

**ПРОМЫШЛЕННАЯ ФАРМАЦИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ / INDUSTRIAL PHARMACY
AND DRUG PRODUCTION TECHNOLOGY**

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.43>

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОБОБЩЕННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ПОДЛОЖЕК
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЕНОК, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ 2-
ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА**

Научная статья

Тишков С.В.¹, Алексеев В.К.^{2,*}, Блынская Е.В.³, Сулина С.Н.⁴

¹ ORCID : 0000-0002-8321-6952;

² ORCID : 0000-0003-3542-0024;

³ ORCID : 0000-0002-9494-1332;

⁴ ORCID : 0000-0002-7333-2263;

^{1, 2, 3, 4} Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

^{1, 2, 3} Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (conwieck[at]ya.ru)

Аннотация

Данное исследование направлено на разработку состава и технологии растворимых подложек, используемых при получении пленок, диспергируемых в полости рта с применением струйной печати. Подложки применяются для нанесения раствора, содержащего активную фармацевтическую субстанцию (АФС) с помощью технологии струйной печати для получения пленок лекарственных с возможностью изменения дозы, путем варьирования области и плотности печати. Для разработки модельных составов подложек применяли пленкообразующий полимер и пластификаторы. Кроме того, использовали коммерчески доступные подложки, состоящие из крахмальной, рисовой или сахарной бумаги. Модельные образцы сравнивали по таким показателям, как предел прочности при растяжении, сопротивление излому, время распадаемости, потеря в массе при высушивании, высвобождение АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината за 3 мин. После получения результатов их переводили в безразмерную шкалу с помощью частных желательностей Харрингтона и считали обобщенную желательность, используя ранжирование по важности факторов. При анализе обобщенной желательности выявлены составы, соответствующие оптимальным характеристикам, среди которых состав, произведенный по технологии выливания-высушивания и из коммерчески доступной подложки в виде бумаги для печати.

Ключевые слова: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, пленки, диспергируемые в полости рта, подложки, обобщенная желательность Харрингтона.

**APPLICATION OF THE GENERALIZED DESIRABILITY METHOD IN THE DEVELOPMENT OF SUBSTRATE
FORMULATIONS FOR ORAL DISPERSIBLE FILMS BASED ON THE SUBSTANCE 2-ETHYL-6-METHYL-3-
HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE**

Research article

Tishkov S.V.¹, Alekseev V.K.^{2,*}, Blinskaya Y.V.³, Suslina S.N.⁴

¹ ORCID : 0000-0002-8321-6952;

² ORCID : 0000-0003-3542-0024;

³ ORCID : 0000-0002-9494-1332;

⁴ ORCID : 0000-0002-7333-2263;

^{1, 2, 3, 4} Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

^{1, 2, 3} Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (conwieck[at]ya.ru)

Abstract

This research aims to develop the composition and technology of soluble substrates used in the preparation of films dispersible in the oral cavity using ink jet printing. The substrates are used to apply a solution containing an active pharmaceutical substance (APS) using ink jet printing technology to produce dose-variable drug films by varying the printing area and density. Film forming polymer and plasticizers were used to develop model substrate formulations. Commercially available substrates consisting of starch paper, rice paper or sugar paper were also used. The model samples were compared in terms of tensile strength, fracture resistance, disintegration time, loss in mass on drying, and release of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate APS in 3 min. Once the results were obtained, they were converted to a dimensionless scale using Harrington's partial desirability and generalized desirability was calculated using ranking by importance of factors. The generalized desirability analysis identified formulations that met the optimum performance, among them the formulation produced by pour-on-dry technology and from commercially available substrate in the form of printing paper.

Keywords: 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, oral dispersible films, substrates, Harrington's generalized desirability.

Введение

В настоящее время все большее развитие получают направления медицины, связанные с персонализированной медициной и, в частности, с разработкой лекарственных форм (ЛФ), имеющих возможность «гибкого» изменения дозы. Среди методов получения лекарственных средств (ЛС), обладающих данными свойствами, следует выделить методы трехмерной и струйной печати, где дозы активной фармацевтической субстанции (АФС) регулируются за счет размера и плотности нанесения полупродукта при формировании ЛФ [1], [2], [3]. Струйная, или двухмерная, печать отличается большей дешевизной и простотой приготовления ЛФ и представляет собой метод, в котором на растворимую или биodeградируемую подложку наносят раствор, содержащий АФС [4], [5]. В соответствии с особенностями приготовления основные характеристики ЛФ зависят от свойств подложек, на которые наносится раствор [6]. Поэтому при разработке модельных ЛФ пленок, диспергируемых в полости рта на основе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭГПС), получаемых с помощью метода двумерной печати, уделяли особое внимание разработке и исследованию подложек для печати.

