

С. В. Тишков\*, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев, В. В. Буева

## ДВУХФАКТОРНЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТАБЛЕТОК ГК-2 — ГЕКСАМЕТИЛЕНАМИДА БИС-(*N*-МОНОСУКЦИНИЛ-*L*-ГЛУТАМИЛ-*L*-ЛИЗИНА), ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

\* e-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

В рамках разработки состава и технологии таблеток ГК-2 (гексаметиленамид бис-(*N*-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина)), диспергируемых в полости рта, рассматривается изучение влияния типа и соотношения ко-процессных наполнителей и скользящего вспомогательного вещества на свойства готовой лекарственной формы. Проведена оценка фармацевтико-технологических свойств, таких как степень сыпучести, насыпная плотность до уплотнения, потеря в массе при высушивании, коэффициент прессуемости или  $\text{Cap}^{\text{t}}$ , прочность таблеток на раздавливание, распадаемость таблеток, истираемость, для изучения характера и степени влияния на них факторов состава. Оценку степени влияния факторов провели с помощью дисперсионного анализа, также рассмотрены частные факторы и их средние значения по показателям. Кроме того, проведен анализ коэффициентов детерминации для каждого параметра, и из дальнейших исследований исключены параметры с низким значением коэффициента детерминации.

**Ключевые слова:** дисперсионный анализ; таблетки, диспергируемые в полости рта; влияние факторов; коэффициент детерминации.

Хронические сосудистые заболевания и болезнь Альцгеймера являются двумя основными причинами деменции. В патогенезе данных заболеваний важную роль играет фактор роста нервов (NGF). Для болезни Альцгеймера характерно прогрессирующее снижение когнитивных функций, связанное с дегенерацией холинергических нейронов базальных отделов переднего мозга [1]. Данные нейроны являются основной мишенью нейротрофина NGF в центральной нервной системе, который обеспечивает сохранение их биохимической функции, морфологического фенотипа и выживаемость в присутствии повреждающих факторов. В частности, NGF тормозит формирование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных сплетений, которые являются основными патоморфологическими признаками болезни Альцгеймера. Кроме того, NGF потенциально эффективен в фармакотерапии хронической ишемии мозга, поскольку участвует в поддержании жизнеспособности и функционирования периферических и центральных нейронов [2].

Ввиду плейотропности нативного NGF, а также неудовлетворительных фармакокинетических свойств и ограниченной способности проникать через гематоэнцефалический барьер, в ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” в отделе химии лекарственных средств под руководством Т. А. Гудашевой сконструирован и синтезирован низкомолекулярный дипептидный миметик 4-й петли NGF — гексаметилендиамид бис-(моносукцинил-глутамил-лизина), получивший рабочий шифр ГК-2. Данная фармацевтическая субстанция (ФС) оказывает основные эффекты, вызываемые нативным NGF, — нейропротекторное и дифференцирующее действие, при отсутствии ос-

новных побочных эффектов, характерных для лекарственных препаратов (ЛП), применяемых в стандартной терапии [3].

Предполагается использование ФС ГК-2 при терапии вышеупомянутых нейродегенеративных заболеваний, для которых необходимо длительное применение ЛП, и соответственно создание лекарственной формы (ЛФ), характеризующейся удобством применения, хранения, транспортировки, например, таблеток или капсул. Однако ввиду преобладания в структуре пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, пожилых людей, следует учитывать характерные для данной группы часто встречающиеся дисфагию и затруднительное глотание. Поэтому представляется рациональным решением разработка ЛФ ГК-2 в виде таблеток, диспергируемых в полости рта [4, 5].

Цель данного исследования заключается в изучении с помощью двухфакторного дисперсионного анализа степени и направления влияния вида ко-процессного наполнителя и количественного содержания смазывающего вещества на технологические свойства таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, полученных методом прямого прессования.

### Экспериментальная часть

В работе использованы следующие материалы: субстанция ГК-2 (гексаметиленамид бис-(*N*-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина)) (ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия); вспомогательные вещества: матрицеобразующие наполнители — F-Melt<sup>®</sup> (Fuji Chemical Industries Co., Япония), Prosolv<sup>®</sup> ODT (JRS Pharma, Германия), Ludiflash<sup>®</sup>

(BASF, Германия), Pearlitol® Flash (Roquette, Франция); смазывающее вещество — магния стеарат (Niticka Pharm. Specialities).

