

**ПРИМЕНЕНИЕ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА С  
ЦЕЛЮ ПОДБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ  
ПОЛУЧЕНИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК ГК-2****Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев, С. В. Минаев, В. К. Алексеев***ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»*

Потупила в редакцию 20.11.2018 г.

**Аннотация.** Представленная статья демонстрирует применение дисперсионного анализа в разработке состава лиофилизированных таблеток ГК-2. Метод дисперсионного анализа заключается в выявлении влияния частных факторов состава или технологического процесса на технологические свойства модельных составов. Применяется четырёхфакторный дисперсионный анализ позволяющий выявить факторы, оказывающие основные эффекты на такие технологические свойства лиофилизированных таблеток, как механическая прочность, распадаемость, остаточная влажность, гигроскопичность и сопротивление массопереносу влаги. Технологические свойства, представленные в исследовании, отражают основные особенности производства и применения лиофилизированных таблеток. Сопротивление массопереносу влаги оценивается, как относительная величина отражающая способность модельного состава влиять на продолжительность процесса лиофилизации. Показатели механической прочности и распадаемости наиболее важные и критичные свойства лиофилизированных таблеток, поскольку технологический процесс не предполагает внешнего механического воздействия на таблетку (прессования) и соответственно достижение приемлемых значений основывается на правильном подборе рецептуры. Однако достижение приемлемой прочности таблетки не должно оказывать существенного влияния на распадаемость. Гигроскопичность и остаточная влажность для лиофилизированных таблеток оказывают основное влияние на стабильность фармацевтической субстанции в процессе хранения, поэтому данным показателям уделено особое внимание в представленной статье. Среди переменных факторов, оказывающих влияние на технологические свойства рассматривались: вид матрицеобразующего вспомогательного вещества, его кратное количество, вид и количество соразтворителя. Данные переменные факторы рассматривались как наиболее существенно влияющие на технологический процесс лиофилизации и качество конечной готовой лекарственной формы. В качестве матрицеобразующих веществ изучали мальтодекстрин, желатин и натрия альгинат, поскольку они зарекомендовали себя в рецептурах лиофилизированных таблеток. Кратные количества вспомогательных веществ определены эмпирическим путем, и верхняя количественная граница матрицеобразующих веществ обусловлена возможностью проведения лиофилизации модельных составов. В заключении сделан вывод о степени влияния факторов на технологические свойства, а также рассмотрены различия параметров внутри факторов и построены гистаграммы.

**Ключевые слова:** Леофилизированные таблетки, дисперсионный анализ, ГК-2, сопротивление массопереносу влаги, жей и улучшения их сорбционных свойств.

В настоящее время во всем мире насчитывается более 45 миллионов людей, преимущественно пожилого возраста, страдающих от различных нейродегенеративных заболеваний, что делает их одной из важнейших медико-социальных проблем общества. Наиболее распространенными и тяжелыми нейродегенеративными заболеваниями яв-

ляются болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз.[7]

При этом потенциально эффективными в фармакотерапии хронической ишемии мозга и других нейродегенеративных заболеваний являются препараты на основе эндогенного нейропротектора — фактора роста нервов (NGF), который участвует в поддержании жизнеспособности и функционирования периферических и центральных

нейронов. NGF также активно участвует в патогенезе БА, так прогрессирующее снижение когнитивных функций при БА связано с дегенерацией холинергических нейронов базальных отделов переднего мозга, которые в центральной нервной системе являются основной мишенью данного нейротрофина, обеспечивающего сохранение их биохимического и морфологического фенотипа, выживаемость в присутствии повреждающих факторов [10]

Однако поскольку нативный NGF, имеет неудовлетворительные фармакокинетические свойства, ограниченную способность проникать через гематоэнцефалический барьер и плейотропность, в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в отделе химии лекарственных средств (ЛС) под руководством Т.А. Гудашевой сконструировали и синтезировали низкомолекулярный дипептидный миметик 4-й петли NGF – гексаметилендиамид бис-(моносукинил-глутамил-лизин), получивший рабочий шифр ГК-2. В результате фармацевтическая субстанция (ФС) ГК-2 проявляет нейропротективную активность, а также оказывает основные эффекты, вызываемые нативным NGF - нейропротекторное и дифференцирующее действие, при отсутствии основных побочных эффектов. [9]

При длительном применении ГК-2, что предполагает фармакотерапия нейродегенеративных заболеваний, предпочтительной лекарственной формой (ЛФ) являются таблетки. Однако следует учитывать пожилой возраст пациентов, с распространённой дисфагией и затруднительным глотанием, и термолабильные свойства пептидной ФС. [11, 13, 14] Поэтому представляется рациональным разработку ЛФ - таблеток ГК-2, полученных путём лиофилизации, в связи с быстрой распадаемостью в ротовой полости не требующей проглатывания, разжёвывания и рассасывания. [15, 16] К тому же данная технология позволяет избежать разрушения ФС под действием температуры и механических воздействий, возможных при применении других способов получения таблеток. [4, 5]

Целью данного исследования является оптимизация модельных составов таблеток ГК-2, полученных путём лиофилизации методом дисперсионного анализа.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Субстанция: ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукинил-L-глутамил-L-лизина)) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Россия);

вспомогательные вещества: матрицеобразующие наполнители – мальтодекстрин (MD 1925 QS, Syral®, Франция), желатин (Sigma-Aldrich, Германия), альгинат натрия (Protanal CR8133, FMC Biopolymer, США) кристаллообразующий наполнитель - маннит (маннитол) (Pearlitol®, Roquette), сорастворители – полоксамер (плюроник) 188 (Lutrol F 68, BASF, Германия), полоксамер (плюроник) 407 (Lutrol F 127, BASF, Германия), полиэтиленгликоль 6000 (Polyglykol® 6000, Clariant, Франция).

