrt[n]{d_1 d_2 d_3 \dots d_n} \quad (1)$$



Для перевода натуральных величин, имеющих различные величины измерения, в частные величины функции желательности была использована шкала функции желательности Харрингтона.

Для построения шкалы желательности был использован метод количественных оценок с интервалом значений желательности от нуля до единицы, промежуточные значения желательности соответствуют точкам, отражающим определённые уровни качества капсул Рометина (Таблица 4).

Таблица 4. Стандартные оценки по шкале желательности

Эмпирическая система предпочтений (желательности)	Числовая система предпочтений (система психологических параметров)
Очень хорошо	1,00-0,80
Хорошо	0,80-0,63
Удовлетворительно	0,63-0,37
Плохо	0,37-0,20
Очень плохо	0,20-0,00

Числовая система предпочтений, представленная в таблице 5 и является безразмерной шкалой желательности, разработанной Харрингтоном. Значения этой шкалы имеют интервал от 0 до 1 и обозначаются через d (от desirable фр.- желательный). Значение i -го частного параметра оптимизации, переведенное в безразмерную шкалу желательности, обозначенное через d_i , называется частной желательностью, где $i=1,2,3,\dots,n$ - текущий номер параметра, n - количество частных параметров. Значение $d_i = 0$ соответствует абсолютно неприемлемому уровню i -го параметра оптимизации. Значение

$d_i = 1$ – самому лучшему значению i -го параметра.

Функция желательности, соответствующая шкале желательности Харрингтона имеет следующий вид (для одностороннего ограничения):

$$d = \exp(-\exp(-y')) \quad (2)$$

При построении шкалы желательности, которая устанавливает соотношение значений откликов y_1, y_2, y_3 и соответствующих частных критериев желательности d_1, d_2, d_3 мы исходили из того, что самому плохому качеству ($d=0$) соответствует интенсивность высвобождения рометина из капсул 15 мкг/мл, сыпучести – 3,7 кг/с, насыпной плотности - 329 кг/м³, а самому хорошему показателю качества соответствуют значения откликов: $y_1=7,0$ кг/с, $y_2=902$ кг/м³, $y_3=29$ мкг/мл, соответственно были выбраны промежуточные отклики. Графическое изображение функции желательности представлено на рисунке 1. С помощью этой шкалы значения откликов y_1, y_2, y_3 были переведены в частные критерии желательности d_1, d_2, d_3 и находили обобщенную функцию желательности (D), представленную в таблице 3. Из таблицы 3 видно, что на качественные показатели капсул рометина определённое влияние оказывают вид подобранных вспомогательных веществ: наполнителя с влагосвязывающим свойством (А), скользящего (В) и смазывающего (С) веществ. Например, при условии $F_{0,05} = 4,8, F_{\text{опыт}} < F_{\text{табл}}$, то это даёт возможность определить, что выбранная модель линейная и есть возможность проверить значимость основных изучаемых факторов [8,9].

По матрице планирования эксперимента были проведены 16 опытов и по критериям оптимизации были определены значимости выбранных вспомогательных веществ, расположенных в следующем порядке: наполнители – $a_1 > a_3 > a_4 > a_2$; скользящие вещества – $b_2 > b_3 > b_1 > b_4$; смазывающие вещества – $c_2 > c_4 > c_1 > c_3$. При этом свойство функции желательности $d(x)$ от 0 до 1 показатели меняются и $d_i \approx 0$.



Как показали результаты дисперсионного анализа при получении капсул рометина, что наиболее значительным критерием оптимизации является растворимость капсул, что в основном предопределил состав и технологию капсул рометина.

В результате проведенных исследований для обеспечения удовлетворительного капсулирования субстанции рометина были подобраны следующие вспомогательные вещества: лактоза (наполнитель – a₁); аэросил (скользящее вещество – b₂); кальция стеарат (смазывающее вещество – c₂) [10,11,12].

Далее были изучены физико-технологические свойства капсулируемой массы (Таблица 1). Изучение физико-механических показателей капсулируемой массы рометина показали удовлетворительные результаты [13].

Далее капсулируемая масса была помещена в капсулонаполняющую машину HD-100 (Китай) и проводили наполнение желатиновых капсул в №1.

