

УДК 615.3 +519.2



## ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОФАКТОРНОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА И ОБОБЩЁННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ N-БЕНЗИЛ-N-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРРОЛО [1,2-А] ПИРАЗИН-3-КАРБОКСАМИД

С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, Д.И. Гаврилов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»  
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8

E-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

Получена 25.09.2021

После рецензирования 29.12.2021

Принята к печати 11.02.2022

Создание лекарственных средств (ЛС) с анксиолитической активностью, которые не обладают основными побочными эффектами, характерными для лекарственных препаратов (ЛП) данной группы, является важной и социально значимой задачей. Для её выполнения в рамках разработки оригинального ЛС с анксиолитической активностью проводится разработка состава и технологии таблеток ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-а] пирозин-3-карбоксамид).

**Цель.** Изучение с помощью четырёхфакторного дисперсионного анализа влияния факторов состава на технологические свойства таблеток ГМЛ-1 и подборе типа, количества, стадии добавления дезинтегранта и смазывающего вспомогательного вещества (ВВ).

**Материалы и методы.** Используемые материалы: субстанция: ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а] пирозин-3-карбоксамид). Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ), поливинилпирролидон (КВП), кросповидон, натрия кроскармеллоза (НКК), натрия крахмала гликолят (НКГ), магния стеарат (МС), натрия стеарил фумарат (НСФ). Применялось получение таблеточных смесей с помощью влажной грануляции и таблетирования с изучением их основных фармацевтико-технологических свойств.

**Результаты.** Разработаны модельные составы и изучены их фармацевтико-технологические свойства. Данные результаты проанализированы, определена степень влияния факторов и их взаимодействия. Взаимодействия факторов в большинстве рассматриваемых случаев не вызывали существенное изменение критериев оптимизации. Время распадаемости при увеличении количества дезинтегранта сокращалось неравномерно. Так, увеличение количества данных ВВ с 4 до 6 мг оказывало более сильное влияние, чем с 2 до 4 мг. На степень высвобождения фактор В воздействовал нелинейно. Фактор А влиял на все рассматриваемые критерии оптимизации, особенно на высвобождение ФС. Наилучшее высвобождение и распадаемость наблюдались при использовании кросповидона, что имело особенное значение при обработке результатов испытаний методом обобщённой желательности.

**Заключение.** Ввиду противоречивых результатов дисперсионного анализа, для частных факторов, получившиеся значения дополнительно проанализированы с помощью обобщённой функции желательности. Использование данного метода позволило привести противоречивые результаты дисперсионного анализа к одному наиболее оптимальному составу.

**Ключевые слова:** ГМЛ-1; таблетка; дисперсионный анализ; четырёхфакторный; влияние факторов; взаимодействие факторов; функция желательности

**Список сокращений:** ЛС – лекарственное средство; ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; ФС – фармацевтическая субстанция; ВВ – вспомогательные вещества; КВП – поливинилпирролидон; МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза; НКК – натрия кроскармеллоза; НКГ – натрия крахмала гликолят; МС – магния стеарат, НСФ – натрия стеарил фумарат; ОФС – общая фармакопейная статья.

**Для цитирования:** С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, Д.И. Гаврилов. Применение многофакторного дисперсионного анализа и обобщённой желательности для оптимизации состава и технологии таблеток, содержащих N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-а] пирозин-3-карбоксамид. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):69-81. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-69-81

© С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, Д.И. Гаврилов, 2022

**For citation:** S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, D.I. Gavrilov. Application of multivariate anova and generalized desirability to optimize the composition and technology of tablets containing N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo [1,2-a] pyrazine-3-carboxamide. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):69-81. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-69-81

# APPLICATION OF MULTIVARIATE ANOVA AND GENERALIZED DESIRABILITY TO OPTIMIZE THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS CONTAINING N-BENZYL-N-METHYL-1-PHENYLPYRROLO [1,2-A] PYRAZINE-3-CARBOXAMIDE

S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, D.I. Gavrilov

Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov  
8, Baltiyskaya St., Moscow, Russia, 125315

E-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

Received 25 Sep 2021

After peer review 29 Dec 2022

Accepted 11 Feb 2022

The creation of drugs with an anxiolytic activity, which do not have the main side effects characteristic of drugs of this group, is an important and socially significant task. For its implementation, within the framework of the development of an original drug with an anxiolytic activity, the composition and manufacturing of GML-1 tablets (N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo [1,2-a] pyrazine-3-carboxamide) are being developed.

**The aim** of this article is to study, using a four-factor analysis of variance, the influence of composition factors on the manufacturing properties of GML-1 tablets and the selection of the type, the amount, stage of the disintegrant addition and the type of lubricating excipients used in the technology of wet granulation of GML-1 tablets.

**Materials and methods.** The materials used are: the substance – GML-1 (N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo [1,2-a] pyrazine-3-carboxamide). Excipients: microcrystalline cellulose 101 (MCC 101); polyvinylpyrrolidone (PVP); crospovidone, croscarmellose sodium (CCS), sodium starch glycolate (SSG); magnesium stearate (MS), sodium stearyl fumarate (SSF). To obtain tablet mixtures, wet granulation and tableting with the study of their main pharmaceutical and technological properties was used.

**Results.** Model compositions were developed and their pharmaceutical and technological properties were studied. These results have been analyzed, the degree of these factors' influence and their interactions have been determined. In most of the cases considered, the interactions of the factors did not cause a significant change in the optimization criteria. With an increase in the amount of a disintegrant, the disintegration time decreased unevenly, so an increase in the amount of these excipients from 4 to 6 mg had a stronger effect than from 2 to 4 mg. Factor B affected the release degree non-linearly. Factor A influenced all the optimization criteria considered, especially a PS release. The best release and disintegration were observed with crospovidone, which was of a particular importance when processing the test results using a generalized desirability method.

**Conclusion.** In view of the conflicting variance analysis results, for particular factors, the resulting values were additionally analyzed using the generalized desirability function. The use of this method made it possible to reduce the conflicting variance analysis results to the most optimal composition.

