

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-65-77>

Использование трехфакторного дисперсионного анализа для разработки состава растворов для фармацевтической печати пленок, диспергируемых в полости рта, на основе субстанции 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината

С. В. Тишков^{1,2}, В. К. Алексеев^{1,2}, Е. В. Блынская^{1,2}, С. Н. Суслина²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков sergey-tishkov@ya.ru

Введение. Одним из основных развивающихся направлений медицины и фармации является персонафикация фармакологической терапии. С целью персонафикации разрабатываются лекарственные формы с возможностью изменения дозы при производстве, позволяющие осуществлять проведение индивидуальной терапии для каждого пациента. В настоящее время существует два основных направления в разработке лекарственных форм для индивидуализированной терапии: методы двумерной (2D) и трехмерной (3D) печати, позволяющие получить лекарственный препарат, обладающий свойствами гибкого изменения размера, формы и дозы. Двумерная печать дополнительно характеризуется большей простотой приготовления лекарственных средств и позволяет получать пленки, диспергируемые в полости рта.

Цель исследования – разработка состава растворов («чернил»), содержащих активную фармацевтическую субстанцию (АФС) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, используемую в технологии струйной печати для получения пленок, диспергируемых в полости рта. Данная АФС обладает антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием и применяется во многих областях медицины, в частности кардиологии, неврологии, наркологии, психиатрии.

Материалы и методы. Измерение вязкости (Фармакопоя ЕАЭС 2.1.2.9. 201020009–2019) – ВПЖ-4 1.12 (Yancheng Jingwei Int'l Group Co., Ltd., КНР), измерение поверхностного натяжения – пузырьковый тензиометр (Sensadyne PC 900, M&N Technologies Inc., Флагстафф, США), определение относительной плотности (Фармакопоя ЕвразЭС 2.1.2.5. 201020005–2019) – пикнометр; термоструйный принтер Canon PIXMA TS5040 (Canon Inc, Tokyo, Japan), оснащенный печатающей головкой QY6-0089-000000. Кроме того, использовали методы расчета чисел Онезорге и Z, а для математического анализа полученных данных применяли полнофакторный трехуровневый дисперсионный анализ.

Результаты. Разработку проводили с применением метода дисперсионного анализа для изучения влияния факторов состава на исследуемые фармацевтико-технологические характеристики растворов. В качестве факторов состава использовали тип модификаторов вязкости и поверхностного натяжения, количественное соотношение вспомогательных веществ и воды очищенной, а также введение дополнительного поверхностно-активного вещества. Признаки, воздействие факторов на которые изучалось в данном исследовании, представлены характеристиками вязкости, истинной плотности растворов, поверхностным натяжением, числа Онезорге и растворимости АФС.

Заключение. При анализе полученных данных выявлено влияние каждого фактора и их взаимодействий, продемонстрированы их степени воздействия на фармацевтико-технологические характеристики растворов для печати. Получены средние значения характеристик по частным факторам состава растворов для определения наиболее оптимальных вспомогательных веществ для достижения целевых значений числа Z и наибольшего количественного содержания АФС в составе.

Ключевые слова: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, пленки, диспергируемые в полости рта, двумерная печать, дисперсионный анализ, струйная печать, число Онезорге

Для цитирования: Тишков С.В., Алексеев В.К., Блынская Е.В., Суслина С.Н. Использование трехфакторного дисперсионного анализа для разработки состава растворов для фармацевтической печати пленок, диспергируемых в полости рта, на основе субстанции 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(1):65–77.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-65-77>

The use of three-factor dispersion analysis to develop the composition of solutions for pharmaceutical printing of films dispersed in the oral cavity based on the substance 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate

Sergey V. Tishkov^{1,2}, Viktor K. Alekseev^{1,2}, Evgenija V. Blynskaya^{1,2}, Svetlana N. Suslina²

¹Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Sergey Valerievich Tishkov sergey-tishkov@ya.ru

Background. One of the main developing areas of medicine and pharmacy is the personification of pharmacological therapy. For the purpose of personification, dosage forms are being developed with the possibility of changing the dose during production, allowing for individual therapy for each patient. Currently, there are two main directions in the development of LF for individualized therapy: two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) printing methods that allow to obtain medicinal products of arbitrary size, shape and dose. Two-dimensional printing is additionally characterized by greater simplicity in the preparation of medicines (drugs) and allows you to obtain films dispersed in the oral cavity.