Использованы следующие методики и оборудование: получение таблеток — ручной гидравлический пресс ПРГ-50; методика определения сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15, ГФ XIV, том 2) — анализатор насыпной плотности (ERWEKA SVM 221), тестер определения сыпучести GTB (ERWEKA, Германия); прочность таблеток на раздавливание (ОФС. 1.4.1.0015.15, ГФ XIV, том 2) — анализатор прочности TBF 1000 CopleyScientific® (Великобритания); методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0011.15., ГФ XIV, том 2) — тестер распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия); потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, ГФ XIV издание, том 1) — анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия); истираемость таблеток (ОФС.1.4.2.0004.15, ГФ XIV издание, том 2) — тестер истираемости таблеток PTF 30ERA (Pharma Test, Германия).

**Статистический анализ.** Дисперсионный анализ применяют для определения степени влияния факторов и их взаимодействий на технологические и физико-химические свойства таблеток [6]. В представленной работе использовали перекрёстный сбалансированный полный дисперсионный анализ (параметрическая модель) [7–9]. Факторный дизайн эксперимента состоял из комбинаций факторов для описания степени влияния состава, проводился в рандомизированном порядке, и для уменьшения экспериментальной ошибки эксперимент в центральной точке повторяли 5 раз в разные дни. Статистическая оценка результатов выполнена с использованием пакета статистического программного обеспечения (Minitab 18, Пенсильвания, США).

### Результаты и их обсуждение

Модельные таблеточные смеси (табл. 1) получали с использованием вспомогательных веществ (ВВ), предназначенных для получения таблеток ГК-2, указанных в Экспериментальной части. Ко-процессные ВВ представляют собой наполнители, предварительно сме-

шанные и подготовленные с помощью технологических приёмов для создания быстро диспергируемых систем, и характеризуются высоким коэффициентом водопоглощения и показателями прочности.

После получения таблеточных смесей и таблеток проводили оценку по показателям: сыпучесть (г/с), насыпная плотность (г/см<sup>2</sup>) до и после уплотнения, потеря в массе при высушивании, рассчитывали коэффициент прессуемости или Carr's, прочность на раздавливание (Н), распадаемость (с), истираемость (%) (табл. 2).

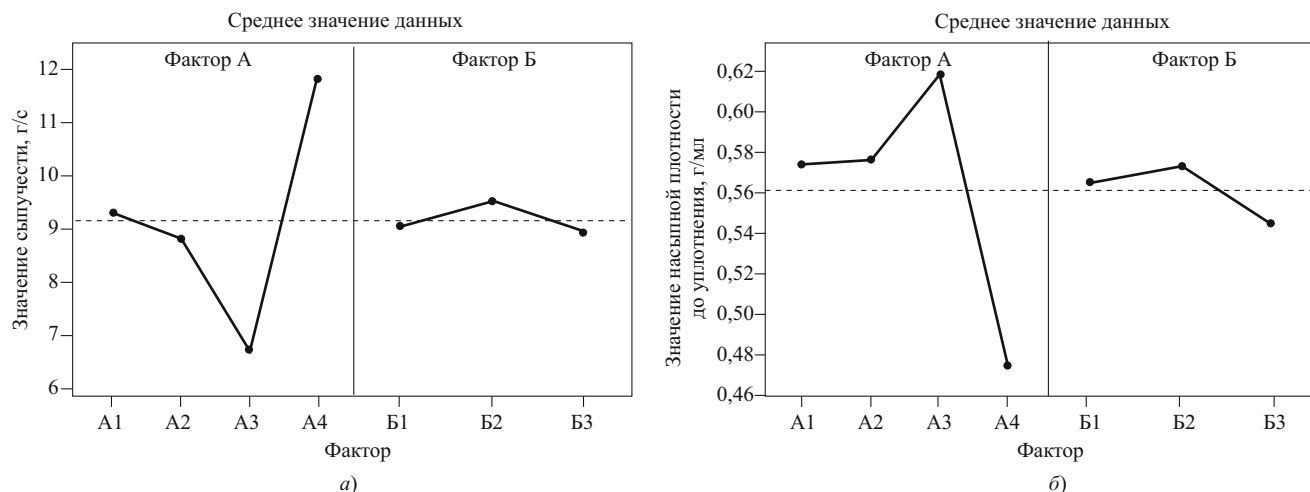
После проведения испытаний технологических свойств модельных составов в виде таблеточной массы и таблеток проводили дисперсионный анализ влияния фармацевтических детерминант на фармацевтико-технологические свойства готовых лекарственных форм. Изучали следующие факторы технологического процесса, влияющие на процесс получения и технологические характеристики таблеток ГК-2: А — вид ко-процессного наполнителя; Б — количественное содержание смазывающего вещества; а<sub>1</sub> — F-melt тип М®; а<sub>2</sub> — Ludiflash®; а<sub>3</sub> — Prosolv ODT G2®; а<sub>4</sub> — Pearlitol Flash®; б<sub>1</sub> — 0,5 %; б<sub>2</sub> — 1 %; б<sub>3</sub> — 2 %. Изучали влияние факторов состава на следующие технологические свойства (критерии оптимизации) таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта: сыпучесть, г/с; насыпную плотность до уплотнения; коэффициент прессуемости; истираемость, %; прочность на раздавливание при давлении прессования 3 кН; распадаемость при давлении прессования 3 кН.