**Keywords:** GML-1; tablet; analysis of variance; four-factor; influence of factors; interaction of factors; desirability function

**Abbreviations:** MP – medicinal product; DP – drug product; DF – dosage form; PS – pharmaceutical substance; API – active pharmaceutical ingredient; PVP – polyvinylpyrrolidone; MCC – microcrystalline cellulose; SCC – sodium croscarmellose; SSG – sodium starch glycolate; MS – magnesium stearate; SSF – sodium stearyl fumarate; GPM – General Pharmacopoeia Monograph.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поиск новых лекарственных средств (ЛС) для терапии невротических расстройств и других нейропсихических заболеваний становится всё более актуальной задачей. Например, общемировая распространенность тревожных расстройств, по разным данным, составляет от 6,0 до 13,6% [1]. Кроме того, применение многих транквилизаторов, в частности бензодиазепинового ряда, ограничено из-за проявления большого количества побочных эффектов и законодательных ограничений. Соответственно, одним из наиболее перспективных направ-

лений психофармакологии является создание ЛС на основе строения лигандов митохондриального транслокаторного белка, действующих на альтернативные фармакологические мишени, не обладающих серьезными побочными эффектами и токсичностью.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» разработана и синтезирована оригинальная фармацевтическая субстанция (ФС), являющаяся производным пирролопиразина – N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1) [2, 3], которая обладает анксиолитической активностью (рис. 1) [4]. Данная субстанция, помимо

анксиолитической активности, обладает выраженными антидепрессивным, ноотропным и нейропротекторными эффектами [4–6]. При этом отсутствуют характерные для данной группы ЛП седативное, миорелаксантное и амнестическое действия [7]. Кроме того, в результате токсикологических исследований показано, что ГМЛ-1 обладает низкой острой токсичностью при внутрибрюшинном введении мышам  $LD_{50} > 1000$  мг/кг [8]. Полученные данные демонстрируют высокий потенциал данной ФС для создания ЛП.

Для ГМЛ-1 предполагается разработать таблетированную лекарственную форму (ЛФ), исходя из проведённых доклинических исследований и особенностей предполагаемого фармакологического применения [9, 10].

**ЦЕЛЬ.** Изучение с помощью дисперсионного анализа влияния вида и количества дезинтегранта на технологические свойства таблеток ГМЛ-1, а также вида скользящего ВВ и стадии включения дезинтегранта в таблеточную массу на технологические свойства таблеток ГМЛ-1.

В представленном исследовании с помощью дисперсионного анализа и функции желательности необходимо осуществить подбор состава и технологии таблетированной ЛФ ГМЛ-1, полученной влажным гранулированием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Используемые материалы

Субстанция – ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид) (рис. 1).

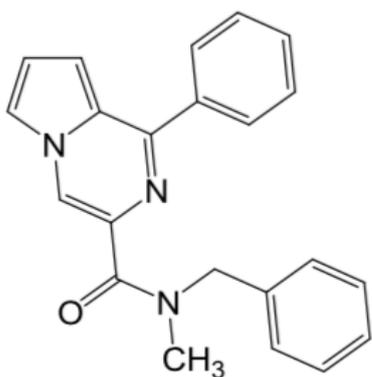


Рисунок 1 – Структурная формула ГМЛ-1

Вспомогательные вещества. Наполнители: микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ 101) (Microcel MCC 101, Blanver, Бразилия). Связующее вещество: поливинилпирролидон (ПВП, Kollidon 25, BASF, Германия). В качестве дезинтегрантов использовали кросповидон (Polyplasdone XL, BASF, Германия), кроскармеллозу натрия (НКК) (Solutab, Blanver, Бразилия), натрия крахмала гликолят (НКГ) (Solutab, Blanver, Бразилия);

в качестве скользящих использовали магния стеарат (МС) (Niticka Pharm. Specialities PVT.LTD., Китай), натрия стеарил фумарат (НСФ) (Pruv, JRS Pharma, Германия).

### Используемое оборудование и методики

Таблетки получали с помощью ручного гидравлического пресса ПРГ-50. Прочность таблеток на раздавливание (ОФС. 1.4.1.0015.15)<sup>1</sup> проверяли с помощью анализатора прочности TBF 1000 (CopleyScientific®, Великобритания).

Методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0011.15.)<sup>2</sup> – тестер распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия). Методика испытания «растворение» для таблеток ГМЛ-1 разработана аналитической группой ОТО ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» [11, 12] согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твёрдых лекарственных форм» Испытание «растворение» для твёрдых лекарственных форм<sup>3</sup>. Прибор – «Лопастная мешалка» (Erweka, Германия); среда растворения – 900 мл 3% раствора натрия лаурилсульфата в воде; температура среды растворения –  $37 \pm 1$  °С; скорость вращения мешалки – 50 об/мин. Отбор проб осуществлялся каждые 10 мин. После отбора каждой пробы проводили восполнение среды. Измеряли оптическую плотность приготовленных растворов на спектрофотометре при длине волны  $256 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 3% водный раствор натрия лаурилсульфата [13].

### Статистический анализ

Дисперсионный анализ (ANOVA) применяют для определения степени влияния факторов и их взаимодействий на технологические и физико-химические свойства таблеток [14–16]. В представленной работе использовали перекрёстный сбалансированный полный дисперсионный анализ (параметрическая модель) для определения влияния: А – типа дезинтегрирующих ВВ; В – количества дезинтегрирующих ВВ в таблетке; С – типа смазывающих ВВ; D – процесса внесения дезинтегранта в таблеточную массу и воздействия совокупности данных факторов (параметров) на прочность таблеток на раздавливание, распадаемость таблеток (с), высвобождение ФС (%).

Значения S, R и скорректированный R отражают соответствие в математической модели зависимости случайной величины от переменных для показанной модели дисперсионного анализа (табл. 7). Значение S измеряется в единицах переменной отклика и представляет собой стандартное отклонение для используемых данных. R ( $R^2$ ) – коэффициент детерминации описывающий степень зависимости переменной, объясняемой рассматриваемыми факторами про-

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. I–IV. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/pharmacopea.php>

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Там же.

цесса. Для сравнения моделей с различным числом переменных вводят значение скорректированного коэффициента детерминации (скорр.  $R^2$ ), который не может быть искусственно завышен и учитывает количество членов в модели [17].

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 пять раз в разные дни. Результаты средних ответов для экспериментов приведены в таблице 3. Значения показывали воспроизводимость процесса. Статистическая оценка результатов была выполнена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), в котором проводили сравнение дисперсий с помощью критерия Фишера с использованием коммерчески доступного пакета статистического программного обеспечения (Minitab 18, Пенсильвания, США). Критерий Фишера использовался для сравнения дисперсий вариационных рядов и по его относительной величине табличного значения определяли степень слияния факторов. Кроме того, для математического анализа результатов использовалась функция обобщенной желательности, позволяющая определить наиболее оптимальный модельный состав. Во время оптимизации состава необходимо объединить частные отклики технологических, физико-химических свойств, чтобы получить таблетку с желаемыми характеристиками. Применение функции желательности позволяет осуществить данный процесс в одном измерении и дает возможность определить наиболее подходящий состав по всем критериям желательности.