*Используемое оборудование и методики:*

Лиофильная сушилка Edwards EF-6;

Методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0011.15., ГФ XIII, том 2); Прочность таблеток на раздавливание (ОФС. 1.4.1.0015.15, ГФ XIII, том 2), Copley TBF 1000 (Великобритания); Методика определения потери в массе при высушивании (по ГФ XIII, том 1, ОФС 1.2.1.0010.15) влагомер Sartorius MA-35; Дифференциальная сканирующая калориметрия, дифференциальный сканирующий калориметр STA 449 F1 Jupiter®;

Показатель сопротивления массопереносу рассчитывался исходя из времени сублимации, давления создаваемого на полке лиофильной сушилки и массы сублимированного льда. [2, 3, 12, 18, 19]

Метод математической обработки: четырехфакторный симметричный дробный план на основе греко-латинского квадрата. [8].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таблетки, приготовленные методом лиофилизации, содержат поликомпонентный состав ВВ с целью создания твердой, плотной и пластичной структуры, способной выдерживать воздействие внешней среды и при этом обладать хорошей дезинтегрирующей способностью для быстрой распадаемости во рту и приятными вкусовыми качествами. [17, 20] В частности, для создания целостной структуры, обладающей достаточной механической прочностью, применяли смеси матрицеобразующих и кристаллических наполнителей. После проведения предварительных испытаний были отобраны несколько матрицеобразующих компонентов, в кратных концентрациях подобранных индивидуально для успешного проведения лиофилизации. Также одним из критериев предварительного отбора служил органолептический тест, например различные виды поливинилпирролидонов не подошли именно по этому показателю.

В качестве кристаллического наполнителя выбран маннит и подобрана его эффективная концентрация, а также для улучшения дезинтегрирующих свойств рассматривали несколько видов солюбилизаторов с нейтральной органолептикой.

В дальнейшем с разработанными модельными составами проводились исследования влияния переменных факторов на технологические показатели и процесс получения лиофилизированных таблеток (Таблица 1).

С целью оптимизации состава, соотношения и количественных характеристик ВВ в таблетках, полученных путём лиофилизации, использовали единые предварительно подобранные температурные режимы замораживания, давление и условия вторичной сушки, изменяя только температуру первичной сублимации, в соответствии с температурой "эвтектики" модельных составов определяемых дифференциальной сканирующей калориметрией. [1, 6]

Таблица 1

Модельные составы таблеток ГК-2, полученных способом лиофилизации

Состав	ГК-2, мг	Маннит, мг	Мальто-декстрин, мг	Желатин, мг	Натрия альгинат, мг	Полоксомер 407, мг	Полоксомер 188, мг	ПЭГ 6000, мг	Состав	ГК-2, мг	Маннит, мг	Мальто-декстрин, мг	Желатин, мг	Натрия альгинат, мг	Полоксомер 407, мг	Полоксомер 188, мг	ПЭГ 6000, мг
1	5	30	10			1			42	5	30		2			3	
2	5	30	10			2			43	5	30		2				1
3	5	30	10			3			44	5	30		2				2
4	5	30	10				1		45	5	30		2				3
5	5	30	10				2		46	5	30		3		1		
6	5	30	10				3		47	5	30		3		2		
7	5	30	10					1	48	5	30		3		3		
8	5	30	10					2	49	5	30		3			1	
9	5	30	10					3	50	5	30		3			2	
10	5	30	20			1			51	5	30		3			3	
11	5	30	20			2			52	5	30		3				1
12	5	30	20			3			53	5	30		3				2
13	5	30	20				1		54	5	30		3				3
14	5	30	20				2		55	5	30			5	1		
15	5	30	20				3		56	5	30			5	2		
16	5	30	20					1	57	5	30			5	3		
17	5	30	20					2	58	5	30			5		1	
18	5	30	20					3	59	5	30			5		2	
19	5	30	30			1			60	5	30			5		3	
20	5	30	30			2			61	5	30			5			1
21	5	30	30			3			62	5	30			5			2
22	5	30	30				1		63	5	30			5			3
23	5	30	30				2		64	5	30			10	1		
24	5	30	30				3		65	5	30			10	2		
25	5	30	30					1	66	5	30			10	3		
26	5	30	30					2	67	5	30			10		1	
27	5	30	30					3	68	5	30			10		2	
28	5	30		1		1			69	5	30			10		3	
29	5	30		1		2			70	5	30			10			1
30	5	30		1		3			71	5	30			10			2
31	5	30		1			1		72	5	30			10			3
32	5	30		1			2		73	5	30			15	1		
33	5	30		1			3		74	5	30			15	2		
34	5	30		1				1	75	5	30			15	3		
35	5	30		1				2	76	5	30			15		1	
36	5	30		1				3	77	5	30			15		2	
37	5	30		2		1			78	5	30			15		3	
38	5	30		2		2			79	5	30			15			1
39	5	30		2		3			80	5	30			15			2
40	5	30		2			1		81	5	30			15			3
41	5	30		2			2										

Изучены следующие факторы технологического процесса, влияющие на процесс получения и технологические характеристики таблеток, полученных способом лиофилизации: А – вид матрицеобразующих ВВ; В – кратное содержание матрицеобразующих веществ; С – вид соразтворителей и D – количественное содержание соразтворителей;  $a_1$  – Мальтодекстрин,  $a_2$  – Желатин,  $a_3$  – Натрия альгинат;  $b_1$  – 1х,  $b_2$  – 2х;  $b_3$  – 3х;

$c_1$  – Полоксамер 407,  $c_2$  – Полоксамер 188,  $c_3$  – ПЭГ 6000;  $d_1$  – 1мг,  $d_2$  – 2мг,  $d_3$  – 3мг.