Aim. In this study, the composition of solutions ("ink") containing the active pharmaceutical ingredient (API) 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate used in inkjet printing technology to produce films dispersed in the oral cavity is being developed. This API has antioxidant, antihypoxant and membrane protective effects and is used in many fields of medicine, in particular, cardiology, neurology, narcology, psychiatry.

Materials and methods. Viscosity measurement (EAC Pharmacopoeia 2.1.2.9. 201020009–2019) – VPJ-4 1.12 (Yancheng Jingwei Int'l Group Co., Ltd., China), Surface tension measurement – bubble Tensiometer (Sensadyne PC 900, M&H Technologies Inc., Flagstaff, USA), Relative density determination (EAEU Pharmacopoeia 2.1.2.5. 201020005–2019) – pycnometer; Canon PIXMA TS5040 thermal jet printer (Canon Inc, Tokyo, Japan) equipped with a QY6-0089-000000 printhead. In addition, methods for calculating the Onesorge number and the Z number were used, and full-factor three-level analysis of variance was used for the mathematical analysis of the data obtained.

Results. The development was carried out using the method of dispersion analysis to study the influence of composition factors on the studied pharmaceutical and technological characteristics of solutions. The type of viscosity and surface tension modifiers, the quantitative ratio of excipients and purified water, as well as the introduction of an additional surfactant are used as composition factors. Among the studied pharmaceutical and technological characteristics are viscosity, true density of solutions, surface tension, Onesorge number and solubility of API.

Conclusion. The analysis of the obtained data revealed the influence of each factor and their interactions, demonstrated their degree of exposure to pharmaceutical and technological characteristics of printing solutions, and also obtained average values of characteristics for particular factors of the composition of solutions to determine the most optimal excipients to achieve the target values of the Z number and the highest quantitative content of API in the composition.

Keywords: 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, films dispersible in the oral cavity, two-dimensional printing, dispersion analysis, inkjet printing, Onesorge number

For citation: Tishkov S.V., Alekseev V.K., Blynskaya E.V., Suslina S.N. The use of three-factor dispersion analysis to develop the composition of solutions for pharmaceutical printing of films dispersed in the oral cavity based on the substance 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(1):65–77. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-65-77>

Введение

Персонализация лекарственных препаратов (ЛП) представляет собой направление, развивающееся последние несколько десятилетий, для которого, помимо изготовления генетически модифицированных высокотехнологичных лекарственных средств (ЛС), требуется применение подходов, обеспечивающих индивидуализацию терапии [1, 2]. В качестве таких подходов могут выступать лекарственные формы (ЛФ), которые позволяют обеспечить индивидуальное дозирование таблеток, пленок, капсул и т. д. Двумя основными подходами, используемыми принцип индивидуализации при создании ЛП, являются методы струйной/двумерной (2D) и аддитивной, или трехмерной (3D), печати [3, 4], позволяющие получить ЛФ заданного размера, формы и дозы. Двумерная печать дополнительно имеет преимущества, заключающиеся в простоте приготовления ЛС, и позволяет получать пленки, диспергируемые в полости рта [5]. Данная ЛФ подходит для создания ЛС на основе активных фармацевтических субстанций (АФС), характеризующихся большой шириотой фармакологических эффектов и возможностью применения в различных сферах медицины, со своими схемами лечения и соответственно эффективными терапевтическими дозами. В настоящей работе применяется АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭГПС), поскольку за счет широты ее фармакологических эффектов и применения в терапии хронической ишемической болезни сердца, в комплексной терапии депрессивных расстройств, при эндокринологических нарушениях и других для адекватной терапии необходимы различные лекарственные формы со своими дозировками. Заменить разработку большого количества ЛФ может создание пленок, диспергируемых в полости рта, с возможностью персонализации, для чего необходимо разработать составы растворов для печати. Наиболее часто используемыми вспомогательными веществами (ВВ) для получения растворов для струйной печати являются модификаторы вязкости и поверхностного натяжения полимерной природы, растворимые в водной среде, и поверхностно-активные вещества. Данные ВВ необходимы для стабильного формирования капель определенного диаметра и предотвращения образования капель-сателлитов, поскольку любые неравномерности в работе печатающих головок приводят к нарушению однородности дозирования индивидуально формируемой ЛФ [6, 7].