Комбинация откликов в функции обобщенной желательности требует вычисления индивидуальных функций желательности [18, 19], которые могут иметь односторонние и двухсторонние ограничения. В рамках данного исследования будут рассматриваться только односторонние ограничения, поскольку используемые параметры оптимизации имеют только верхние и, соответственно, нижние допустимые значения. Для преобразования выбранных частных параметров оптимизации в некоторую субъективную оценку или частную желательность необходимо использовать следующие уравнения при одностороннем ограничении:

$$d = \exp[-\exp(-y)], \quad (1)$$

Перевод значений размерных (натуральных) показателей фармацевтико-технологических характеристик ( $x$ ) в безразмерные ( $y$ ) показатели, при принятом нами условии линейной зависимости между ними, осуществляется следующим образом:  $y = a_0 + a_1 x_1$ . Данное выражение возможно рассчитать с помощью следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} a_0 + k_1 a_1 = 1,51 \\ a_0 + k_2 a_1 = 0,01 \end{cases}, \quad (2)$$

где:  $k_1$  – наилучшее значение параметра;  $k_2$  – наихудшее значение параметра.

Значение же обобщенной желательности Харрингтона рассчитывается путём преобразования частных показателей желательности ( $D$ ) в единую комплексную оценку по формуле:

$$D = \sqrt[n]{\prod_{u=1}^n d_u}, \quad (3)$$

где:  $n$  – число используемых показателей параметров сравнения в данной системе.

При пересчёте по данной формуле не учитываются коэффициенты весомости частных показателей, которые объединяются в обобщенную функцию желательности Харрингтона ( $D$ ) путём определения средних геометрических частных желательностей ( $d_u$ ) [20–23].

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На предыдущих этапах исследования изучены свойства ФС ГМЛ-1, осуществлен выбор технологии таблеток ГМЛ-1 – влажное гранулирование. Данный выбор обусловлен необходимостью обеспечения однородности дозирования для 1 мг ФС, обладающей неудовлетворительными физико-химическими и технологическими свойствами. Кроме того, подобран наполнитель, связующее и оптимальные количества данных ВВ, проведены предварительные этапы оптимизации технологического процесса [13]. Однако в связи неудовлетворительными технологическими свойствами таблеток ГМЛ-1, особенно по таким показателям, как распадаемость и высвобождение ФС из таблеток, принято решение о дополнительном введении дезинтегрантов.

Для осуществления данного плана исследований на следующем этапе подбирали тип и количество дезинтегранта, а также стадию введения дезинтегрирующих ВВ и вид скользящего ВВ.

Для обеспечения необходимых технологических свойств использовали четырёхфакторный дробный эксперимент и в качестве факторов, влияющих на качество таблеток выделили:

$A_1$  – тип дезинтегранта:  $A_1$  – кросповидон,  $A_2$  – натрия кроскармеллоза,  $A_3$  – натрия крахмала гликолят;  
 $B$  – количество дезинтегранта в таблетке:  $B_1$  – 2 мг,  $B_2$  – 4 мг,  $B_3$  – 6 мг;

$C$  – вид смазывающего ВВ:  $C_1$  – 8%,  $C_2$  – 10%;

$D$  – процесс добавления дезинтегранта:  $D_1$  – в таблеточную смесь перед увлажнением,  $D_2$  – половина количества дезинтегранта в таблеточную смесь и оставшаяся часть на стадии опудривания.

Факторы исследованы на трёх или двух уровнях изменения. Интервал варьирования выбранных переменных факторов приведен в таблице 1.

В качестве критериев оптимизации были выбраны:  $Y_1$  – прочность таблеток на раздавливание (Н);  $Y_2$  – распадаемость таблеток (с);  $Y_3$  – высвобождение ФС (%).

Таблица 1 – Характеристика переменных факторов, влияющих на технологические характеристики таблеток ГМЛ-1

Уровни факторов	Факторы			
	А	В	С	Д
	Вид дезинтегранта	Количество дезинтегранта в таблетке, мг	Вид смазывающего ВВ	Процесс добавления дезинтегранта
1	Кросповидон	2	Магния стеарат	В таблеточную смесь перед увлажнением
2	Натрия кросскармеллоза	4	Натрия стеаратофумарат	50% перед увлажнением и 50% во время опудривания
3	Натрия крахмала гликолят	6	–	–

Таблица 2 – Модельные составы таблеток ГМЛ-1

№ п/п	ГМЛ-1	МКЦ 101	ПВП	Дезинтегранты			Смазывающие ВВ	
				Кросповидон	НКК	НКГ	МС	НСФ
1	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	1,0	–
2	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	–	1,0
3*	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	1,0	–
4*	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	–	1,0
5	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	1,0	–
6	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	–	1,0
7*	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	1,0	–
8*	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	–	1,0
9	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	1,0	–
10	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	–	1,0
11*	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	1,0	–
12*	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	–	1,0
13	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	1,0	–
14	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	–	1,0
15*	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	1,0	–
16*	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	–	1,0
17	1,0	89,0	6,0	–	4,0	–	1,0	–
18	1,0	88,0	6,0	–	4,0	–	–	1,0
19*	1,0	88,0	6,0	–	4,0	–	1,0	–
20*	1,0	88,0	6,0	–	4,0	–	–	1,0
21	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	1,0	–
22	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	–	1,0
23*	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	1,0	–
24*	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	–	1,0
25	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	1,0	–
26	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	–	1,0
27*	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	1,0	–
28*	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	–	1,0
29	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	1,0	–
30	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	–	1,0
31*	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	1,0	–
32*	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	–	1,0
33	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	1,0	–
34	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	–	1,0
35*	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	1,0	–
36*	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	–	1,0

Примечание: \* – добавление дезинтегранта в таблеточную смесь и при опудривании гранулята.