Модельные составы оценивались по следующим критериям оптимизации:  $Y_1$  – распадаемость (с),  $Y_2$  – механическая прочность (кг),  $Y_3$  – остаточная влажность (%),  $Y_4$  – гигроскопичность (%),  $Y_5$  – значение сопротивления массопереносу водяного пара ( $m^2$  с Па/кг).

Таблица 2

Результаты испытания лиофилизатов ГК-2

№	Модельные составы лиофилизатов				
	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$	$Y_5$
1	14±0.56	0.38±0.015	1.83±0.07	3.25±0.13	84780±3391
2	11±0.44	0.39±0.016	1.89±0.08	1.63±0.07	84780±3391
3	3±0.12	0.19±0.008	1.92±0.08	0.81±0.03	84796±3392
4	2±0.08	0.35±0.014	1.83±0.07	0.81±0.03	84780±3391
5	19±0.76	0.22±0.009	1.95±0.08	0.00±0.00	84780±3391
6	5±0.2	0.16±0.006	2.01±0.08	1.63±0.07	84864.78±3395
7	2±0.08	0.15±0.006	1.77±0.07	1.63±0.07	84780±3391
8	5±0.2	0.38±0.015	1.89±0.08	1.63±0.07	84780±3391
9	11±0.44	0.31±0.012	1.83±0.07	0.81±0.03	84864±3395
10	16±0.64	0.42±0.017	1.22±0.05	5.69±0.23	101736±4069
11	6±0.24	0.4±0.016	1.28±0.05	2.81±0.11	101736±4069
12	9±0.36	0.31±0.012	1.31±0.05	2.81±0.11	101736±4069
13	4±0.16	0.46±0.018	1.29±0.05	2.81±0.11	101736±4069
14	3±0.12	0.65±0.026	1.29±0.05	3.25±0.13	101736±4069
15	17±0.68	0.8±0.032	1.30±0.05	4.07±0.16	101736±4069
16	44±1.76	0.48±0.019	1.22±0.05	4.07±0.16	101736±4069
17	40±1.6	0.59±0.024	1.31±0.05	4.07±0.16	101736±4069
18	4±0.16	1.05±0.042	1.22±0.05	0.81±0.03	101736±4069
19	41±1.64	0.56±0.022	2.44±0.10	2.53±0.10	127170±5087
20	13±0.52	0.59±0.024	2.80±0.11	5.09±0.20	127170±5087
21	15±0.6	0.46±0.018	2.87±0.11	4.07±0.16	127170±5087
22	50±2	1.07±0.043	2.68±0.11	1.63±0.07	127170±5087
23	46±1.84	1.06±0.042	2.44±0.10	1.63±0.07	127170±5087
24	17±0.68	1.22±0.049	2.74±0.11	3.25±0.13	127170±5087
25	254±10.16	0.5±0.020	2.44±0.10	4.07±0.16	127170±5087
26	246±9.84	0.75±0.030	2.50±0.10	4.07±0.16	127170±5087
27	6±0.24	0.43±0.017	2.44±0.10	3.25±0.13	127170±5087
28	7±0.28	0.37±0.015	3.05±0.12	0.81±0.03	161082±6443
29	2±0.08	0.36±0.014	3.08±0.12	4.66±0.19	161082±6443
30	2±0.08	0.39±0.016	3.11±0.12	3.25±0.13	161082±6443
31	5±0.2	0.45±0.018	3.05±0.12	3.25±0.13	161082±6443
32	9±0.36	0.4±0.016	3.09±0.12	3.25±0.13	161082±6443
33	3±0.12	0.28±0.011	3.09±0.12	1.63±0.07	161082±6443
34	2±0.08	0.59±0.024	2.99±0.12	3.25±0.13	161082±6443
35	3±0.12	0.66±0.026	3.05±0.12	4.07±0.16	161082±6443
36	12±0.48	0.42±0.017	3.07±0.12	3.25±0.13	161082±6443
37	3±0.12	0.89±0.036	3.66±0.15	4.37±0.17	406944±16278
38	28±1.12	0.64±0.026	3.48±0.14	4.22±0.17	406944±16278
39	23±0.92	1.35±0.054	3.72±0.15	4.08±0.16	406944±16278
40	43±1.72	0.64±0.026	3.67±0.15	3.25±0.13	406944±16278
41	106±4.24	1.08±0.043	3.74±0.15	4.07±0.16	406944±16278
42	300±12	0.96±0.038	3.78±0.15	6.50±0.26	406944±16278
43	92±3.68	1.12±0.045	3.54±0.14	0.81±0.03	406944±16278
44	250±10	0.43±0.017	3.66±0.15	3.94±0.16	406944±16278
45	34±1.36	0.49±0.020	3.72±0.15	3.79±0.15	406944±16278
46	3600±144	0.9±0.036	3.96±0.16	3.94±0.16	406944±16278
47	960±38.4	1.05±0.042	4.15±0.17	3.79±0.15	406944±16278