АФС ЭГПС обладает широким спектром фармакологической активности от нейропротекторной, антиишемической до противовоспалительной и применяется в кардиологии, неврологии, наркологии, офтальмологии со своими схемами лечения, вследствие чего существует необходимость в создании лекарственного препарата (ЛП), обладающего свойствами индивидуализации в виде пленок, диспергируемых в полости рта.

Цель данной статьи заключается в разработке состава и технологии получения подложек, обладающих удовлетворительными фармацевтико-технологическими характеристиками с использованием функции обобщенной желательности для дальнейшего изготовления пленок ЭГПС, диспергируемых в полости рта.

Методы и принципы исследования

Используемые материалы: АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ООО Бион, Россия). На рисунке 1 показана структурная формула АФС ЭГПС и в таблице 1 показаны её физико-химические параметры.

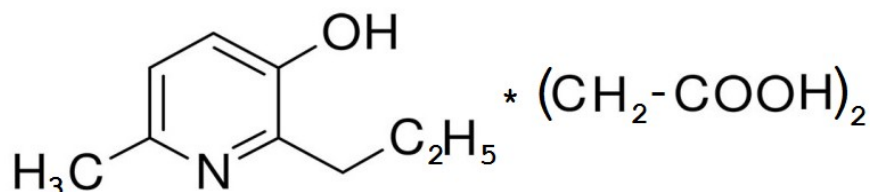


Рисунок 1 - Структурная формула 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.43.1>

Таблица 1 - Физико-химические свойства соединения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.43.2>

| № | Показатели | Размерность | Результаты |
|---|------------------------|-------------|------------|
| 1 | Молекулярная масса | г/моль | 255,55 |
| 2 | pH, 1% раствора | – | 4,59±0,5 |
| 3 | Растворимость в воде | – | 1:5 |
| 4 | Растворимость в спирте | – | 1:5 |
| 5 | Температура плавления | °C | 109-115 |

Вспомогательные вещества (ВВ): гидроксипропилметилцеллюлоза 3, 6, 15 (ГПМЦ, VIVAPHARM® НРМС Е 3, VIVAPHARM® НРМС Е 6, VIVAPHARM® НРМС Е 15, Hypromellose, Ph. Eur., USP, JP, E 464, FCC, тип 2910, JRS Pharma, Германия), гидроксипропилметилцеллюлоза K100LV (Benecel™ НРМС K100LV Ashland™, США); полипропиленгликоль (1,2 Propylene glycol USP, BASF, SE, Ludwigshafen, Germany), глицерин (Глицерин безводный pure EP, USP (pharma grade), neoFroxx GmbH, Einhausen, Germany), Твин 80 (Полисорбат 80, EMPROVE® ESSENTIAL, Sigma-Aldrich, a subsidiary of Merck KGaA, Burlington, MA, USA), рисовая бумага (Sen Soy Premium, ООО «ТД «СОСТРА-РУС», Нип Long – Hanoi Foods JSC, Вьетнам); крахмальная бумага (вафельная бумага, DecoLand®, 0,35 мм, Jiaxing YueAn Foods Co., Ltd, КНР); крахмальная бумага (вафельная бумага, DecoLand®, 0,6 мм, Jiaxing YueAn Foods Co., Ltd, КНР); сахарная бумага (Moddecor DecoLand®, Jiaxing YueAn Foods Co., Ltd, КНР).

Используемое оборудование и методики: Методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0013., ГФ XV) – тестер распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия); потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, ГФ XV) – анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия); предел прочности на растяжение AnD MCT-2150 универсальное устройство для испытаний; термоструйный принтер Canon PIXMA TS5040 (Canon Inc, Tokyo, Japan),

оснащенный печатающей головкой QY6-0089-000000, тестер растворения – Laboao RC-6D (Zhengzhou laboao instrument equipment co., ltd, Китай); спектрофотометр ПЭ-5400УФ (Экрос, Россия), магнитной мешалке ЭКРОС-6113Н (Экрос, Россия).

Предел прочности на разрыв

Пленки крепятся на зажимах, которые впоследствии отодвигаются друг от друга со скоростью ползуна 50 мм/мин до разрыва пленки, таким образом определяется прочность на разрыв (Н/мм²).