Таблица 3 – Результаты исследования технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток (средние значения)

№ состава	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$
	Прочность, Н	Распадаемость, с	Высвобождение ФС, %
1	108,1±0,03	268±0,3	78,8±1,0
2	97,4±0,02	244±0,2	79,3±0,5
3	95,8±0,02	231±0,2	77,6±0,6
4	91,4±0,03	227±0,1	78,9±0,4
5	109,3±0,05	212±0,4	89,1±0,5
6	89,9±0,04	190±0,2	87,8±0,3
7	88,7±0,04	196±0,1	81,7±0,3
8	80,1±0,02	189±0,1	83,6±0,8
9	95,4±0,03	170±0,1	83,1±1,0
10	96,1 ±0,06	165±0,2	85,3±0,5
11	75,9±0,02	157±0,5	80,2±0,4
12	78,7±0,03	159±0,2	85,1±0,2
13	117,3±0,03	249±0,5	84,6±0,3
14	114,6±0,01	243±0,4	83,1±0,2
15	106,2±0,02	239±0,6	80,4±0,1
16	107,9±0,02	238±0,5	79,6±0,4
17	105,9±0,03	351±0,6	71,5±0,2
18	104,4±0,03	349±0,3	71,3±0,3
19	93,1±0,04	230±0,5	72,7±0,4
20	90,0±0,03	224±0,4	72,8±0,5
21	99,8±0,03	210±0,2	77,2±0,2
22	102,5±0,04	213±0,2	79,4±0,3
23	88,9±0,02	201±0,1	77,6±0,6
24	85,5±0,03	200±0,2	78,1±0,5
25	127,7±0,04	378±0,5	81,4±0,3
26	115,6±0,03	367±0,2	80,9±0,2
27	100,5±0,05	360±0,6	76,4±0,3
28	99,7±0,02	355±0,5	73,2±0,6
29	101,9±0,03	351±0,4	71,5±0,3
30	101,1±0,04	349±0,4	71,3±0,3
31	99,4±0,06	233±0,2	70,7±0,5
32	98,9±0,08	232±0,6	70,9±0,6
33	115,2±0,05	212±0,6	69,7±0,4
34	108,1±0,02	224±0,5	69,5±0,4
35	89,4±0,03	215±1,0	68,3±0,3
36	85,5±0,04	214±0,9	67,8±0,4

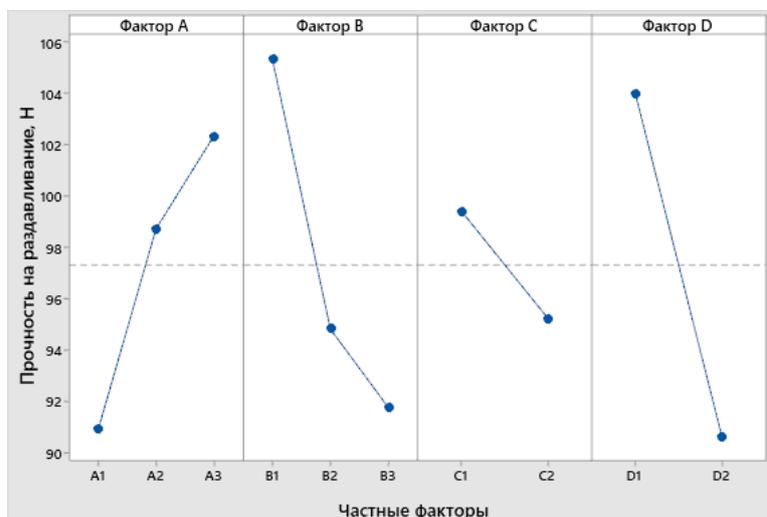


Рисунок 2 – График влияния основных эффектов факторов на средние значения прочности на раздавливание таблеток ГМЛ-1

Таблица 4 – Дисперсионный анализ показателя прочность на раздавливание таблеток ГМЛ-1

Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F <sub>эксп</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	2	2465,7	1232,86	81,02	3,14
Фактор В	2	3686,2	1843,11	121,12	3,14
Фактор С	1	474,0	474,05	31,15	3,99
Фактор D	1	4847,4	4847,39	318,55	3,99
Фактор А * Фактор В	4	128,3	32,07	2,11	2,52
Фактор А * Фактор С	2	53,2	26,60	1,75	3,14
Фактор А * Фактор D	2	109,6	54,81	3,60	3,14
Фактор В * Фактор С	2	106,3	53,13	3,49	3,14
Фактор В * Фактор D	2	377,7	188,85	12,41	3,14
Фактор С * Фактор D	1	10,9	10,89	0,72	3,99
Фактор А * Фактор В * Фактор С	4	236,1	59,03	3,88	2,52
Фактор А * Фактор С * Фактор D	2	79,7	39,86	2,62	3,14
Фактор А * Фактор В * Фактор D	4	768,3	192,09	12,62	3,14
Фактор В * Фактор С * Фактор D	2	85,0	42,49	2,79	–
Остаток	76	1156,5	15,22	–	–
Сумма	107	14585,0	–	–	–

Таблица 5 – Дисперсионный анализ показателя распадаемость таблеток ГМЛ-1

Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F <sub>эксп</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	2	140526	70262,9	183,07	3,14
Фактор В	2	159138	79568,8	207,32	3,14
Фактор С	1	1836	1836,2	4,78	3,99
Фактор D	1	36834	36834,4	95,97	3,99
Фактор А * Фактор В	4	61568	15392,0	40,10	2,52
Фактор А * Фактор С	2	604	302,2	0,79	3,14
Фактор А * Фактор D	2	6426	3212,9	8,37	3,14
Фактор В * Фактор С	2	175	87,5	0,23	3,14
Фактор В * Фактор D	2	22852	11425,9	29,77	3,14
Фактор С * Фактор D	1	11	10,6	0,03	3,99
Фактор А * Фактор В * Фактор С	4	726	181,6	0,47	2,52
Фактор А * Фактор С * Фактор D	2	970	485,0	1,26	3,14
Фактор А * Фактор В * Фактор D	–	–	–	–	–
Фактор В * Фактор С * Фактор D	2	814	407,2	1,06	3,14
Остаток	80	30704	383,8	–	–
Сумма	107	463184	–	–	–

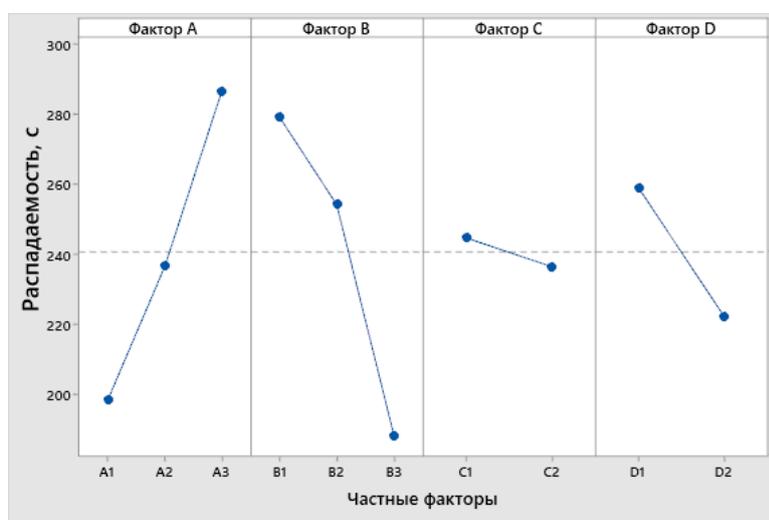


Рисунок 3 – График влияния факторов на средние значения распадаемости таблеток ГМЛ-1