Цель исследования – разработка состава растворов («чернил»), содержащих АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, используемую в технологии струйной печати для получения пленок, диспергируемых в полости рта.

Материалы и методы

Используемые материалы: АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭГПС; ООО «Бион», Россия) (рис. 1).

Вспомогательные вещества. Полипропиленгликоль (ПГ – 1,2 Propylene glycol USP, BASF, Germany), глицерин (NeoFroxx GmbH, Germany), сорбитол/сорбит (Neosorb®, Roquette, Франция), мальтодекстрин (Maldex® Maltodextrin 1925 QS, Tereos Syral, Франция), полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400 – PEG-400, Sigma-Aldrich, USA), Твин 80 (Полисорбат 80, EM-PROVE® ESSENTIAL, Sigma-Aldrich, USA).

Используемое оборудование и методики. Измерение вязкости (Фармакопея ЕАЭС 2.1.2.9. 201020009–2019) – ВПЖ-4 1.12 (Yancheng Jingwei Int'l Group Co., Ltd., КНР), измерение поверхностного натяжения – пузырьковый тензиометр (Sensadyne PC 900, M&N Technologies Inc., Флагстафф, США), определение относительной плотности (Фармакопея ЕАЭС 2.1.2.5. 201020005–2019) – пикнометр; термоструйный принтер Canon PIXMA TS5040 (Canon Inc, Tokyo, Japan), оснащенный печатающей головкой QY6-0089-000000.

Расчет чисел Онезорге и Z. Пригодность к печати модельных растворов можно предсказать на основе Z-значения, которое обратно числу Онезорге (уравнение 1), и оба коэффициента, выступая как гидродинамические коэффициенты, показывают отношение сил поверхностного натяжения к инерциальным силам (с учетом вязких сил), число Z может быть вычислено по уравнению 2. Данные значения основаны на показателях вязкости, поверхностного натяжения и плотности растворов для печати, а также диаметра сопла [8].

Число Онезорге (Oh) и число Z рассчитывали по следующим формулам:

$$Oh = \frac{\eta}{\sqrt{d\rho\gamma}}, \quad (1)$$

$$Oh = \frac{\sqrt{d\rho\gamma}}{\eta}, \quad (2),$$

где d – диаметр отверстия, из которого формируется капля; ρ – истинная плотность жидкости; γ – поверхностное натяжение жидкости; и η – вязкость жидкости.

Число Z характеризует возможность применения физико-химических свойств растворов для печати,

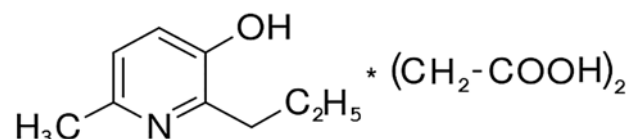


Рис. 1. Структурная формула 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината

Fig. 1. The structural formula of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate

в частности неудовлетворительные значения числа Z говорят об образовании капель с длинными хвостами или капель-сателлитов, движущихся рядом с реальной каплей [9]. Существует несколько общепринятых допустимых интервалов числа Z , например, J. Fromm определил значение больше 2 для достижения однородных капель [9, 10], N. Reis и соавт. – диапазон от 1 до 10 [11]. Несколько лет спустя D. Jang и соавт. провели исследование, в результате которого диапазон значений Z расширился от 4 до 14 [12]. D. Kuscer и соавт. сузили диапазон до 5–9 для оптимального образования капель [13]. Тем не менее в представленных источниках дополнительно описаны случаи применения растворов для печати как с более низкими, так и с более высокими значениями числа Z [9–13].

Дисперсионный анализ. Трехфакторный дисперсионный анализ (ANOVA – analysis of variance) [14–16] использовали для определения факторов, оказывающих преимущественное влияние на свойства пленок ЭГПС, диспергируемых в полости рта, а также взаимодействия факторов (т. е. взаимосвязи между переменными, в которой влияние одной переменной оказывает воздействие на другую).

В качестве факторов (независимых переменных) применяли: А – тип модификатора вязкости; Б – отношение модификатора вязкости и воды; В – наличие соразтворителя. Зависимыми переменными, используемыми в данной математической модели, служили динамическая вязкость ($\text{Па} \times \text{с}$), плотность ($\text{г}/\text{см}^3$), поверхностное натяжение ($\text{Н}/\text{м}$), растворимость АФС ($\text{г}/\text{мл}$), число Онезорге/число Z . Рассматривали влияние только на одно число Онезорге и соответственно число Z , поскольку значения числа Z для 2 типов принтеров являются зависимыми. Статистическая оценка результатов выполнена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и использования коммерчески доступного пакета статистического программного обеспечения (Minitab 17, США). Кроме того, рассчитывали стандартное отклонение и соответствие результатов нормальному распределению.