Сопrotивление излому

Сопrotивление излому или устойчивость к складыванию – еще одна процедура оценки механических свойств пленки и используется для измерения гибкостью пленки. Измеряют путем многократного складывания пленки в одной и той же точке до тех пор, пока она не порвется. Значение устойчивости к складыванию определяется количеством сгибаний пленки без разрывов. Более высокое значение сопротивления излому указывает на более высокое значение механической прочности пленки [7].

Количественное определение АФС в пленках

Количественное определение ЭГПС проводят с помощью метода УФ-спектрофотометрии. Анализ проводили на спектрофотометре ПЭ-5400УФ (Россия).

Около 0,3 г (точная навеска) порошка растертых пленок помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, взбалтывают в течение 10 мин, доводят объем суспензии 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. 1 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 297 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора РСО ЭГПС. В качестве раствора сравнения используют 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание ЭГПС в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле (1).

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot b}{D_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 1} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1} \quad (1)$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО ЭГПС;

a_0 – навеска РСО ЭГПС, в граммах;

a_1 – навеска порошка растертых пленок, в граммах;

b – средняя масса таблетки, в граммах.

Содержание $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$ (ЭГПС) должно быть от 0,119 г до 0,131 г, считая на среднюю массу одной пленки, диспергируемой в полости рта.

Метод приготовления растворов с АФС

Растворы, содержащие 30,0 г пропиленгликоля, 1,0 г Твин 80 и 23 г ЭГПС из расчета на 100 г водного раствора, готовили путем перемешивания на магнитной мешалке ЭКРОС-6113Н (Экросхим, Россия). Раствор использовали свежеприготовленным.

Метод приготовления подложек, диспергируемых в полости рта методом выливания

Готовили растворы, содержащие смесь полимеров и пластификатора (ВВ в концентрациях, указанных в таблице 2), в химическом стакане при перемешивании с использованием магнитной мешалки ЭКРОС-6113Н (Экрос, Россия) и нагревании воды очищенной до 80 °С. Затем добавляли полимеры при работающей мешалке и уменьшали скорость смесителя для предотвращения образования пены и добавляли пластификатор, отстаивали получившуюся гелеобразную массу до достижения температуры 30 °С. Производили розлив готовых растворов в силиконовые формы размером лист А4. Растворы в силиконовых формах сушили в сушильном шкафу с принудительной конвекцией при 30 °С.

Функция обобщенной желательности Харрингтона

Для математического анализа данных использовали метод обобщенной функции желательности Харрингтона, в котором все результаты фармацевтико-технологических испытаний переводили в безразмерную шкалу и оценивали желательность характеристик каждого состава относительно друг друга [8], [9], [10].

Основные результаты

При разработке модельных составов подложек использовали гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) низкой вязкости от 3 до 100 сПаз в комбинации с пластификаторами, обеспечивающими эластичность и возможность получения однородных пленок для печати. В качестве пластифицирующих вспомогательных веществ использовали глицерин и полипропиленгликоль (ППГ), которые применяют для обеспечения эластичности пленок и удержания некоторого количества воды. Кроме того, данные ВВ обеспечивают небольшое уменьшение времени распадаемости и улучшение высвобождения активной фармацевтической субстанции. Модельные составы варьировали не только по видам ВВ, но и по их количественному содержанию в растворе для выливания в форму при приготовлении пленок, согласно процессу, описанному в «материалах и методах». Также в таблице 2 представлены коммерческие подложки, находящиеся на рынке и представляющие собой бумагу, разрешенную для пищевого применения.

Таблица 2 - Составы модельных смесей для получения подложек, используемых для получения плёнок, диспергируемых в полости рта методом струйной печати