Таблица 6 – Дисперсионный анализ результатов теста растворения таблеток ГМЛ-1

Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F <sub>эсп</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	2	1896,08	948,041	131,44	3,14
Фактор В	2	263,74	131,872	18,28	3,14
Фактор С	1	0,91	0,914	0,13	3,99
Фактор D	1	76,71	76,713	10,64	3,99
Фактор А * Фактор В	4	1145,10	286,275	39,69	2,52
Фактор А * Фактор С	2	14,10	7,051	0,98	3,14
Фактор А * Фактор D	2	25,68	12,839	1,78	3,14
Фактор В * Фактор С	2	21,77	10,886	1,51	3,14
Фактор В * Фактор D	2	18,95	9,475	1,31	3,14
Фактор С * Фактор D	1	1,02	1,015	0,14	3,99
Фактор А * Фактор В * Фактор С	4	20,35	5,087	0,71	2,52
Фактор А * Фактор С * Фактор D	–	–	–	–	–
Фактор А * Фактор В * Фактор D	2	20,59	10,294	1,43	3,14
Фактор В * Фактор С * Фактор D	2	1,44	0,720	0,10	3,14
Остаток	80	577,04	7,213	–	–
Сумма	107	4083,48	–	–	–

Таблица 7 – Стандартные отклонения и коэффициенты детерминации переменных показателей модели таблеток ГМЛ-1

Технологические характеристики	S	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> (скор.)
Прочность таблеток на раздавливание, Н	3,90089	92,07%	88,84%
Распадаемость, с	13,3661	97,07%	95,87%
Высвобождение ФС, (%)	2,49791	88,39%	83,65%

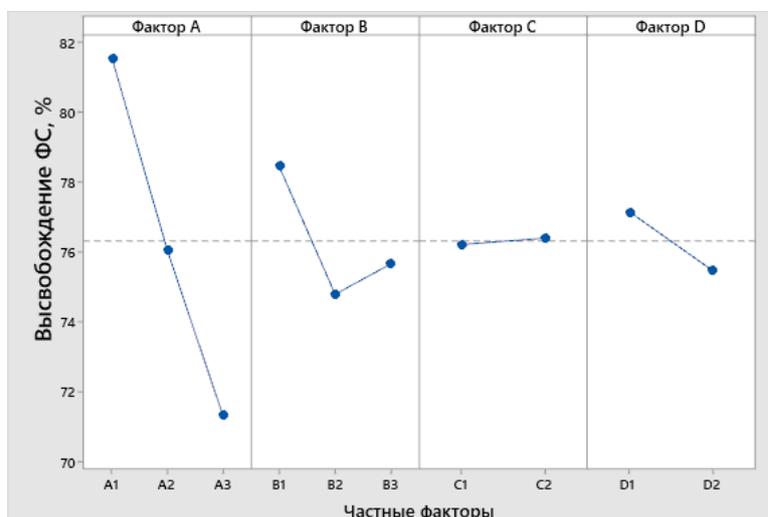


Рисунок 4 – График основных эффектов влияния частных факторов на средние значения кинетики растворения таблеток ГМЛ-1

Составы модельных смесей и результаты оценки показателей таблеток представлены в таблицах 2 и 3.

Результаты испытаний анализировали методом дисперсионного анализа, получая  $F$ -критерий Фишера для каждого члена в модели. Экспериментальные значения  $F$ -критерия Фишера сравнивали с табличным значением, который описан для уровня значимости  $\alpha = 0,05$  степеней свободы для каждого

фактора. Показанное сравнение позволяет выявить степень влияния каждого фактора на критерии оптимизации модельных таблеток ГМЛ-1 ( $\alpha = 0,05$ ;  $F_{\text{эсп}} > F_{\text{табл}}$ ), а также взаимодействия факторов (табл. 4–8) [24]. Полученные данные дополнительно сравнивали со средними значениями частных факторов для объяснения полученных закономерностей.

При обработке результатов дисперсионного анализа значений прочности на раздавливание таблеток

