УДК 615.014:378.147:378.661:001.891.57

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ ПРОЦЕССА СОЗДАНИЯ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ ПОМОЩИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Гладышев В.В., д.фарм.н., профессор, Нагорный В.В., к.фарм.н., ассистент,
*Бражко А.А., к.фарм.н., доцент, Головкин В.В., к.фарм.н., ассистент

Запорожский государственный медицинский университет
**Запорожский государственный университет*

Методологически обоснована целесообразность оптимизации процесса создания парафармацевтических систем с использованием математических методов планирования эксперимента. Дана краткая сравнительная характеристика некоторых моделей дисперсионного анализа, рациональных для использования при проведении исследований по разработке состава и технологии парафармацевтических препаратов. При проведении математического моделирования исследований рекомендовано использование экспертной системы, позволяющей даже неопытному исследователю провести качественный технологический эксперимент и дать объективную оценку его результатов.

Ключевые слова: методология, парафармацевтические системы, математическое моделирование, дисперсионный анализ.

Гладишев В.В., Нагорний В.В., *Бражко О.А., Головкін В.В. ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДОЛОГІЇ ПРОЦЕСУ СТВОРЕННЯ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧНИХ СИСТЕМ ЗА ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ/ Запорізький державний медичний університет, *Запорізький державний університет, Україна

Методологічно обгрунтована необхідність оптимізації процесу створення парафармацевтичних систем з використанням математичних методів планування експерименту. Наведена коротка порівняльна характеристика деяких моделей дисперсійного аналізу, раціональних для використання при проведенні досліджень по розробці складу і технології парафармацевтичних препаратів. При проведенні математичного моделювання досліджень рекомендовано використання експертної системи, яка дозволяє навіть не досвідченому досліднику провести якісний технологічний експеримент та дати оцінку його результатів.

Ключові слова: методологія, парафармацевтичні системи, математичне моделювання, дисперсійний аналіз.

Gladyshev V.V., Nagorny V.V., *Bragko A.A., Golovkin V.V. OPTIMIZATION OF THE METHODOLOGY OF THE PROCESS OF CREATION PARAFARMACEUTICAL OF SYSTEMS THROUGH MATHEMATICAL PLANNING OF EXPERIMENT / Zaporozhzhya state medical university, *Zaporozhzhya state university, Ukraine.

The expediency of optimization of the process of creation parafarmaceutical of systems with usage of mathematical methods of planning of experiment is methodologically justified. The brief comparative characteristic of some models of analysis of variance, rational for usage is given at carrying out of researches on development of composition and technology parafarmaceutical of drugs. At carrying out of mathematical modeling of researches usage of the consulting model permitting even to the inexperienced contributor to conduct quality technological experiment and an impartial assessment of his(its) outcomes is recommended.

Key words: the methodology, parafarmaceutical of the system, mathematical modeling, analysis of variance.

Ускорение темпов научно-технического прогресса в биологической и фармацевтической технологии непрерывно связано с оптимизацией исследовательских работ как на стадии разработок, так и на стадии апробации в условиях производства, с применением новых вспомогательных веществ и рациональных технологических процессов.

Создание парафармацевтических систем лечебно-профилактической направленности в плане разработки их состава, технологии и производства достаточно трудоемко. Обеспечение их стойкости, фармацевтической и биологической доступности и, в конечном итоге, терапевтической эффективности требует научно обоснованного подбора физико-химических свойств активно действующего компонента (АДК), вспомогательных веществ, соответствующей технологической схемы производства. Такие исследования требуют многочисленных и длительных опытов, расходования ценных материалов, больших затрат времени [1].

Успешная разработка технологии парафармацевтических препаратов и их биофармацевтическое изучение весьма затруднительны без широкого применения математических методов планирования эксперимента. Однако, анализ публикаций соответствующих специальных периодических изданий показывает, что работы с применением математических методов планирования эксперимента составляют не более 5% от общего количества публикаций. Недостаточно используются эти методы при выполнении диссертационных работ. Это направление, как нам представляется, должно стать основополагающим для оптимизации исследований по созданию высокоэффективных парафармацевтических средств.

При планировании эксперимента математические методы используются не только на стадии обработки наблюдений, но и на самом первом этапе эксперимента - при создании плана эксперимента, причем речь идет в большинстве случаев о многофакторном плане, в котором одновременно изменяется множество факторов. План должен составляться таким образом, чтобы сократить общее количество опытов, но при этом иметь возможность хорошо проанализировать эксперимент и получить достоверные результаты. Такого компромисса нельзя добиться с помощью субъективных подходов или примитивных эмпирических способов. Нужно использовать математическую теорию планирования эксперимента, разработанную усилиями многих зарубежных и отечественных специалистов в данной области [2,3].

Особенно ответственным является этап планирования эксперимента, когда изучается влияние качественных факторов, которые в биофармацевтической технологии отличаются большим разнообразием и широким ассортиментом. Типичной задачей с качественными факторами является разработка рецептуры парафармацевтических препаратов. Для ее реализации необходимо изучение большого количества вспомогательных веществ - носителей, ПАВ, корригентов, стабилизаторов и т.д.

При планировании эксперимента с качественными факторами используются планы дисперсионного анализа. Дисперсионный анализ - это статистический метод, с помощью которого проводится разбиение общей суммы квадратов наблюдений на составляющие, обусловленные влиянием различных факторов, их взаимодействий и случайных переменных [4]. Он применяется в сравнительных экспериментах, когда сравниваются между собой уровни качественных факторов.