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.43.3>

| № | ГПМЦ* К100LV, % | ГПМЦ 3 НМ, % | ГПМЦ 6 НМ, % | ГПМЦ 15 НМ, % | ППГ**, % | Глицерин, % |
|----|---|-----------------|-----------------|------------------|----------|----------------|
| 1 | 1 | - | - | - | 1 | - |
| 2 | 1 | - | - | - | 2 | - |
| 3 | 1 | - | - | - | - | 1 |
| 4 | 1 | - | - | - | - | 2 |
| 5 | 2 | - | - | - | 1 | - |
| 6 | 2 | - | - | - | 2 | - |
| 7 | 2 | - | - | - | - | 1 |
| 8 | 2 | - | - | - | - | 2 |
| 9 | - | 1 | - | - | 1 | - |
| 10 | - | 1 | - | - | 2 | - |
| 11 | - | 1 | - | - | - | 1 |
| 12 | - | 1 | - | - | - | 2 |
| 13 | - | 2 | - | - | 1 | - |
| 14 | - | 2 | - | - | 2 | - |
| 15 | - | 2 | - | - | - | 1 |
| 16 | - | 2 | - | - | - | 2 |
| 17 | - | - | 1 | - | 1 | - |
| 18 | - | - | 1 | - | 2 | - |
| 19 | - | - | 1 | - | - | 1 |
| 20 | - | - | 1 | - | - | 2 |
| 21 | - | - | 2 | - | 1 | - |
| 22 | - | - | 2 | - | 2 | - |
| 23 | - | - | 2 | - | - | 1 |
| 24 | - | - | 2 | - | - | 2 |
| 25 | - | - | - | 1 | 1 | - |
| 26 | - | - | - | 1 | 2 | - |
| 27 | - | - | - | 1 | - | 1 |
| 28 | - | - | - | 1 | - | 2 |
| 29 | - | - | - | 2 | 1 | - |
| 30 | - | - | - | 2 | 2 | - |
| 31 | - | - | - | 2 | - | 1 |
| 32 | - | - | - | 2 | - | 2 |
| 33 | Рисовая бумага, Sen Soy Premium, Россия | | | | | |
| 34 | Крахмальная бумага, DecoLand, 0,35 мм, Россия | | | | | |
| 35 | Крахмальная бумага, DecoLand, 0,6 мм, Россия | | | | | |
| 36 | Сахарная бумага Modecor FREE TOP, Германия | | | | | |

Примечание: *гидроксипропилметилцеллюлоза; **полипропиленгликоль

При разработке технологии получения подложек остановились на использовании технологии выливания гелеобразной массы и последующего высушивания получившихся пленок при 40 °С до достижения уплотненной пленки.

Разработанные модельные составы подложек для струйной фармацевтической печати исследовали по следующим характеристикам: предел прочности на растяжение (Н), сопротивление излому, время распадаемости (мин), потеря в массе при высушивании (%) и высвобождение полученных образцов пленок (табл. 2).

Таблица 3 - Фармацевтико-технологические свойства подложек для струйной печати пленок этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭГПС)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.43.4>