Таблица 8 – Значения параметров частной и обобщённой желательности

№ п/п	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$d_1$	$d_2$	$d_3$	D
1	108,1±0,03	268±0,3	78,8±1,0	0,677	0,625	0,634	0,645
2	97,4±0,02	244±0,2	79,3±0,5	0,588	0,671	0,644	0,633
3	95,8±0,02	231±0,2	77,6±0,6	0,573	0,694	0,609	0,623
4	91,4±0,03	227±0,1	78,9±0,4	0,532	0,701	0,636	0,619
5	<b>109,3±0,05</b>	<b>212±0,4</b>	<b>89,1±0,5</b>	<b>0,686</b>	<b>0,726</b>	<b>0,802</b>	<b>0,736</b>
6	89,9±0,04	190±0,2	87,8±0,3	0,517	0,759	0,785	0,675
7	88,7±0,04	196±0,1	81,7±0,3	0,505	0,750	0,689	0,639
8	80,1±0,02	189±0,1	83,6±0,8	0,416	0,760	0,722	0,611
9	95,4±0,03	170±0,1	83,1±1,0	0,570	0,786	0,714	0,684
10	96,1 ±0,06	165±0,2	85,3±0,5	0,576	0,792	0,749	0,699
11	75,9±0,02	157±0,5	80,2±0,4	0,372	0,802	0,661	0,582
12	78,7±0,03	159±0,2	85,1±0,2	0,401	0,799	0,746	0,621
13	117,3±0,03	249±0,5	84,6±0,3	0,742	0,662	0,738	0,713
14	114,6±0,01	243±0,4	83,1±0,2	0,724	0,673	0,714	0,703
15	106,2±0,02	239±0,6	80,4±0,1	0,663	0,680	0,665	0,669
16	107,9±0,02	238±0,5	79,6±0,4	0,676	0,682	0,650	0,669
17	105,9±0,03	351±0,6	71,5±0,2	0,660	0,439	0,466	0,513
18	104,4±0,03	349±0,3	71,3±0,3	0,648	0,443	0,461	0,510
19	93,1±0,04	230±0,5	72,7±0,4	0,548	0,696	0,496	0,574
20	90,0±0,03	224±0,4	72,8±0,5	0,518	0,706	0,498	0,567
21	99,8±0,03	210±0,2	77,2±0,2	0,609	0,729	0,600	0,643
22	102,5±0,04	213±0,2	79,4±0,3	0,632	0,724	0,646	0,666
23	88,9±0,02	201±0,1	77,6±0,6	0,507	0,742	0,609	0,612
24	85,5±0,03	200±0,2	78,1±0,5	0,472	0,744	0,619	0,602
25	127,7±0,04	378±0,5	81,4±0,3	0,802	0,372	0,684	0,588
26	115,6±0,03	367±0,2	80,9±0,2	0,731	0,399	0,675	0,582
27	100,5±0,05	360±0,6	76,4±0,3	0,615	0,416	0,583	0,530
28	99,7±0,02	355±0,5	73,2±0,6	0,608	0,429	0,508	0,510
29	101,9±0,03	351±0,4	71,5±0,3	0,627	0,439	0,466	0,504
30	101,1±0,04	349±0,4	71,3±0,3	0,620	0,443	0,461	0,503
31	99,4±0,06	233±0,2	70,7±0,5	0,606	0,691	0,446	0,571
32	98,9±0,08	232±0,6	70,9±0,6	0,601	0,692	0,451	0,573
33	115,2±0,05	212±0,6	69,7±0,4	0,728	0,726	0,421	0,606
34	108,1±0,02	224±0,5	69,5±0,4	0,677	0,706	0,415	0,584
35	89,4±0,03	215±1,0	68,3±0,3	0,512	0,721	0,385	0,522
36	85,5±0,04	214±0,9	67,8±0,4	0,472	0,722	0,372	0,502

Таблица 9 – Состав таблеток ГМЛ-1, 1 мг по результатам исследований и использованию методов математического анализа

Состав	Количество, г
ГМЛ-1	0,001
МКЦ 101	0,088
Kollidon 25	0,006
Кросповидон	0,004
Магния стеарат	0,001
Масса таблетки	0,100

ГМЛ-1 (табл. 4.) наблюдали значимое превышение экспериментальных значений  $F$ -критерия выше теоретического  $F_{80,2,0,95}$  у факторов А и В,  $F_{80,1,0,95}$  у факторов С и D, а также относительное превышение при взаимодействии факторов В и D. Соответственно все факторы представленного дисперсионного анализа и взаимодействие фактора В и D оказывали влияние на прочность таблеток ГМЛ-1.

Наибольшее влияние на показатель прочности

таблеток на раздавливание оказывала стадия добавления дезинтегранта в таблеточную массу. Используя рис. 2, данное явление можно объяснить снижением связующей способности для таблеточной массы во время прессования при нахождении между гранулами дезинтегранта. Вторым по величине оказываемого воздействия было количество дезинтегранта, а также его вид, что объясняется изменением процессов хрупкой и пластической деформации при изменении

факторов А и В. Наименьшее влияние оказывал вид скользящего ВВ, ввиду его низкого количества в таблеточной массе. Среди взаимодействий факторов выделяется взаимодействие между количеством и стадией добавления дезинтегранта, поскольку данные факторы косвенно взаимосвязаны, однако их влияние незначительно. Распределение средних значений прочности таблеток ГМЛ-1 на раздавливание по частным факторам продемонстрировано на рис. 2.

Показанные на рис. 2 графики позволяют сделать вывод о наименьшей прочности таблеток при применении дезинтегранта кросповидона и наиболее высокой прочности для составов с натрия крахмала гликолятом. Наблюдалось также неравномерное снижение прочности при повышении количества дезинтегранта, а также более низкой прочности для составов, содержащих натрия стеарата фумарат и дезинтегрант в обсыпке гранул.

На показатель распадаемости ожидаемо оказывали достоверное влияние факторы А и В, а также фактор D. Наиболее значимое воздействие оказывало количество дезинтегранта, а уже вслед за данным фактором влиял вид данного ВВ и процесс его внесения в таблеточную массу. Данные эффекты объяснимы функциональным назначением показанной группы веществ. На время распадаемости также сказывались взаимодействия между видом, количеством и процессом добавления дезинтегранта на стадии опудривания ввиду того, что общее количество ВВ влияет на его содержание внутри гранул и в обсыпке, соответственно, усугубляя влияние данного фактора. Фактор С наименьшим образом сказывался на времени распадаемости из-за относительно низких количеств, смазывающих ВВ в таблетках ГМЛ-1.

Возможно, частично благодаря уменьшению прочности таблеток, составы с кросповидоном (рис. 3) показали меньшее время распадаемости, а составы с натрия крахмала гликолятом большее значение данного показателя. При увеличении количества ВВ ожидаемо снижалась продолжительность распадаемости (рис. 3), разница между составами с 4 и 6 мг гораздо выше разницы между таблетками с 2 и 4 мг. Разделение дезинтегранта и добавление его на разных стадиях технологического процесса в среднем позволяет сократить представленный показатель на 40 с. Несмотря на небольшое влияние вида смазывающих ВВ, включение в состав натрия стеаратофумарата позволяет сократить значения данного параметра благодаря гидрофильным группам в составе ВВ.

Исследование факторов, обуславливающих степень высвобождения ГМЛ-1 в тесте растворения, показало (табл. 6), что вид дезинтегранта сказывается на показанном параметре оптимизации намного сильнее остальных факторов ввиду различной природы полимеров, которые помимо дезинтегрирующего влияния, возможно, оказывают солюбилизирующее действие. Более, чем в два раза меньшее влияние на

высвобождение ГМЛ-1 проявляет взаимодействие вида и количества дезинтегрантов. После них основное влияние оказывает фактор В (количество дезинтегранта) и фактор D (процесс ввода дезинтегранта в состав таблетки).

Влияние частных факторов на прочность таблеток ГМЛ-1 находит отражение в графиках средних значений высвобождения (рис. 4) из которых можно сделать вывод о наилучшей степени высвобождения ФС из таблеток ГМЛ-1 при применении кросповидона. Наихудшие результаты наблюдались при применении натрия крахмалагликолята, количественного содержания дезинтегранта 4 мг и добавлении половины дезинтегранта на стадии опудривания.