Для оптимизации процесса создания парафармацевтических систем возможно использовать различные методы дисперсионного анализа в зависимости от реализуемых в процессе эксперимента целей и задач.

В однофакторном эксперименте только один фактор изменяется на нескольких уровнях, а все остальные факторы поддерживаются постоянными. При обработке экспериментальных данных в этом случае получают количественную оценку эффекта одного фактора. Влияние факторов, которые поддерживаются постоянными при использовании модели однофакторного эксперимента, не оцениваются [5].

При использовании модели двухфакторного дисперсионного анализа возможно выяснить, оказывают ли значимое влияние на параметр оптимизации два выбранных фактора, а также оценить их взаимодействие. Дальнейший анализ позволяет выделить уровни, между которыми существуют значимые различия, построить доверительные интервалы для этих уровней и ряд предпочтительности [6].

Применение моделей латинских, греко-латинских и частотных квадратов оптимизации исследований рационально при разработке состава и технологии многокомпонентных парафармацевтических систем. Они обладают хорошими статистическими свойствами, упрощающими вычислительную процедуру дисперсионного анализа, облегчающими интерпретацию полученных результатов и чрезвычайно экономичны по числу опытов, что важно на практике. Такие планы позволяют оценить влияние до шести факторов на четырех уровнях. Объективность анализа результатов исследований при использовании нескольких параметров оптимизации возможно повысить путем преобразования параметров оптимизации в безразмерную функцию желательности [7]. Недостатком этих моделей является невозможность оценки взаимодействия факторов внутри системы.

Для построения дробных многофакторных планов эксперимента по разработке парафармацевтических систем применяются также пространственные комбинаторные конфигурации - латинские, греко-латинские кубы, гиперкубы и параллелепипеды. Они позволяют расширить количество изучаемых факторов и провести оценку их взаимодействий [8].

Исследования в области биофармацевтической технологии в ряде случаев проводятся в условиях неоднородностей. Источником неоднородностей могут быть различия в сырье, средствах измерительной техники и испытательном оборудовании. Ошибка эксперимента при этом увеличивается и на ее фоне трудно выделить эффекты факторов. Кроме того, в процессе исследования зачастую отсутствует возможность реализации всех вариантов эксперимента, так как экспериментатор может быть ограничен в количестве материалов, реактивов, времени. При указанных ситуациях весьма рационально применение неполно блочных планов, позволяющих проводить опыты в условиях неоднородностей, минимизировать количество опытов и значительно уменьшить ошибку эксперимента [9].

В планировании эксперимента строго формализованные процедуры сочетаются с неформализованными, выбор которых определяется опытом, талантом и интуицией исследователя. К строго формализованным процедурам относятся математические методы построения планов эксперимента, вычислительные процедуры статистического анализа. К неформализованным - выбор факторов и их уровней, параметров оптимизации, модели, плана эксперимента, метода статистической обработки для решения конкретной задачи. Неформализованные этапы являются самыми ответственными и наиболее трудными при использовании математических методов на практике. От их правильного выбора зависит эффективность применения математических методов в прикладных исследованиях. Применение эксперимента может дать практический эффект только тогда, когда модель, план эксперимента и метод обработки данных выбраны правильно. Принимать правильные решения на этих этапах может только высококвалифицированный эксперт. Такой специалист редко находится рядом с технологом, поэтому не всегда применение математических методов дает должный результат.

В настоящее время существует информационная технология экспертных или интеллектуальных систем, содержащих базу знаний, блок логического вывода, блок объяснений принятия решений, блок диалога с пользователем на естественном языке [10]. Для работы в области создания парафармацевтических систем эффективна экспертная система, разработанная Грошовым Т.А. с соавторами [11], позволяющая даже неопытному исследователю провести качественный технологический эксперимент и дать объективную оценку его результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания корригированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: Автореф.дис...докт.фарм. наук.-Пятигорск,2000.-42 с.
2. Бондарь А.Г., Статюха Г.А., Потяженко И.А. Планирование эксперимента при оптимизации процессов химической технологии (алгоритмы и примеры).- К.: Вища школа,1980.-264 с.
3. Финни Д. Введение в теорию планирования эксперимента: Пер.с англ.- М.: Наука, 1970.- 288 с.
4. Шеффе Г. Дисперсионный анализ: Пер.с англ.- М.: Мир, 1980.- 512 с.
5. Грошовый Т.А. Применение методов планирования эксперимента для оптимизации технологий лекарственных форм // Фармация.-1986.- Т.33.- N6.- С.48-53.
6. Грошовий Т.А. Науково-технічний прогрес та оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів // Фармац. журн.- 1987.- N5.- С.3-6.
7. Гуреева С.Н. Оптимизация промышленного производства таблеток с полимерной оболочкой, содержащих трудно растворимые и окрашенные вещества: Автореф. дисс... канд.фарм.наук.- Харьков, 1991.- 25 с.
8. Суховой Г.Ф. Разработка оптимальных составов и технологий таблеток карбацетама и пирикапирона: Автореф.дисс...канд.фарм.наук.- Запорожье, 1998.-16 с.
9. Грошовый Т.А. Оптимизация процессов создания и исследование таблетированных лекарственных препаратов: Автореф.дис...докт.фарм.наук.-Харьков,1989.-46 с.
10. Поспелов Г.С., Поспелов Д.А. Искусственный интеллект - прикладные системы.- М.: Знание, 1985.-48 с.
11. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии.- К.: Вища школа, 1992.-187 с.