| № | Предел прочности при растяжении, Н | Сопротивление излому, кол-во | Время распадаемости, мин | Потеря в массе при высушивании, % | Высвобождение за 3 мин, % |
|----|------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | (x ₁) | (x ₂) | (x ₃) | (x ₄) | (x ₅) |
| 1 | 26,4±1,19 | 15±0,75 | 8,6±0,34 | 27±1,38 | 75,4±2,26 |
| 2 | 19,5±0,88 | 20±1 | 8,1±0,32 | 32±1,63 | 77,5±2,33 |
| 3 | 25,3±1,14 | 19±0,95 | 8,2±0,33 | 31±1,58 | 73±2,19 |
| 4 | 18,7±0,84 | 29±1,45 | 7,91±0,32 | 38±1,94 | 73,9±2,22 |
| 5 | 34,3±1,54 | 17±0,85 | 8,9±0,36 | 30±1,53 | 72,1±2,16 |
| 6 | 30,1±1,35 | 19±0,95 | 8,71±0,35 | 34±1,73 | 75,4±2,26 |
| 7 | 33,6±1,51 | 18±0,9 | 8,8±0,35 | 29±1,48 | 73,1±2,19 |
| 8 | 29,4±1,32 | 17±0,85 | 8,9±0,36 | 30±1,53 | 71,7±2,15 |
| 9 | 9,2±0,41 | 48±2,4 | 2±0,08 | 18±0,92 | 96,4±2,89 |
| 10 | 9,3±0,42 | 55±2,75 | 1,5±0,06 | 23±1,17 | 98,5±2,96 |
| 11 | 10,4±0,47 | 54±2,7 | 1,6±0,06 | 22±1,12 | 94±2,82 |
| 12 | 7,8±0,35 | 64±3,2 | 1,31±0,05 | 29±1,48 | 94,9±2,85 |
| 13 | 13,6±0,61 | 52±2,6 | 2,3±0,09 | 21±1,07 | 93,1±2,79 |
| 14 | 12,4±0,56 | 54±2,7 | 2,11±0,08 | 25±1,27 | 96,4±2,89 |
| 15 | 13,9±0,63 | 55±2,75 | 2,2±0,09 | 20±1,02 | 94,1±2,82 |
| 16 | 11,3±0,51 | 52±2,6 | 2,3±0,09 | 21±1,07 | 92,7±2,78 |
| 17 | 15,6±0,7 | 30±1,5 | 2,5±0,1 | 20±1,02 | 86,5±2,6 |
| 18 | 13,4±0,6 | 35±1,75 | 2±0,08 | 25±1,27 | 88,6±2,66 |
| 19 | 15,3±0,69 | 34±1,7 | 2,6±0,1 | 24±1,22 | 84,1±2,52 |
| 20 | 14,1±0,63 | 44±2,2 | 1,81±0,07 | 31±1,58 | 85±2,55 |
| 21 | 18,4±0,83 | 32±1,6 | 2,8±0,11 | 23±1,17 | 83,2±2,5 |
| 22 | 17,3±0,78 | 34±1,7 | 2,61±0,1 | 27±1,38 | 86,5±2,6 |
| 23 | 17,9±0,81 | 33±1,65 | 2,7±0,11 | 22±1,12 | 84,2±2,53 |
| 24 | 16,4±0,74 | 32±1,6 | 2,8±0,11 | 23±1,17 | 82,8±2,48 |
| 25 | 20,1±0,9 | 23±1,15 | 3±0,12 | 22±1,12 | 85,4±2,56 |
| 26 | 18,6±0,84 | 28±1,4 | 2,5±0,1 | 27±1,38 | 87,5±2,63 |
| 27 | 19,4±0,87 | 27±1,35 | 2,6±0,1 | 26±1,33 | 83±2,49 |
| 28 | 17,8±0,8 | 37±1,85 | 2,31±0,09 | 33±1,68 | 83,9±2,52 |
| 29 | 21,4±0,96 | 25±1,25 | 3,3±0,13 | 25±1,27 | 82,1±2,46 |
| 30 | 20,1±0,9 | 27±1,35 | 3,11±0,12 | 29±1,48 | 85,4±2,56 |
| 31 | 20,5±0,92 | 26±1,3 | 3,2±0,13 | 24±1,22 | 83,1±2,49 |
| 32 | 19,2±0,86 | 25±1,25 | 3,3±0,13 | 25±1,27 | 81,7±2,45 |
| 33 | 133,1±5,99 | 1±0,05 | 2,2±0,09 | 18±0,92 | 75,6±2,27 |
| 34 | 13±0,58 | 25±1,25 | 1,2±0,05 | 15±0,77 | 97,8±2,93 |
| 35 | 20,83±0,94 | 42±2,1 | 1,8±0,07 | 17±0,87 | 99,3±2,98 |
| 36 | 5,04±0,23 | 8±0,4 | 3±0,12 | 22±1,12 | 96,7±2,9 |

Представленные составы исследовали по таким основополагающим фармацевтико-технологическим характеристикам, как механические свойства пленок, поскольку они должны выдерживать технологический процесс печати и иметь свойства цельности вплоть до употребления пленок пациентами. Пленки должны обладать минимальными значениями остаточной влажности, исследуемыми по методике потери в массе при высушивании, ввиду того, что это напрямую влияет на их адсорбционные способности. Кроме того, в настоящем исследовании ориентировались на требования Государственной фармакопеи XV издания для таблеток, диспергируемых в полости рта, которые должны обладать свойствами диспергируемости в полости рта до 3 минут и за это время обеспечивать полноценное высвобождение АФС [12].

Для определения оптимального состава подложек для печати пленок, диспергируемых в полости рта, использовали один из методов математического планирования, а именно функцию обобщенной желательности Харрингтона. Данный метод позволяет определить оптимальный модельный состав с помощью объединения частных откликов фармацевтико-технологических и физико-химических свойств.

В таблице 4 показаны рассчитанные частные отклики желательности (d_i), соответствующие характеристикам образцов (x_i) в таблице 3, и обобщенная желательность всех частных откликов. Для расчета обобщенной желательности использовали коэффициент, соответствующий весу каждого фактора.