В таблице 7 показаны значения коэффициентов детерминации, скорректированных коэффициентов детерминации, которые иллюстрируют связь между факторами, рассматриваемыми в данной модели и откликами параметров оптимизации дисперсионного анализа [23].

Исходя из показанных в таблице 9 коэффициентов детерминации для данной математической модели, можно сделать вывод о применимости представленной модели и высокой степени связанности рассматриваемых факторов с критериями оптимизации. Данный вывод сделан поскольку в таблице показаны высокие значения коэффициента детерминации ( $R^2$ ) от 88,39 до 97,07% и скорректированного коэффициента детерминации (скор.  $R^2$ ) от 83,65 до 95,87% для всех рассматриваемых технологических характеристик. Наименьшие значения  $R^2$  среди других показателей наблюдались при анализе высвобождения ФС ввиду того, что на продемонстрированный показатель, в большей степени, оказывали влияние случайные факторы, не включённые в данную модель дисперсионного анализа, например, условия проведения теста растворения, влияния других ВВ и т. д.

В связи с разнонаправленностью влияния частных факторов дисперсионного анализа и различной степенью влияния данных факторов, для подбора одного наиболее рационального модельного состава применили метод обобщённой желательности. Для определения значения обобщённой желательности в соответствии с разделом «Материалы и методы» преобразовывали в безразмерные величины, рассмотренные в таблице 2 значения откликов (табл. 3): прочность таблеток на раздавливание (Н), распадаемость (с); высвобождение ФС (%). Полученные значения откликов (Y) по данным параметрам преобразовывали в частные желательности (d), значения которых распределялись на кривой желательности от 0 до 1, где 1 – наилучшее значение параметра, а 0 – абсолютно неудовлетворительные результаты. Затем частные желательности преобразовывались в обобщённую (D) путём нахождения среднего геометрического. Значения параметров оптимизации, а также рассчитанные частные и обобщённые желательности продемонстрированы в таблице 8.

Анализируя полученные данные и значения функций частных и обобщённых желательностей, можно сделать вывод о том, что абсолютно неудовлетворительных модельных составов значения D, которых меньше 0,2 среди рассмотренных, не наблюдается. Модельный состав № 5 обладает значением функции обобщённой желательности (0,736), которое наиболее приближено к единице и, соответственно, подходит по совокупности исследуемых параметров. Кроме того, представленный состав имеет наиболее высокие значения высвобождения ФС ГМЛ-1, что в условиях труднорастворимой субстанции является ключевым параметром оптимизации. Исходя из полученных результатов обобщённой желательности и дисперсионного анализа, выбран следующий состав модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг (табл. 9).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате дисперсионного анализа сделан вывод об отсутствии одного фактора, влияющего наиболее интенсивно на все технологические характеристики. Однако, ввиду низкого содержания в таблетках смазывающих ВВ на изученные технологические характеристики, их вид оказывал наименьшее воздействие, либо, в случае высвобождения ФС, не оказывал статистически значимого результата. Показатель прочности таблеток на раздавливание, в большей степени, обуславливает процесс добавления дезинтегранта в таблеточную массу ГМЛ-1. Продолжительность распадаемости, в большей степени, обусловлена количеством дезинтегранта, а степень высвобождения ФС – видом дезинтегранта. Среди частных факторов дисперсионного анализа следует выделить кросповидон, который наиболее интенсивно уменьшает прочность таблеток на раздавливание, время распадаемости и увеличивает степень высвобождения ФС ГМЛ-1. При этом, количество дезинтегранта на степень высвобождения действовало нелинейно, например, при количественном содержании 4 мг – высвобождение ФС уменьшалось, а при 2 мг – высвобождение наблюдалось в наибольшем виде. Кроме того, добавление половины дезинтегранта на стадии опудривания уменьшало прочность таблеток на раздавливание, время распадаемости и степень высвобождения ФС. Взаимодействия факторов, в большинстве случаев, не оказы-

вали статистически значимого влияния, однако наблюдалось взаимное влияние факторов В и D на показатели прочности таблеток и на распадаемость. Взаимодействия факторов А и В статистически значимо воздействовали на процесс высвобождения ФС. Применение дисперсионного анализа в данной разработке не позволило выявить наиболее оптимальный состав, однако, была установлена статистически значимая связь между полученными результатами и варьируемыми факторами. Кроме того, имеющиеся данные по преимущественному влиянию факторов и особенностям их взаимодействия на фармацевтико-технологические характеристики позволяет сделать долгосрочные выводы для дальнейших разработок. Отбор наиболее оптимального фактора удобно проводить другими методами, например, с помощью функции обобщённой желательности, основанной на экспертных оценках исследователей. В данном методе каждый модельный состав вне зависимости от факторов оптимизации рассматривается отдельно и совокупность его фармацевтико-технологических характеристик определяет его положение на кривой желательности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использованные в данной работе методы математического планирования показали свою эффективность при оптимизации состава и технологического процесса добавления дезинтегранта в состав модельных таблеток. Дисперсионный анализ позволил выявить факторы, влияющие на прочность, распадаемость и высвобождение ФС из таблеток ГМЛ-1. Показано, что основное количество взаимодействий факторов не вызывало существенного изменения рассматриваемых критериев оптимизации. Кроме того, рассмотрение влияния каждого фактора привело к противоречивым результатам и не позволило выявить наиболее оптимальный состав.

Использование метода обобщённой желательности позволило привести противоречивые результаты дисперсионного анализа к одному наиболее оптимальному составу. В результате использования методов математического анализа подобран состав № 5, обладающий наиболее оптимальным составом и технологией приготовления таблеток ГМЛ-1 и отвечающий всем технологическим требованиям.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