Полученные данные оценивали с помощью дисперсионного анализа, в ходе которого получали F-критерий Фишера для каждого члена в модели и сравнивали его с табличным значением, описанным при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  и соответствующих степенях свободы. Данное сравнение позволяло выявить факторы, оказывающие существенное влияние на технологические характеристики модельных составов ( $\alpha = 0,05$ ;  $F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$ ), и проанализировать относительную степень влияния каждого фактора на результаты (табл. 3).

При анализе такого показателя, как сыпучесть таблеточных смесей (табл. 3), экспериментальные значе-

Т а б л и ц а 1  
Состав модельных смесей и таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, полученных методом прямого прессования

Серия	ГК-2, мг	F-melt тип М®, мг	Ludiflash®, мг	Prosolov ODT G2®, мг	Pearlitol Flash®, мг	Магния стеарат, мг
1	5	94,5	–	–	–	0,5
2	5	94	–	–	–	1
3	5	93	–	–	–	2
4	5	–	94,5	–	–	0,5
5	5	–	94	–	–	1
6	5	–	93	–	–	2
7	5	–	–	94,5	–	0,5
8	5	–	–	94	–	1
9	5	–	–	93	–	2
10	5	–	–	–	94,5	0,5
11	5	–	–	–	94	1
12	5	–	–	–	93	2



**Рис. 1.** График влияния основных эффектов частных факторов на средние значения сыпучести (а) и насыпной плотности (б) таблеточной массы (таблетки ГК-2, диспергируемые в полости рта).

ния F-критерия были существенно выше  $F_{48,3,0,95}$  у фактора А и взаимодействия факторов А и Б, и соответственно они оказывали статистически значимое влияние на сыпучесть. Наиболее существенное влияние оказывал вид наполнителя, примерно в 14 раз большее по сравнению с влиянием взаимодействия факторов. Данный эффект можно объяснить большим количественным содержанием наполнителя, во много раз превышающим содержание остальных компонентов и определяющим влиянии формы и распределения частиц по размеру. Исходя из представленного графика влияния частных факторов (рис. 1, а), можно сделать заключение о наибольших значениях сыпучести при применении Pearlitol Flash® и магния стеарата в количестве 1 %. Наихудшие значения продемонстрированы при использовании Prosolv ODT G2® и увеличении количества смазывающих до 2 %, что возможно объяснить распределением частиц по форме и размерам.

Измерения насыпной плотности и расчёт F-критерия Фишера (табл. 3) показали, что на данный показа-

тель оказывают влияние все факторы состава, однако определяет этот показатель именно вид наполнителя ввиду функциональных особенностей ВВ. Количество смазывающих ВВ и взаимодействие факторов оказывают достоверное влияние на насыпную плотность, однако ввиду низкого содержания магния стеарата его влияние примерно в 14 раз ниже по сравнению с воздействием фактора А. Наименьшие значения насыпной плотности до уплотнения наблюдались (рис. 1, б) у модельных смесей с Pearlitol Flash®, при этом наибольшими значениями характеризовались составы с Prosolv ODT G2®, что напрямую связано со значениями сыпучести. Характеристики количественного содержания магния стеарата связаны со степенью опудривания частиц наполнителей и ФС.