Таблица 2 (Продолжение)

Результаты испытания лиофилизатов ГК-2

№	Модельные составы лиофилизатов				
	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	Y <sub>5</sub>
48	3600±144	1.07±0.043	4.27±0.17	3.65±0.15	406944±16278
49	3600±144	0.64±0.026	3.84±0.15	3.65±0.15	406944±16278
50	3600±144	1.16±0.046	3.90±0.16	3.51±0.14	406944±16278
51	3600±144	0.95±0.038	4.02±0.16	3.37±0.13	406944±16278
52	3600±144	0.56±0.022	3.78±0.15	3.23±0.13	406944±16278
53	3600±144	1.02±0.041	3.90±0.16	3.09±0.12	406944±16278
54	3600±144	1.24±0.050	3.96±0.16	2.95±0.12	406944±16278
55	14±0.56	0.73±0.029	2.44±0.10	3.51±0.14	139887±5595
56	6±0.24	0.42±0.017	2.45±0.10	3.37±0.13	139887±5595
57	16±0.64	0.42±0.017	2.62±0.10	3.23±0.13	139887±5595
58	5±0.2	0.14±0.006	2.38±0.10	3.09±0.12	139887±5595
59	9±0.36	0.42±0.017	2.44±0.10	2.95±0.12	139887±5595
60	14±0.56	0.29±0.012	2.53±0.10	2.81±0.11	139887±5595
61	3±0.12	0.41±0.016	2.50±0.10	2.67±0.11	139887±5595
62	14±0.56	0.43±0.017	2.56±0.10	2.53±0.10	139887±5595
63	13±0.52	0.83±0.033	2.57±0.10	2.39±0.10	139887±5595
64	19±0.76	0.33±0.013	3.06±0.12	1.63±0.07	148365±5935
65	3±1.48	0.55±0.022	3.11±0.12	2.11±0.08	148365±5935
66	45±1.8	0.34±0.014	3.14±0.13	2.44±0.10	148873±5955
67	26±1.04	1.05±0.042	3.17±0.13	1.63±0.07	148365±5935
68	5±0.2	0.72±0.029	3.17±0.13	1.63±0.07	148365±5935
69	24±0.96	0.52±0.021	3.19±0.13	0.81±0.03	148365±5935
70	8±0.32	0.62±0.025	2.93±0.12	1.63±0.07	148365±5935
71	46±1.84	0.42±0.017	2.99±0.12	1.63±0.07	148365±5935
72	37±1.48	0.85±0.034	3.07±0.12	0.00±0.00	148788±5952
73	47±1.88	0.51±0.020	3.35±0.13	1.63±0.07	152604±6104
74	52±2.08	0.9±0.036	3.54±0.14	3.25±0.13	152604±6104
75	28±1.12	0.35±0.014	3.60±0.14	4.07±0.16	152604±6104
76	12±0.48	0.71±0.028	3.48±0.14	3.25±0.13	152604±6104
77	9±0.36	0.46±0.018	3.51±0.14	4.88±0.20	152604±6104
78	17±0.68	0.47±0.019	3.57±0.14	4.07±0.16	152604±6104
79	73±2.92	0.64±0.026	3.29±0.13	3.25±0.13	152604±6104
80	19±0.76	0.64±0.026	3.36±0.13	1.63±0.07	152604±6104
81	18±0.72	1.07±0.043	3.51±0.14	1.63±0.07	152604±6104

Полученные данные подвергали дисперсионному анализу. Однородность дисперсии проверяли с помощью F критерия Фишера, что позволяло выявить факторы, оказывающие существенное влияние на процесс получения лиофилизата ( $p < 0,05$ ,  $F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$ ) (табл. 3) [6].

При анализе такого показателя как распадаемость, для таблеток, полученных путём лиофилизации получены следующие значения:  $SS_I = 49537029.04$ ,  $SS_{II} = 42597670.84$  и  $SS = 92134699.88$ . Степень влияния факторов на распадаемость составляла: 24.0% для фактора А, 28.87% для В, 0.51% для фактора С и 0.39% фактор D. На долю неконтролируемых, случайных факторов приходилось 46.23%. Следовательно, наименьшее влияние оказывали солибилизаторы и их количество. Остальные изучаемые факторы проявляли равноценное влияние на распадаемость таблеток, что подтверждает значительный уровень ошибки.

Измерения механической прочности показали значения  $SS_I$ ,  $SS_{II}$  и  $SS$  составлявшие соответственно, 3.017, 3.95 и 6.967. Исходя из полученных значений выявлено, что наибольшее влияние оказывает кратное количество матрицеобразующего наполнителя, фактор В = 31.01%. Факторы А, С и D, оказали меньшее влияние на механическую прочность (10.27%, 1.34 и 0.68%, соответственно). При этом на долю неконтролируемых, случайных ошибок приходилось  $K_{II} = 56.693\%$ , что также свидетельствует, либо о равноценности влияния факторов, либо о том что влияние факторов достоверно не установлено.