С.В. Тишков – получение материала исследования, написание текста рукописи; Е.В. Блынская – разработка дизайна исследования, обобщение материала исследования; К.В. Алексеев – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных; В.К. Алексеев – обзор публикаций по теме, анализ материала; Д.И. Гаврилов – обзор публикаций по теме, анализ материала, проведение эксперимента.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Корабельникова Е.А. Современный подход к диагностике и терапии тревожных расстройств // Терапия. – 2018. – Т. 7, №8. – С. 63–68. DOI: 10.18565/therapy.2018.7-8.63-68
2. Середенин С.Б., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Деева О.А., Ярков С.А., Яркова М.А., Жердев В.П., Алексеев К.В., Дурнев А.Д., Незнамов Г.Г. 1-Арил-пиролло[1,2-а] пиазин-3-карбоксамиды с нейротропной активностью. Патент 2572076 РФ (2014 г.). Дата приоритета: 26.03.2014.
3. Середенин С.Б., Яркова М.А., Поварнина П.Ю., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Лиганды транслокаторного белка TSPO, обладающие антидепрессивной и ноотропной активностью. Патент РФ № RU 2699568 С2 (2019 год). Дата приоритета: 21.12.2015.
4. Ярков С.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Яркова М.А., Середенин С.Б. Фармакологическое изучение новых соединений—регуляторов 18 кДа транслокаторного белка // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 1. – С. 7–11. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-1-7-11.
5. Zhang M.R., Kumata K., Maeda J., Yanamoto K., Hatori A., Okada M., Higuchi M., Obayashi S., Suhara T., Suzuki K. 11C-AC-5216: a novel PET ligand for peripheral benzodiazepine receptors in the primate brain // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol. 48, No.11. – P. 1853–1861. DOI: 10.2967/jnumed.107.043505.
6. Яркова М.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Анксиолитическое действие оригинальных производных пирроло [1, 2-а] пиазина, лигандов TSPO, зависит от биосинтеза нейростероидов // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 8. – С. 3–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-8-3-6.
7. Яркова М.А., Поварнина П.Ю., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Антидепрессивный и ноотропный эффекты оригинальных лигандов транслокаторного белка TSPO // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-4-3-7.
8. Новицкий А.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В., Грибакина О.Г., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Колыванов Г.Б., Жердев В.П., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Яркова М.А., Середенин С.Б. Фармакокинетика потенциального анксиолитика ГМЛ-1 у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 6. – С. 24–28. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-6-24-28.
9. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Разработка состава таблеток ГМЛ-1, полученных методом влажного гранулирования: выбор наполнителя и связующего // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 35–40. DOI: 10.29296/25419218-2018-03-07.
10. Яркова М.А., Блынская Е.В., Юдина Д.В., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Алексеев К.В. Разработка и оценка анксиолитического действия таблетированной лекарственной формы ГМЛ-1 // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 4. – С. 39–43. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-4-39-43.
11. Гаевая Л.М., Грушевская Л.Н., Сергеева М.С., Дуденкова М.Е., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М. Разработка методики определения показателя «Растворение» для таблеток нового соединения с анксиолитической активностью ГМЛ-1 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5s. – С. 50–50a. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-50-50a.
12. Гаевая Л.М., Грушевская Л.Н., Сергеева М.С., Илларионов А.А., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Байбуртский Ф.С., Мокров Г.В. Физико-химические свойства и разработка методик анализа субстанции нового оригинального анксиолитического препарата ГМЛ-1 // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 9. – С. 43–48. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-43-48.
13. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. Фармацевтическая разработка-инструмент контроля качества оригинального лекарственного средства с анксиолитическим действием // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 8. – С. 27–36. DOI: 10.29296/25419218-2018-08-05.
14. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Алексеев В.К. Применение дисперсионного анализа с целью подбора вспомогательных веществ для получения лиофилизированных таблеток ГК-2 // Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 1. С. 117–126.
15. Khoshvaght H., Delnavaz M., Leili M. Optimization of acetaminophen removal from high load synthetic pharmaceutical wastewater by experimental and ANOVA analysis // Journal of Water Process Engineering. – 2021. – Vol. 42. – P. 102–107. DOI: 10.1016/J.JWPE.2021.102107
16. Rashwan S., Abdelkader B., Abd Almonem A., Abou-Arab T., Nemitallah M., Habib M. A., Ibrahim A. Experimental and statistical ANOVA analysis on combustion stability of CH<sub>4</sub>/O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> in a partially-premixed gas turbine combustor // Journal of Energy Resources Technology. – 2022. – Vol. 144, No.6. – Art. No.062301. DOI: 10.1115/1.4051755.
17. Blynskaya E., Tishkov S., Alekseev K., Povarnina P., Marakhova A., Sachivkina N. Development and optimization of the lyophilized tablets containing a dipeptide mimetic of the Nerve Growth Factor using the desirability function and analysis of variance (ANOVA) // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2020. – Vol.12. – P. 925–940. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP1.14.
18. Wu J., Jiang Z., Wan L., Song H., Abbas K. Robust Optimization for Precision Product using Taguchi-RSM and Desirability Function // Arabian Journal for Science and Engineering. – 2021. – Vol. 46, No.3. – P. 2803–2814. DOI: 10.1007/s13369-020-05326-4.
19. D'Addona D.M., Raykar S.J., Singh D., Kramar D. Multi Objective Optimization of Fused Deposition Modeling Process Parameters with Desirability Function // Procedia CIRP. – 2021. – Vol. 99. – С. 707–710. DOI: 10.1016/j.procir.2021.03.117.
20. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К., Минаев С.В. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – Т. 3, №25. – С. 18–25.
21. Dadhich M., Prajapati O.S., Sharma V. Investigation of boiling heat transfer of titania nanofluid flowing through horizontal tube and optimization of results utilizing the desirability function approach // Powder Technology. – 2021. – Vol. 378. – P. 104–123. DOI: 10.1016/j.powtec.2020.09.077
22. Castillo D.E., Montgomery D.C., McCarville D.R. Modified Desirability Functions for Multiple Response Optimization // Journal of Quality Technology. – 1996. – Vol. 28, No.3. P. 337–345. DOI: 10.1080/00224065.1996.11979684.

23. Costa N.R., Lourenço J., Pereira Z.L. Desirability function approach: a review and performance evaluation in adverse conditions // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 2011. – Vol. 107, No.2. – С. 234–244. DOI: 10.1016/j.chemolab.2011.04.004.
24. Ganeshpurkar A., Pandey V., Asati S., Maheshwari R., Tekade M., Tekade R.K. *Experimental Design and Analysis of Variance // Dosage Form Design Parameters*. – Academic Press, 2018. – P. 281–301. DOI: 10.1016/B978-0-12-814421-3.00008-7.

#### АВТОРЫ

**Тишков Сергей Валерьевич** – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0002-8321-6952. E-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

**Блынская Евгения Викторовна** – доктор фармацевтических наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0002-9494-1332. E-mail: mrsaureusnape@yandex.ru

**Алексеев Константин Викторович** – доктор фармацевтических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарствен-

ных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0003-3506-9051. E-mail: convieck@yandex.ru

**Алексеев Виктор Константинович** – младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0003-3542-0024. E-mail: conwieck@yandex.ru

**Гаврилов Дмитрий Игоревич** – младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0001-8821-4174. E-mail: dimagavrilov@list.ru