Таблица 4 - Значения частных и обобщённых желательностей модельных составов подложек для фармацевтической печати

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.43.5>

| № | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | D |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 0,463 | 0,492 | 0,393 | 0,617 | 0,445 | 0,458 |
| 2 | 0,434 | 0,533 | 0,429 | 0,512 | 0,486 | 0,471 |
| 3 | 0,458 | 0,525 | 0,422 | 0,534 | 0,398 | 0,452 |
| 4 | 0,430 | 0,602 | 0,442 | 0,372 | 0,415 | 0,452 |
| 5 | 0,495 | 0,508 | 0,372 | 0,556 | 0,380 | 0,439 |
| 6 | 0,478 | 0,525 | 0,385 | 0,466 | 0,445 | 0,452 |
| 7 | 0,492 | 0,517 | 0,379 | 0,577 | 0,400 | 0,449 |
| 8 | 0,475 | 0,508 | 0,372 | 0,556 | 0,372 | 0,433 |
| 9 | 0,389 | 0,724 | 0,772 | 0,764 | 0,772 | 0,664 |
| 10 | 0,390 | 0,761 | 0,791 | 0,689 | 0,794 | 0,673 |
| 11 | 0,395 | 0,756 | 0,788 | 0,706 | 0,745 | 0,663 |
| 12 | 0,383 | 0,802 | 0,798 | 0,577 | 0,755 | 0,659 |
| 13 | 0,408 | 0,745 | 0,761 | 0,721 | 0,734 | 0,659 |
| 14 | 0,403 | 0,756 | 0,768 | 0,654 | 0,772 | 0,663 |
| 15 | 0,410 | 0,761 | 0,765 | 0,736 | 0,746 | 0,668 |
| 16 | 0,398 | 0,745 | 0,761 | 0,721 | 0,729 | 0,655 |
| 17 | 0,417 | 0,609 | 0,752 | 0,736 | 0,642 | 0,615 |
| 18 | 0,408 | 0,644 | 0,772 | 0,654 | 0,674 | 0,623 |
| 19 | 0,416 | 0,637 | 0,748 | 0,672 | 0,604 | 0,604 |
| 20 | 0,411 | 0,701 | 0,780 | 0,534 | 0,618 | 0,610 |
| 21 | 0,429 | 0,623 | 0,740 | 0,689 | 0,589 | 0,601 |
| 22 | 0,424 | 0,637 | 0,748 | 0,617 | 0,642 | 0,610 |
| 23 | 0,427 | 0,630 | 0,744 | 0,706 | 0,605 | 0,608 |
| 24 | 0,420 | 0,623 | 0,740 | 0,689 | 0,582 | 0,597 |
| 25 | 0,436 | 0,556 | 0,731 | 0,706 | 0,625 | 0,598 |
| 26 | 0,430 | 0,594 | 0,752 | 0,617 | 0,657 | 0,608 |
| 27 | 0,433 | 0,587 | 0,748 | 0,636 | 0,585 | 0,591 |
| 28 | 0,426 | 0,657 | 0,760 | 0,489 | 0,600 | 0,593 |
| 29 | 0,442 | 0,572 | 0,717 | 0,654 | 0,570 | 0,582 |
| 30 | 0,436 | 0,587 | 0,726 | 0,577 | 0,625 | 0,591 |
| 31 | 0,438 | 0,579 | 0,722 | 0,672 | 0,587 | 0,589 |
| 32 | 0,432 | 0,572 | 0,717 | 0,654 | 0,563 | 0,578 |
| 33 | 0,802 | 0,372 | 0,765 | 0,764 | 0,449 | 0,585 |
| 34 | 0,406 | 0,572 | 0,802 | 0,802 | 0,787 | 0,651 |
| 35 | 0,439 | 0,689 | 0,780 | 0,777 | 0,802 | 0,683 |
| 36 | 0,372 | 0,433 | 0,731 | 0,706 | 0,775 | 0,581 |

После получения откликов по каждому из свойств и представления их в виде безразмерных величин (частных желательностей) вычисляли обобщённую желательность, используя дифференциацию важности отдельных значений, которым присвоили коэффициенты: 0,2 значению предела прочности при растяжении и сопротивлении излому, 0,25 времени распадаемости и высвобождению АФС за 3 мин и 0,1 значению потери в массе при высушивании. По шкале

желательности определяли состав со значением обобщённой желательности (D) максимально близким к 1. Составу № 35 соответствует наибольшее значение, равное 0,683, что позволяет сделать вывод о наибольшем соответствии его выбранным критериям и представляет собой наиболее оптимальную подложку для печати растворов с ЭГПС (рис. 2).