Показатель остаточная влажность продемонстрировала следующие результаты: сумма квадратов отклонений составляла  $SS_I = 49.68709753$ ,  $SS_{II} = 5.396759039$  и  $SS = 55.08385657$ , а степень влияния факторов на остаточную влажность лиофилизированных таблеток составляла: 69.42%



Дисперсионный анализ результатов испытания лиофилизатов ГК-2

Показатель качества (размерность)	Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F <sub>эмп</sub>	F <sub>табл</sub>
Распадаемость (с)	Фактор А	2	22112036.47	11056018.23	0.36	3.11
	Фактор В	2	26595354.67	13297677.33	1.08	3.11
	Фактор С	2	471163.84	235581.9198	0.05	3.11
	Фактор D	2	358474.06	179237.0309	0.02	3.11
	Остаток	80	42597670.84	532470.8855	-	-
Механическая прочность (кг)	Фактор А	2	0.715474074	0.357737	7.24	3.11
	Фактор В	2	2.160622222	1.080311	21.9	3.11
	Фактор С	2	0.093607407	0.046804	0.95	3.11
	Фактор D	2	0.04742963	0.023715	0.48	3.11
	Остаток	80	3.949866667	0.049373	-	-
Остаточная влажность (%)	Фактор А	2	38.2388195	19.1194	283.42	3.11
	Фактор В	2	11.1240151	5.56201	82.45	3.11
	Фактор С	2	0.11824945	0.05912	0.88	3.11
	Фактор D	2	0.20601343	0.10301	1.53	3.11
	Остаток	80	0.0042963	0.06746	-	-
Гигроскопичность после лиофилизации (%)	Фактор А	2	14.22466	7.112332	5.55	3.11
	Фактор В	2	9.199012	4.599506	3.59	3.11
	Фактор С	2	5.153185	2.576592	2.01	3.11
	Фактор D	2	1.331634	0.665817	0.52	3.11
	Остаток	80	102.5053	1.281316	-	-
Значение сопротивления массопереносу водяного пара	Фактор А	2	6.74817E+11	3.37409E+11	120.27	3.11
	Фактор В	2	1.65114E+11	82557220465	29.43	3.11
	Фактор С	2	5501.656738	2750.828369	9.8056E-07	3.11
	Фактор D	2	30922.86035	15461.43018	5.51138E-06	3.11
	Остаток	80	2.24429E+11	2805363924	-	-

для фактора А и 20.19 для фактора В и для факторов С и D 0.21%, 0.37%. На долю неконтролируемых, случайных ошибок приходилось 9.79%. Два фактора играют определяющую роль для определения параметра остаточная влажность фактор А – вид матрицеобразующего ВВ и его количество, однако вид матрицеобразующего ВВ вносит более существенный вклад.

Дисперсионный анализ влияния факторов на гигроскопичность показал следующие результаты:  $SSI = 29.90849468$ ,  $SSII = 102.5052672$  и  $SS = 132.4137618$ . Степень влияния факторов на гигроскопичность примерно равноценна: 10.74 % для фактора А, 6.95% для фактора В, 3.89% для фактора С и 1.01% значение фактора D. На долю неконтролируемых, случайных факторов приходилось подавляющее большинство 77.41%. Следовательно факторы обладают равноценным низким влиянием на гигроскопичность лиофилизированных таблеток, либо их влияние достоверно не установлено, что подтверждается значительным уровнем ошибки.

При исследовании сопротивления массопереносу  $SS_p$ ,  $SS_{II}$  и  $SS$  составляли соответственно  $8.39932E+11$ ;  $2.24429E+11$ ;  $1.06436E+12$ . По степени влияния каждого фактора наибольшее значение у фактора А – вид матрицеобразующе-

го наполнителя (63.4%), у фактора В – кратное количество матрицеобразующего наполнителя (15.51%). Оставшиеся факторы показали очень малые значения, фактор С = 0.0000005% и D = 0.0000029. Доля неконтролируемых, случайных факторов равна 21.085%, что говорит о том, что данные достоверны только для фактора А (вида матрицеобразующего вещества).

Таким образом, исходя из проведенного анализа, можно заключить, что на качество таблеток приготовленных способом лиофилизации, главным образом, влияли матрицеобразующие агенты, входящие в их состав, в то же время наряду с видом матрицеобразующих ВВ, влияло и их количество, при этом вид солибилизатора и его количество почти не оказывали существенного влияния на основные показатели качества.

Однако дополнительно нами рассмотрены оценки отдельных параметров внутри факторов, рассчитаны средние значения для каждого уровня, и согласно полученным данным построены гистограммы.

Проанализировав значения времени распадаемости лиофилизированных таблеток (рис. 1), можно сделать вывод, что при использовании в качестве матрицеобразующего агента желатина,

или ВВ в трехкратном количестве наблюдалось наиболее медленное растворение и распадаемость лиофилизированных таблеток.

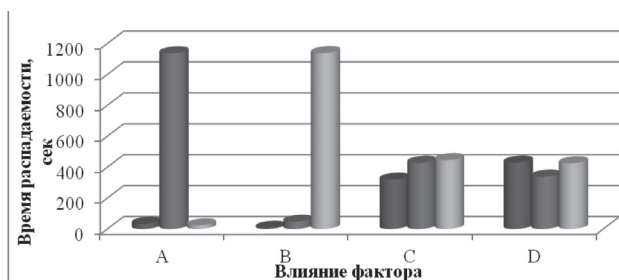


Рис. 1. Средние значения времени распадаемости таблеток, приготовленных путём лиофилизации по уровням факторов. А – матрицеобразующие ВВ: 1- мальтодекстрин, 2 – желатин, 3 – альгинат натрия; В – кратное количество матрицеобразующих агентов : 1 – 1х, 2 – 2х; 3 – 3х; С – Вид солиubilизатора: 1 – полоксамер 407, 2 – полоксамер 188, 3 – ПЭГ 6000; D – количество солиubilизатора: 1 – 1мг; 2 – 2мг; 3 – 3мг.