На коэффициент прессуемости (табл. 3) не оказывал достоверного влияния ни один из представленных факторов, экспериментальный F-критерий меньше табличных значений. Показанные данные могут быть результатом ошибки эксперимента или влиянием неучтённых переменных. Исходя из данного анализа,

Таблица 2

**Результаты испытания таблеточной массы и таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта**

Серия	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/мл	Коэффициент прессуемости, %	Потеря в массе при высушивании, %	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, с	Истираемость, %
1	9,40 ± 0,72	0,586 ± 0,009	10,58 ± 0,53	2,51 ± 0,06	72,74 ± 5,95	68,2 ± 32,7	99,980 ± 0,001
2	9,72 ± 0,41	0,582 ± 0,018	11,68 ± 0,58	2,70 ± 0,18	60,98 ± 6,01	93,4 ± 2,7	99,970 ± 0,002
3	8,82 ± 0,61	0,556 ± 0,009	21,94 ± 1,10	2,19 ± 0,45	65,74 ± 4,85	116,4 ± 9,9	99,910 ± 0,005
4	7,18 ± 0,29	0,580 ± 0,012	14,48 ± 0,72	0,89 ± 0,14	36,51 ± 1,94	370,2 ± 18,2	99,570 ± 0,022
5	10,21 ± 0,45	0,602 ± 0,016	20,27 ± 1,01	0,90 ± 0,05	47,57 ± 2,52	1186,8 ± 63,1	99,710 ± 0,015
6	9,12 ± 1,09	0,546 ± 0,009	19,78 ± 0,99	1,15 ± 0,14	45,43 ± 4,36	269 ± 57,1	99,730 ± 0,013
7	7,06 ± 0,20	0,614 ± 0,011	20,20 ± 1,01	2,77 ± 0,25	87,98 ± 7,47	291 ± 29,7	99,860 ± 0,007
8	6,57 ± 0,34	0,633 ± 0,012	34,28 ± 1,71	2,25 ± 0,04	74,66 ± 10,01	340,8 ± 4,5	99,810 ± 0,009
9	6,41 ± 0,59	0,605 ± 0,013	25,29 ± 1,26	2,24 ± 0,31	60,51 ± 7,63	368,8 ± 26,9	99,810 ± 0,009
10	12,55 ± 0,68	0,286 ± 0,015	21,68 ± 1,08	2,05 ± 0,12	26,73 ± 3,96	18,8 ± 1,3	99,550 ± 0,023
11	11,52 ± 0,50	0,284 ± 0,006	19,01 ± 0,95	2,08 ± 0,10	24,54 ± 2,56	30,8 ± 2,9	99,510 ± 0,024
12	11,37 ± 0,39	0,284 ± 0,006	21,13 ± 1,06	1,99 ± 0,12	16,15 ± 3,85	90,8 ± 34,2	99,270 ± 0,037

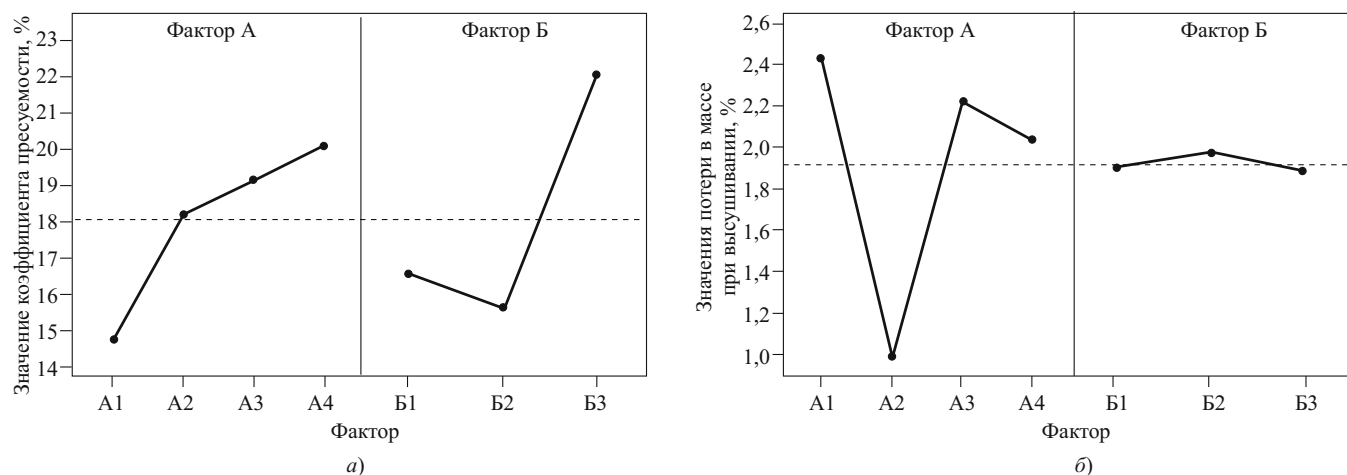


Рис. 2. График основных эффектов влияния факторов на средние значения коэффициента прессуемости (а) и потери в массе при высушивании (б).