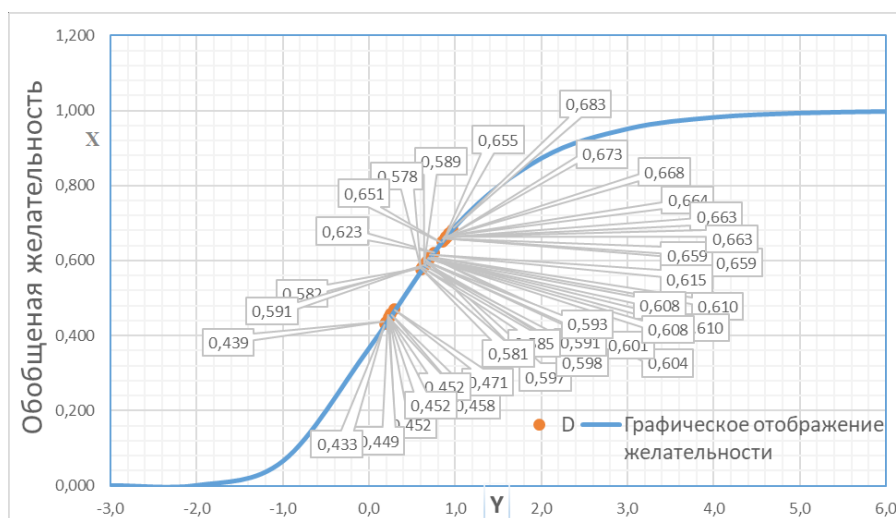


Рисунок 2 - Графическое отображение значений обобщённой желательности Харрингтона
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.43.6>

В результате исследований с разработанным раствором («чернилами») для фармацевтической печати, полученным на предыдущих этапах исследований, составом подложки и предварительно подобранными технологическими режимами существует возможность получения лабораторных образцов с помощью пьезоэлектрического и термоструйного метода печати для сравнения их характеристик.

Заключение

В результате исследований разработанных и готовых к применению подложек для струйной печати пленок, диспергируемых в полости рта на основе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, охарактеризованы основные параметры, отвечающие за механические характеристики, распадаемость и высвобождение. Изученные фармацевтико-технологические свойства составов сравнивали между собой с помощью психрометрической шкалы с использованием метода обобщенной желательности Харрингтона. При сравнении значений обобщенных желательностей модельных составов выявлена подложка, обеспечивающая оптимальные характеристики и представляющая собой лист крахмальной бумаги 0,6 мм. Кроме того, выявлен оптимальный состав, полученный с помощью технологии выливания и высушивания раствора полимера, состоящий из ГПМЦ Е 3 и пластификатора полипропиленгликоля.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Wickström H. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing / H. Wickström, M. Palo, K. Rijckaert et al. // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2015. — Vol. 75. — P. 91-100.
2. Edinger M. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing / M. Edinger, D. Bar-Shalom, N. Sandler et al. // *International journal of pharmaceutics*. — 2018. — Vol. 536. — №. 1. — P. 138-145.
3. Daly R. Inkjet printing for pharmaceuticals – a review of research and manufacturing / R. Daly, T.S. Harrington, G.D. Martin et al. // *International journal of pharmaceutics*. — 2015. — Vol. 494. — №. 2. — P. 554-567.
4. Алексеев К.В. Особенности двумерной печати лекарственных форм в фармацевтической технологии / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.В. Тишков и др. // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. — 2020. — №. 2. — С. 28-39.
5. Алексеев К.В. Технология двумерной печати лекарственных форм в системе персонализированной медицины / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.В. Тишков и др. // *Биофармацевтический журнал*. — 2020. — Т. 12. — №. 3. — С. 14-21.
6. Kamyshny A. Inkjet ink formulations / A. Kamyshny, S. Magdassi // *Inkjet-Based Micromanufacturing*. — Eds. — 2012.