На значения механической прочности (рис. 2) практически не оказывает влияние тип и количество соразтворителя. При кратном увеличении количества матрицеобразующего наполнителя, соответственно пропорционально увеличивается и его прочность, при этом наилучшими структурообразующими свойствами обладал желатин.

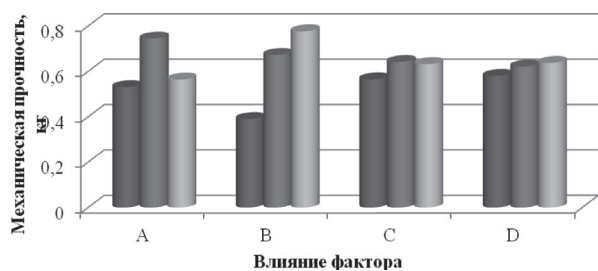


Рис. 2. Средние значения времени распадаемости таблеток, приготовленных путём лиофилизации по уровням факторов. А – матрицеобразующие ВВ: 1- мальтодекстрин, 2 – желатин, 3 – альгинат натрия; В – кратное количество матрицеобразующих агентов : 1 – 1х, 2 – 2х; 3 – 3х; С – вид солиubilизатора: 1 – полоксамер 407, 2 – полоксамер 188, 3 – ПЭГ 6000; D – количество солиubilизатора: 1 – 1мг; 2 – 2мг; 3 – 3мг.

На остаточную влажность (рис. 3) основное влияние оказывал тип и кратное количество матрицеобразующего вещества, так при использовании 3х кратного количества показана наибольшая остаточная влажность, также как и в случае применения желатина, однако составы с маль-

тодекстрином имели наименьшую остаточную влажность. К тому же вид и количество соразтворителя не оказывали существенного влияния на модельные составы.

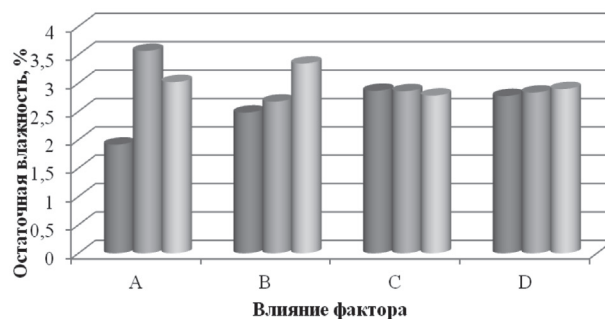


Рис. 3. Средние значения остаточной влажности таблеток приготовленных путём лиофилизации по уровням факторов. А – матрицеобразующие ВВ: 1- мальтодекстрин, 2 – желатин, 3 – альгинат натрия; В – кратное количество матрицеобразующих агентов : 1 – 1х, 2 – 2х; 3 – 3х; С – вид солиubilизатора: 1 – полоксамер 407, 2 – полоксамер 188, 3 – ПЭГ 6000; D – количество солиubilизатора: 1 – 1; 2 – 2; 3 – 3

Особое влияние на показатель гигроскопичность (рис. 4) проявил фактор кратного количества матрицеобразующего вещества: так при двухкратном количестве наполнителей гигроскопичность также возрастает. Значение остальных факторов укладывалось в значение ошибки.

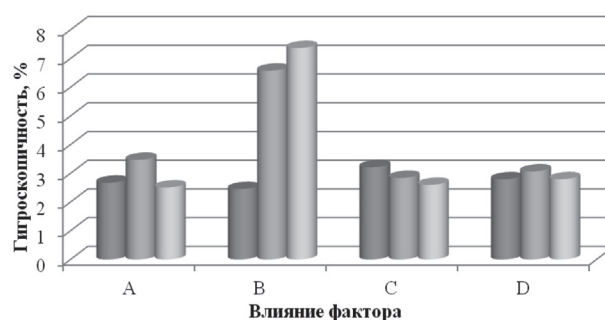


Рис. 4. Средние значения показателя гигроскопичность таблеток приготовленных путём лиофилизации по уровням факторов. А – матрицеобразующие ВВ: 1- мальтодекстрин, 2 – желатин, 3 – альгинат натрия; В – кратное количество матрицеобразующих агентов : 1 – 1х, 2 – 2х; 3 – 3х; С – Вид солиubilизатора: 1 – полоксамер 407, 2 – полоксамер 188, 3 – ПЭГ 6000; D – количество солиubilизатора: 1 – 1; 2 – 2; 3 – 3

Среди исследуемых факторов (рис. 5) особое влияние на сопротивление массопереносу водяного пара лиофилизированных таблеток оказывал тип матрицеобразующего агента, наименьшее сопротивление

массопереносу оказывал мальтодекстрин, а наибольшее – желатин. К тому же сопротивление матрицеобразующего компонента было наименьшим при однократном количестве и увеличивалось с увеличением количества компонента. Остальные факторы оказывали равновесное влияние данный параметр.