Таблица 5. Изучение физико-механических показателей капсулируемой массы и капсул Рометин

№	Изученные показатели	Единица измерения	Полученные результаты	
			Субстанция Рометина	Капсулируемая масса
1.	Внешний вид		аморфный порошок от темно-желтого до светло-коричневого цвета	порошок от темно-желтого до светло-коричневого цвета
2.	Фракционный состав: +500 -500+300 -300 +200 - 200+ 150 - 150+ 100 - 100	Мкм, %	- 11,9 24,9 12,4 22,7 19,5	- 10,9 25,9 19,8 17,0 16,5
3.	Насыпная плотность (свободно насыпанная)	кг/м ³	450,0±1,75	732±2,63
4.	Насыпная плотность (с уплотнением)	кг/м ³	587,0±2,07	902,0±2,07
5.	Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	0,82±0,83	7,0±0,5
6.	Угол естественного откоса	градус	42,8±1,2	32,4±0,1
7.	Остаточная влажность	%, не более 7,0%	7,0±0,5	6,0±0,5
8.	Внешний вид капсул			Желатиновые капсулы с розово-белой крышечкой
9.	Средняя масса капсул и отклонение от нее	г, не более ±10%		0,169 до 0,227
10.	Распадаемость	минуты, не менее 20		8±0,15



		минут		
11.	Растворимость	Не менее 75% за 45 минут		89±5,0

Выводы.

Были изучены физико-технологические свойства субстанции «Рометин», на основе этих результатов было проведено расчет математическое моделирование состава капсульной массы. Были установлено оптимальное соотношения вспомогательных веществ в определенных соотношениях. В результате эксперимента был выбран оптимальный состав капсулированной массы, состав который входит лактоза, аэросил и кальция стерат.

Литература

1. Н.Э.Маматмусаева, Ш.О.Хакимжонова, Х.Л.Зияев, А.М.Эрматов. Разработка состава и технологии капсул «Рометин». Фармацевтический Вестник Узбекистана. - 2020. Ташкент. №1. С. 33-36.
2. Бизунок, Н. А. Противовирусные средства: учеб.-метод. пособие / Н. А. Бизунок, А. В. Гайдук. – Минск: БГМУ, 2016. – 52 с. ISBN 978-985-567-556-4
3. Статистика COVID-19 в мире по данным JHU CSSE (на 25.01.2021 г.): <https://meduza.io/feature/2020/03/05/poslednie-dannye-po-koronavirusu-vo-vsem-mire-tablitsa>
4. Allan M.C., Grush E., Mauer L.J. RH-temperature stability diagram of α - and β anhydrous and monohydrate lactose crystalline forms // Food Research International, 2020, Vol.127, 108717.
5. Грошовий Т.А., Маркова С.В., Головкин В.А. математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. Планы дисперсионного анализа. - Киев: Выща школа, 1992. - 187 с.
6. Государственной Фармакопеи XIII изд// Разработка и регистрация лекарственных средств. -2017. №3. 178-183 с.
7. Фармацевтические наполнители:
http://www.elementoorganika.ru/files/Excipients_RUS.pdf
8. Маматмусаева Н.Э., Эрматов А.М., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т. разработка состава и технологии капсул «Рометин». Theoretical And Practical Scientific Achievements: Research And Results Of Their Implementation I International Scientific And Theoretical Conference. volume 2. February, 12 2021.Pisa, Italian Republic. С. 79-81.
9. Маматмусаева Н.Э., Эрматов А.М., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т. “Индукторы интерферона растительного происхождения” // The process and dynamics of the scientific path. I International Scientific and Theoretical Conference.-Vol.2, 26 February, 2021. Athens, Hellenic Republic,-P.- 141-143.
10. Маматмусаева, Н., Шомуратов, Ш., Сагдуллаев, Б., & Тураев, А. (2020). УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКА ГОДНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА КАПСУЛ «БИОМАЙРИН». *Збірник наукових праць ЛОГОΣ*, 86-89.
11. Mamatmusaeva, N. E., Shomuratov, S. A., Sagdullaev, B. T., & Turaev, A. S. (2018). STUDY OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF SUBSTANCE AND BASIC COMPOSITION FOR OBTAINING THE DRUG PRODUCT OF “BIOMAYRIN”. *Pharmacy & Pharmacology*, 5(6), 532-542.



12. Маматмусаева, Н. Э., Шомуратов, Ш. А., Сагдуллаев, Б. Т., & Тураев, А. С. (2017). Изучение технологических свойств субстанции и базового состава для получения готовой лекарственной формы препарата «Биомайрин». *Фармация и фармакология*, 5(6).
13. Mamatmusaeva, N. E., Shomuratov, S. A., Sagdullaev, B. T., & Turaev, A. S. // Research on the development of composition of an anti-tuberculosis capsule form. «SCIENTIFIC PRACTICE: MODERN AND CLASSICAL RESEARCH METHODS» Volume 3. February 26, 2021 • BOSTON, USA.P. 129-131.