7. Adhikari S.N.R. Formulation and evaluation of buccal patches for delivery of atenolol / Adhikari S.N.R., Nayak B. S., Nayak A. K. et al. // *Aaps Pharmscitech*. — 2010. — Vol. 11. — №. 3. — P. 1038-1044.
8. Wu J. Robust Optimization for Precision Product using Taguchi-RSM and Desirability Function / J. Wu, Z. Jiang, L. Wan [et al.] // *Arabian Journal for Science and Engineering*. — 2021. — Vol. 46, №. 3. — P. 2803-2814. — DOI: 10.1007/s13369.020.05326.4.
9. D'Addona. D.M. Multi Objective Optimization of Fused Deposition Modeling Process Parameters with Desirability Function / D.M. D'Addona, S.J. Raykar, D. Singh et al. // *Procedia CIRP*. — 2021. — Vol. 99. — P. 707-710. — DOI: 10.1016/j.procir.2021.03.117.
10. Блынская Е.В. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 / Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев и др. // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. — 2019. — №. 3 (25). — С. 18-25.
11. Dadhich M. Investigation of boiling heat transfer of titania nanofluid flowing through horizontal tube and optimization of results utilizing the desirability function approach / M. Dadhich, O. S. Prajapati, V. Sharma // *Powder Technology*. — 2021. — Vol. 378. — P. 104-123. — DOI: 10.1016/j.powtec.2020.09.077.
12. ОФС 1.4.1.0015 Таблетки. Государственная Фармакопея Российской Федерации 15 изд. — URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru> (дата обращения: 26.05.2024)

Список литературы на английском языке / References in English

1. Wickström H. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing / H. Wickström, M. Palo, K. Rijckaert et al. // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2015. — Vol. 75. — P. 91-100.
2. Edinger M. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing / M. Edinger, D. Bar-Shalom, N. Sandler et al. // *International journal of pharmaceutics*. — 2018. — Vol. 536. — №. 1. — P. 138-145.
3. Daly R. Inkjet printing for pharmaceuticals – a review of research and manufacturing / R. Daly, T.S. Harrington, G.D. Martin et al. // *International journal of pharmaceutics*. — 2015. — Vol. 494. — №. 2. — P. 554-567.
4. Alekseev K.V. Osobennosti dvumernoj pechati lekarstvennyh form v farmacevticheskoy tekhnologii [Features of double printing of dosage forms in pharmaceutical technology] / K.V. Alekseev, E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov et al. // *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv* [Issues of quality assurance of medicines]. — 2020. — №. 2. — P. 28-39 [in Russian].
5. Alekseev K.V. Tekhnologiya dvumernoj pechati lekarstvennyh form v sisteme personalizirovannoy mediciny [Technology of two-dimensional printing of dosage forms in the personalized medicine system] / K.V. Alekseev, E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov et al. // *Biofarmaceuticheskij zhurnal* [Biopharmaceutical Journal]. — 2020. — V. 12. — №. 3. — P. 14-21 [in Russian].
6. Kamyshny A. Inkjet ink formulations / A. Kamyshny, S. Magdassi // *Inkjet-Based Micromanufacturing*. — Eds. — 2012.
7. Adhikari S.N.R. Formulation and evaluation of buccal patches for delivery of atenolol / Adhikari S.N.R., Nayak B. S., Nayak A. K. et al. // *Aaps Pharmscitech*. — 2010. — Vol. 11. — №. 3. — P. 1038-1044.
8. Wu J. Robust Optimization for Precision Product using Taguchi-RSM and Desirability Function / J. Wu, Z. Jiang, L. Wan [et al.] // *Arabian Journal for Science and Engineering*. — 2021. — Vol. 46, №. 3. — P. 2803-2814. — DOI: 10.1007/s13369.020.05326.4.
9. D'Addona. D.M. Multi Objective Optimization of Fused Deposition Modeling Process Parameters with Desirability Function / D.M. D'Addona, S.J. Raykar, D. Singh et al. // *Procedia CIRP*. — 2021. — Vol. 99. — P. 707-710. — DOI: 10.1016/j.procir.2021.03.117.
10. Blynskaya E.V. Razrabotka sostava i tekhnologii tabletok-lyofilizatov GK-2 [Development of the composition and technology of GG-2 lyophilizate tablets] / E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev et al. // *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv* [Issues of quality assurance of medicines]. — 2019. — №. 3 (25). — P. 18-25. [in Russian]
11. Dadhich M. Investigation of boiling heat transfer of titania nanofluid flowing through horizontal tube and optimization of results utilizing the desirability function approach / M. Dadhich, O. S. Prajapati, V. Sharma // *Powder Technology*. — 2021. — Vol. 378. — P. 104-123. — DOI: 10.1016/j.powtec.2020.09.077.
12. OFS 1.4.1.0015 Tabletki. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii 15 izd [OFS 1.4.1.0015 Tablets. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation 15 ed.]. — URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru> (accessed: 26.05.2024) [in Russian]