нами принята нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязи между данными факторами состава и коэффициентом прессуемости модельных смесей таблеток ГК-2,

диспергируемых в полости рта. Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния факторов, после получения основных эффектов можно сделать вывод о

Таблица 3

Дисперсионный анализ результатов анализа таблеточной массы и таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта

Параметры	Источник дисперсии	Число степеней свобод	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F <sub>эксп.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Сыпучесть	Фактор А	3	199,574	66,5248	203,55	8,59
	Фактор Б	2	3,718	1,8592	5,69	19,5
	Фактор А · Фактор Б	6	27,243	4,5406	13,89	3,77
	Остаток	48	15,688	0,3268		
	Сумма	59	246,224			
Насыпная плотность	Фактор А	3	0,163858	0,054619	400,88	8,59
	Фактор Б	2	0,007966	0,003983	29,23	19,5
	Фактор А · Фактор Б	6	0,004744	0,000791	5,80	3,77
	Остаток	48	0,006540	0,000136		
	Сумма	59	0,183108			
Коэффициент прессуемости	Фактор А	3	241,3	80,42	3,23	8,59
	Фактор Б	2	490,6	245,31	9,84	19,5
	Фактор А · Фактор Б	6	494,5	82,42	3,31	3,77
	Остаток	48	1196,6	24,93		
	Сумма	59	2423,0			
Потеря в массе при высушивании	Фактор А	3	18,5083	6,16943	229,50	8,59
	Фактор Б	2	0,0760	0,03800	1,41	19,5
	Фактор А · Фактор Б	6	1,1074	0,18456	6,87	3,77
	Остаток	48	1,2903	0,02688		
	Сумма	59	20,9820			
Прочность таблеток	Фактор А	3	24017,9	8005,95	255,18	8,59
	Фактор Б	2	684,2	342,10	10,90	19,5
	Фактор А · Фактор Б	6	2047,7	341,28	10,88	3,77
	Остаток	48	1506,0	31,37		
	Сумма	59	28255,7			
Распадаемость	Фактор А	3	2999944	999981	1039,19	8,59
	Фактор Б	2	615329	307664	319,73	19,5
	Фактор А · Фактор Б	6	1953281	325547	338,31	3,77
	Остаток	48	46189	962		
	Сумма	59	5614743			
Истираемость	Фактор А	3	1,30344	0,434481	50388,87	8,64
	Фактор Б	2	0,03440	0,017201	1994,83	19,5
	Фактор А · Фактор Б	6	0,16241	0,027068	3139,16	3,84
	Остаток	24	0,00021	0,000009		
	Сумма	35	1,50046			

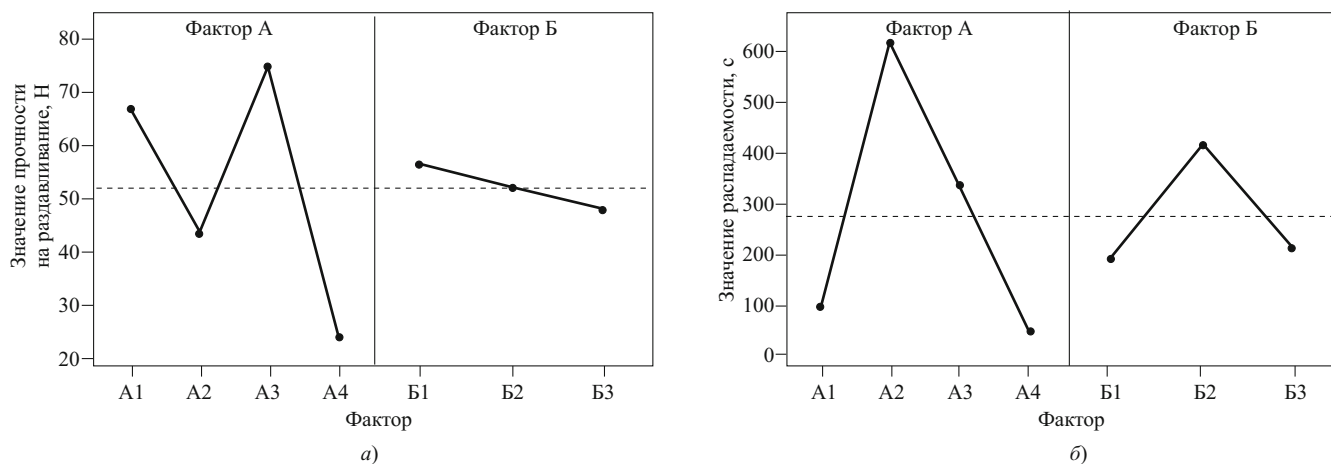


Рис. 3. График основных эффектов влияния факторов на средние значения прочности на раздавливание (а) и распадаемости (б).