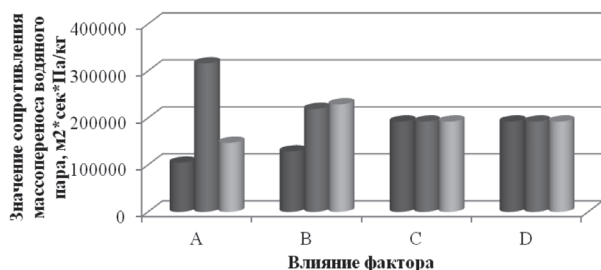


Рис. 5. Средние значения сопротивления массопереносу водяного пара таблеток приготовленных путём лиофилизации по уровням факторов. А – матрицеобразующие ВВ: 1- мальтодекстрин, 2 – желатин, 3 – альгинат натрия; В – кратное количество матрицеобразующих агентов : 1 – 1х, 2 – 2х; 3 – 3х; С – вид солибулизатора: 1 – полоксамер 407, 2 – полоксамер 188, 3 – ПЭГ 6000; D – количество солибулизатора: 1 – 1; 2 – 2; 3 – 3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный дисперсионный анализ демонстрирует влияние каждого фактора на определённые параметры оптимизации при разработке таблеток, полученных методом лиофилизации. [21, 22, 23] Проанализированные данные говорят о том, что наибольшее влияние на технологические свойства таблеток ГК-2 и процесс лиофилизации оказывал фактор А (вид матрицеобразующего вещества) и фактор Б (кратное количество матрицеобразующего компонента). При этом среди выбранных факторов наиболее оптимальными показателями обладают матрицеобразующий наполнитель – мальтодекстрин, двухкратное соотношение матрицеобразующих веществ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. Т. 2 №23. С. 26-31.
2. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. // Российский биотерапевтический журнал. 2018. Т. 17. №. 2. С. 15-21.
3. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. // Российский биотерапевтический журнал. 2018. Т. 17., №. 3. С. 20-29.
4. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. // Российский биотерапевтический журнал. 2017. № 1. С. 6-11.

5. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. // Фармация. 2017. Т. 66. №. 1. С. 14-18.
6. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. // Фармация. 2018. № 6. С. 24-29
7. Евтушенко И.С. // Международный неврологический журнал. 2013. №. 3 С. 57-59.
8. Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В. // Фундаментальные исследования. 2015. Т. 2. №. 2.
9. Поварнина П.Ю., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Середенин С.Б. // Acta Naturae (русскаяязычная версия). - 2013. Т. 5. №. 3 С. 48-52.
10. Пономарев Э.А., Маскин С.С., Стрепетов Н.Н. // Журнал неврологии и психиатрии. 2011. №6. С. 70-72.
11. Ahmed I.S., Nafadi M.M., Fatahalla F.A. // Drug development and industrial pharmacy. 2006. Т. 32. №. 4. pp. 437-442.
12. Caillet A. Cogné C., Andrieu J., Laurent P., Rivoire A. // LWT-Food Science and Technology. 2003. Т. 36. №. 8. pp. 743-749.
13. Corveleyn S., Remon J.P. //International Journal of Pharmaceutics. – 1997. Т. 152. №. 2. pp. 215-225.
14. Corveleyn S., Remon J.P. // International journal of pharmaceutics. – 1998. Т. 166. №. 1. pp. 65-74.
15. Goel H., Rai P., Rana V., Tiwary A. K. // Recent patents on drug delivery & formulation. 2008. Т. 2. №. 3. pp. 258-274.
16. Gohel M., Patel M., Amin A., Agrawal R., Dave R. Bariya N. //AAPs PharmSciTech. 2004. Т. 5. №. 3. pp. 10-15.
17. Hirani J.J., Rathod D.A., Vadalia K.R. //Tropical journal of pharmaceutical research. 2009. Т. 8. №. 2.
18. Hottot A., Vessot S., Andrieu J. //Chemical Engineering and Processing: Process Intensification. 2007. Т. 46. №. 7. pp. 666-674.
19. Serp D., Mueller M., Von Stockar U., Marison I. W. // Biotechnology and bioengineering. 2002. Т. 79. №. 3. pp. 253-259.
20. Shoukri R. A., Ahmed I. S., Shamma R. N.//European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009. Т. 73. №. 1. pp. 162-171.
21. Gugulothu D., Desai P., Pandharipande P., Patravale V. //Drug development and industrial pharmacy. 2015. Т. 41. №. 3. pp. 398-405.
22. Sznitowska M., Placzek M., Klunder M. // Acta Pol Pharm. 2005. Т. 62. №. 1. pp. 25-29.
23. Ahmed I.S., Shamma R.N., Shoukri R.A.// Pharmaceutical development and technology. 2013. Т. 18. №. 4. pp. 935-943.



ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

Блынская Е. В., кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных форм

E-mail: [mrsaureussnape@yandex.ru](mailto:mrsaureussnape@yandex.ru)

Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusova

Blynskaya E. V, PhD., Head of the Laboratory of Ready Dosage Forms

E-mail: [mrsaureussnape@yandex.ru](mailto:mrsaureussnape@yandex.ru)

\*Тишков С. В., младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

E-mail: [sergey-tishkov@yandex.ru](mailto:sergey-tishkov@yandex.ru)

\* Tishkov S. V., Junior Researcher of the Laboratory of Ready Dosage Forms

E-mail: [sergey-tishkov@yandex.ru](mailto:sergey-tishkov@yandex.ru)

Алексеев К. В., доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по инновационной деятельности

Alekseev K. V., PhD., DSci., Full Professor; Deputy Director for Innovation

Минаев С. В., кандидат фармацевтических наук, руководитель опытно - технологического отдела

E-mail: [2minaev@gmail.com](mailto:2minaev@gmail.com)

Minaev S. V., PhD., Head of the experimental - technological department

E-mail: [2minaev@gmail.com](mailto:2minaev@gmail.com)