наибольшем коэффициенте прессуемости для составов с Pearlitol Flash® и 2 % содержанием магния стеарата (рис. 2, а).

На значения потери в массе при высушивании (табл. 3) основное влияние оказали фактор А и взаимодействие 2 факторов, при отсутствии воздействия количественного содержания магния стеарата. Кроме того, анализ значений показал превышение критерия Фишера в десятки раз. Данные значения объясняются разницей в количественном содержании наполнителей и скользящих ВВ. Анализируя частные факторы дисперсионного анализа, наименьшие значения потери в массе при высушивании наблюдались для составов с наполнителем Ludiflash® и 2 % содержанием лубриканта (рис. 2, б). Наибольшие значения соответствуют составам с F-melt тип М® и 1 % содержанием магния стеарата, однако влияние скользящих, как сказано ранее, находится на уровне погрешности.

Интерпретация результатов дисперсионного анализа прочности на раздавливание таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта (табл. 3), показывает, что механическая прочность определяется, главным образом, видом наполнителей. В гораздо меньшей степени (примерно в 25 раз) по сравнению с фактором А оказывает влияние на данную характеристику взаимодействие между факторами. Фактор А оказывает наибольшее влияние на данный параметр, поскольку в состав наполнителей входят различные связующие и другие ВВ, определяющие тип деформаций, происходящих во

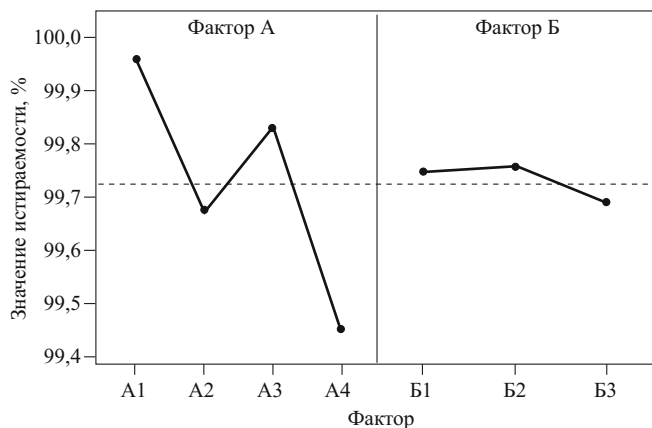
время прессования. Фактор В не оказывает статистически значимого влияния на прочность, хотя исходя из анализа средних значений частных факторов дисперсионного анализа (рис. 3, а) наблюдается линейная зависимость прочности от количества связующего. Однако в связи с низким содержанием смазывающих веществ их непосредственное влияние статистически незначительно, проявляется же оно при взаимодействии 2 факторов. Кроме того, анализируя средние значения прочности, можно сделать вывод о наихудших характеристиках составов с Pearlitol Flash® и наилучших — у Prosolv ODT G2®, что объясняется входящей в состав наполнителя микрокристаллической целлюлозой, отличающейся высокой долей пластической деформации, и различными связующими компонентами.

Рассмотрение математической модели и значений F-критерия Фишера для распадаемости (табл. 3) показало, что значения зависят от 2 представленных факторов и их взаимодействий. Вид наполнителя — в несколько раз более значимый фактор, однако количество смазывающего ВВ и его взаимодействие с наполнителем оказывают существенное влияние. Данный эффект объясняется гидрофобностью магния стеарата и ухудшением смачиваемости таблеток. Ко-процессные ВВ имеют в своём составе разные типы наполнителей, которые отличаются растворимостью и набухаемостью. При анализе частных факторов (рис. 3, б) дисперсионного анализа наилучшие результаты по распадаемости показали Pearlitol Flash® и F-melt тип М®, а

Таблица 4

Стандартные отклонения и коэффициенты детерминации модели

Технологические характеристики	S	R <sup>2</sup> , %	R <sup>2</sup> <sub>скоррект.</sub> , %
Сыпучесть, г/с	0,571689	93,63	92,17
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	0,0116726	96,43	95,61
Коэффициент прессуемости	4,99291	50,61	39,30
Потеря в массе при высушивании, %	0,163956	93,85	92,44
Прочность таблеток на раздавливание, Н	5,60125	94,67	93,45
Распадаемость, с	31,0204	99,18	98,99
Истираемость, %	0,0029364	99,99	99,98



**Рис. 4.** График основных эффектов влияния факторов на средние значения истираемости таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта.