Алексеев В. К., младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

E-mail: [conwieck@yandex.ru](mailto:conwieck@yandex.ru)

Alekseev V. K., Junior Researcher of the Laboratory of Ready Dosage Forms

E-mail: [conwieck@yandex.ru](mailto:conwieck@yandex.ru)

## APPLICATION OF DISPERSION ANALYSIS WITH THE PURPOSE OF SELECTING SUBSIDIARY SUBSTANCES FOR OBTAINING LYOPHYLIZED GK-2 TABLETS

E. V. Blynskaya, S. V. Tishkov, K. V. Alekseev, S. V. Minaev

FSBI «Research Institute of Pharmacology. V.V. Zakusova»

**Abstract.** The presented article demonstrates the use of analysis of variance in the formulation of lyophilized tablets GK-2. The method of analysis of variance is to identify the influence of particular factors of the composition or process on the technological properties of model compositions. A four-factor analysis of variance is used to identify the factors that have the main effects on such technological properties of lyophilized tablets as mechanical strength, disintegration, residual moisture, hygroscopicity, and resistance to moisture transfer. Technological properties presented in the study reflect the main features of the production and use of lyophilized tablets. The resistance to mass transfer of moisture is estimated as the relative value of the reflective ability of the model composition to influence the duration of the lyophilization process. Indicators of mechanical strength and disintegration of the most important and critical properties of lyophilized tablets, since the process does not imply external mechanical effects on the tablet (pressing) and, accordingly, the achievement of acceptable values is based on the correct selection of the formulation. However, the achievement of a certain tablet strength should not have a significant impact on disintegration. Hygroscopicity and residual moisture for lyophilized tablets have a major impact on the stability of the pharmaceutical substance during storage, so these indicators are given special attention in the present article. Among the variables that affect the technological properties were considered: the type of matrix-forming auxiliary substance, its multiple amount, the type and amount of co-solvent. These variable factors were considered as the most significantly influencing the lyophilization process and the quality of the final finished dosage form. Maltodextrin, gelatin, and sodium alginate were studied as matrix-forming substances, since they proved themselves in recipes of lyophilized tablets. Multiple amounts of auxiliary substances are determined empirically, and the upper quantitative boundary of matrix-forming substances is due to the possibilities of lyophilization of model formulations. In conclusion, it was concluded about the

degree of influence of factors on technological properties, and also considered the differences in parameters within the factors and built histograms.

**Keywords:** Lyophilized tablets, analysis of variance, GK-2, resistance to moisture mass transfer.

## REFERENCES

1. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Minaev S.V., *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2018, T. 2, №23, pp. 26-31.
2. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Minaev S.V., *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2018, T. 17, №. 2, pp. 15-21.
3. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Minaev S.V., *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2018, T. 17, №. 3, pp. 20-29.
4. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2017, № 1, pp. 6-11.
5. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Marakhova A.I., *Farmatsiya*, 2017, T. 66, №. 1, pp. 14-18.
6. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Minaev S.V., Marakhova A.I., *Farmatsiya*, 2018, № 6, pp. 24-29.
7. Evtushenko I.S., *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*, 2013, №. 3, pp. 57-59.
8. Mikheeva A.S., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015, T. 2, №. 2.
9. Povarnina P.Yu., Vorontsova O.N., Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Seredenin S.B., *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya)*, 2013, T. 5, №. 3, pp. 48-52.
10. Ponomarev E.A., Maskin S.S., Strepetov N.N., *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2011, №6, pp. 70-72.
11. Ahmed I.S., Nafadi M.M., Fatahalla F.A., *Drug development and industrial pharmacy*, 2006, T. 32, №. 4, pp. 437-442.
12. Caillet A., Cogné C., Andrieu J., Laurent P., Rivoire A., *LWT-Food Science and Technology*, 2003, T. 36, №. 8, pp. 743-749.
13. Corveleyn S., Remon J.P., *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, T. 152, №. 2, pp. 215-225.
14. Corveleyn S., Remon J.P., *International journal of pharmaceutics*, 1998, T. 166, №. 1, pp. 65-74.
15. Goel H., Rai P., Rana V., Tiwary A.K., *Recent patents on drug delivery & formulation*, 2008, T. 2, №. 3, pp. 258-274.
16. Gohel M., Patel M., Amin A., Agrawal R., Dave R. Bariya N., *AAPs PharmSciTech.*, 2004, T. 5, №. 3, pp. 10-15.
17. Hirani J.J., Rathod D.A., Vadalía K.R., *Tropical journal of pharmaceutical research*, 2009, T. 8, № 2.
18. Hottot A., Vessot S., Andrieu J., *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 2007, T. 46, №. 7, pp. 666-674.
19. Serp D., Mueller M., Von Stockar U., Marison I.W., *Biotechnology and bioengineering*, 2002, T. 79, №. 3, pp. 253-259.
20. Shoukri R.A., Ahmed I.S., Shamma R.N., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, T. 73, №. 1, pp. 162-171.
21. Gugulothu D., Desai P., Pandharipande P., Patravale V., *Drug development and industrial pharmacy*, 2015, T. 41, №. 3, pp. 398-405.
22. Sznitowska M., Placzek M., Klunder M., *Acta Pol Pharm.*, 2005, T. 62, №. 1, pp. 25-29.
23. Ahmed I.S., Shamma R.N., Shoukri R.A., *Pharmaceutical development and technology*, 2013, T. 18, №. 4, pp. 935-943.