наихудший результат — Prosolv ODT G2®. Данные наилучшие показатели объясняются высокой степенью растворимости полиолов ксилита и маннита, входящих в их состав. А основным наполнителем Prosolv ODT G2® является нерастворимая набухающая микрокристаллическая целлюлоза, которая должна разрывать таблетку совместно с дезинтегрантом. Для фактора Б наихудшие результаты получены для 1 % содержания магния стеарата, а наилучшие — для 0,5 %, ввиду гидрофобности магния стеарата и уменьшению смачиваемости. Промежуточные результаты для 2 % содержания магния стеарата объясняются проявлением эффекта взаимодействия 2 факторов.

Измерения истираемости таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, и расчёт F-критерия (табл. 3) показали, что на истираемость основное влияние оказывает вид наполнителя, в 25 раз большее по сравнению с влиянием количественного содержания смазывающего ВВ, также оказывающим значительное воздействие на данный показатель. Немного более значительное влияние (по сравнению с фактором Б) оказывает взаимодействие данных факторов. Данные закономерности объясняются корреляцией показателя истираемости с прочностью на раздавливание и соответствующими взаимодействиями компонентов. При сравнении основных эффектов частных факторов (рис. 4) выявлена схожесть показателей со значениями механической прочности таблеток. Например, Pearlitol Flash® показал наименьшую устойчивость, однако наилучший результат наблюдался не у Prosolv ODT G2®, а у F-melt тип М®, что объясняется входящим в его состав магния алюмосиликатом, находящимся вероятно в наиболее оптимальных соотношениях в наполнителе F-melt тип М®, по сравнению с кремния диоксидом в Prosolv ODT G2®. Наиболее оптимальное количество магния стеарата для уменьшения истираемости 1 %, увеличение истираемости при увеличении количества магния стеарата до 2 % вероятно объясняется взаимодействием 2 факторов и уменьшением опудривающей способности.

В табл. 4 продемонстрированы значения коэффициентов детерминации, скорректированных коэффициентов детерминации, характеризующие степень объяснения общей изменчивости показателей данными факторами. Значения  $S$ ,  $R^2$  и  $R^2_{\text{скоррект.}}$  отражают соответствие зависимости случайной величины от переменных для показанных моделей дисперсионного анализа.  $S$  измеряется в единицах переменной отклика и представляет собой стандартное отклонение для всей совокупности используемых данных.  $R$  ( $R^2$ ) — коэффициент детерминации описывает степень зависимой переменной, объясняемой рассматриваемыми факторами процесса. Для сравнения моделей с различным числом переменных вводят значение скорректированного коэффициента детерминации ( $R^2_{\text{скоррект.}}$ ).

Сравнительные результаты коэффициентов детерминации для всех изученных технологических характеристик таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, показали высокие значения  $R^2$  — от 93,63 до 99,99 % и  $R^2_{\text{скоррект.}}$  — от 92,17 до 99,98 % для всех технологических характеристик, кроме коэффициента прессуемости. Для коэффициента прессуемости характерно значение коэффициента детерминации — 50,61 % и скорректированное значение — 39,30 %, что говорит о недостаточной эффективности данной модели и низкой степени объяснения явлений. Исходя из данных показателей и результатов дисперсионного анализа, сделано заключение об исключении данного показателя из дальнейших исследований и использовании его для подсчёта обобщённой желательности Харрингтона. Наиболее низкие значения  $R^2$  среди других показателей наблюдались при анализе сыпучести таблеточной массы, поскольку на данный показатель оказывают влияние случайные факторы в большей степени.

Таким образом, применённый в данном исследовании метод дисперсионного анализа показал свою эффективность при анализе влияния вида наполнителей и количественного содержания смазывающего вещества на таблетки ГК-2, диспергируемые в полости рта. На основании дисперсионного анализа выявлены факторы, влияющие на сыпучесть, насыпную плотность и потерю в массе при высушивании таблеточной массы, а также на прочность, истираемость, распадаемость таблеток ГК-2, полученных методом прямого прессования. Кроме того, ни один из представленных в исследовании факторов не оказывал влияние на коэффициент Carr's, в частности, для данного параметра выявлены низкие значения коэффициента детерминации, что говорит о низкой применимости данной модели для него. В дальнейшем для коэффициента прессуемости следует подобрать более оптимальную математическую модель или сделать вывод о некорректности полученных данных и влиянии неучтенных случайных факторов.

Исходя из данных дисперсионного анализа, наибольшее влияние на все фармацевтико-технологические свойства оказывал тип ко-процессного наполнителя ввиду его преимущественного содержания в таб-

летке, многокомпонентного состава и функционального назначения. Несмотря на относительно низкое влияние фактора Б, взаимодействие факторов оказывало существенное воздействие практически на все рассматриваемые параметры, что говорит об отличной степени влияния магния стеарата на различные виды наполнителя. Для данного исследования особенно важное значение уделялось влиянию частных факторов дисперсионного анализа, значения которых для фактора А резко отличались в зависимости от наполнителя. Например, Prosolv ODT G2® показал наилучшие результаты по такому показателю, как прочность таблеток на раздавливание, отличные показатели истираемости, при наихудших показателях степени сыпучести, насыпной плотности, распадаемости. Ввиду разнонаправленного влияния частных факторов типа ко-процессных наполнителей и существенного воздействия взаимодействий факторов необходимо сравнительное исследование всех факторов на основе экспертных оценок с расстановкой приоритетных параметров. Однако, исходя из проведенного исследования, следует выделить наполнитель F-melt тип M®, показавший результаты наилучшие или выше среднего

практически для всех параметров, в частности, для распадаемости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. П. Ю. Поварнина, О. Н. Воронцова, Т. А. Гудашева и др., *Acta Naturae (русскоязычная версия)*, **5**(3), 48 – 52 (2013).
2. П. Ю. Поварнина, Т. А. Гудашева, О. Н. Воронцова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(9), 15 – 20 (2012).
3. С. Б. Середенин, Д. Н. Силачев, Т. А. Гудашева и др., *Бюл. экпер. биол. и мед.*, **151**(5), 518 – 519 (2011).
4. Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев и др., *Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация*, № 1, 117 – 126 (2019).
5. Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев и др., *Вопр. обеспечения качества лекарств. средств*, № 3, 18 – 25 (2019).
6. Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев и др., *Биофарм. журн.*, **11**(2), 22 – 29 (2019).
7. E. Blynskaia, S. Tishkov, K. Alekseev, et al., *Int. J. Pharm. Res.*, Suppl. Iss. (1), 925 – 940 (2020).
8. A. Ganeshpurkar, V. Pandey, S. Asati, et al., *Experimental Design and Analysis of Variance, Dosage Form Design Parameters*, Academic Press (2018), pp. 281 – 301.
9. G. A. Lewis, D. Mathieu, R. Phan-Tan-Luu, *Pharmaceutical Experimental Design*, CRC press, Boca Raton (1998).

Поступила 16.07.21

## THE USE OF TWO-FACTOR DISPERSION ANALYSIS FOR STUDYING THE PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLETS GK-2 – HEXAMETHYLENEAMIDE BIS-(N-MONOSUCCINYL-L-GLUTAMYL-L-LYSINE), DISPERSED IN THE ORAL CAVITY

S. V. Tishkov<sup>1\*</sup>, E. V. Blynskaia<sup>1</sup>, K. V. Alekseev<sup>1</sup>, and V. V. Bueva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, 125315 Russia

\* e-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

In the framework of development of the composition and technology of GK-2 tablets (hexamethyleneamide bis-(N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine)), this work studied the influence of the type and ratio of co-process fillers and sliding auxiliary substance on the properties of the final dosage form. The pharmaceutical and technological properties of drug material, including the degree of flowability, bulk density under compaction, mass loss on drying, coefficient of compressibility (Carr's index), tablet crushing strength, disintegration of tablets, and wear resistance were evaluated to assess the nature and degree of influence of all composition factors. Assessment of the degree of influence of all factors was carried out using analysis of variance, and the particular factors and their average values for all indicators were considered. In addition, analysis of the determination coefficients for each parameter was carried out, and parameters with low values of the determination coefficient were excluded from further studies.

**Keywords:** GK-2; tablets dispersible in the oral cavity; ANOVA; influence of factors; coefficient of determination.