Результаты и обсуждение

Подбор оптимального состава и технологии осуществляли, исходя из ранее изученных свойств АФС (табл. 1), в частности из значений растворимости в воде очищенной и удовлетворительного уровня pH раствора (от 4 до 7) для применения в ротовой полости.

Для разработки модельных составов растворов для фармацевтической печати использовали модификаторы вязкости и поверхностного натяжения, указанные в разделе «Материалы и методы». В табл. 2 представлены модельные составы с различным соотношением ВВ, в растворы которых вводили АФС

в концентрациях, индивидуально подбиравшихся в результате исследований растворимости.

Таблица 1. Физико-химические свойства 2-этил-6-метил-3-гидроксиридина сукцината

Table 1. Physico-chemical properties of the 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxyriptide succinate

Показатель Indicator	Единицы измерения Units of measure	Результат Result
Молекулярная масса Molecular weight	Г/моль G/mol	255,55
pH 1 % раствора в воде pH 1 % solution in water	–	4,59 ± 0,5
Растворимость в воде Solubility in water	–	1:5
Растворимость в этиловом спирте Solubility in ethyl alcohol	–	1:5
Температура плавления Melting point	°C	109–115

Данные составы исследовали по таким характеристикам, как динамическая вязкость, плотность, поверхностное натяжение, растворимость АФС, числом Онезорге и Z . Эти показатели продемонстрированы в табл. 3.

Исходя из полученных свойств отбирали факторы, оказывающие наибольшее влияние на фармацевтико-технологические характеристики растворов для печати, с помощью дисперсионного анализа и критерия Фишера для создания на следующих этапах исследований оптимальной регрессионной математической модели и дальнейшей оптимизации состава с учетом важности каждой независимой переменной и взаимодействий факторов.

Полученные данные о фармацевтико-технологических свойствах модельных составов анализировали с помощью дисперсионного анализа. Изучали следующие факторы технологического процесса, влияющие на технологические характеристики растворов для струйной печати:

А – тип модификатора вязкости, А1 – пропиленгликоль, А2 – глицерин, А3 – полиэтиленгликоль-400, А4 – сорбит;

Б – соотношение модификатора вязкости и воды, Б1 – 1:9, Б2 – 2:8, Б3 – 3:7;

В – наличие соразтворителя: В1 – отсутствие твин 80, В2 – 1 % твин 80 (табл. 4).

Изучали влияние перечисленных факторов на критерии оптимизации (фармацевтико-технологические свойства) растворов для печати: динамическая вязкость, плотность, поверхностное натяжение,

Таблица 2. Составы модельных растворов для изучения растворимости активной фармацевтической субстанции и струйной печати

Table 2. Compositions of model solutions for studying the solubility of active pharmaceutical ingredient and inkjet printing

№	Полипропиленгликоль, г Propylene glycol, g	Глицерин, г Glycerol, g	Сорбит, г Sorbitol, g	Полиэтиленгликоль 400, г Polyethylene glycol 400, g	Твин 80, г Tween 80, g	Вода очищенная, г Purified water, g
1	10	—	—	—	—	90
2	20	—	—	—	—	80
3	30	—	—	—	—	70
4	10	—	—	—	1	89
5	20	—	—	—	1	79
6	30	—	—	—	1	69
7	—	10	—	—	—	90
8	—	20	—	—	—	80
9	—	30	—	—	—	70
10	—	10	—	—	1	89
11	—	20	—	—	1	79
12	—	30	—	—	1	69
13	—	—	10	—	—	90
14	—	—	20	—	—	80
15	—	—	30	—	—	70
16	—	—	10	—	1	89
17	—	—	20	—	1	79
18	—	—	30	—	1	69
19	—	—	—	10	—	90
20	—	—	—	20	—	80
21	—	—	—	30	—	70
22	—	—	—	10	1	89
23	—	—	—	20	1	79
24	—	—	—	30	1	69

растворимость АФС, число Онезорге. Воздействие факторов на число Z не изучали, поскольку данный параметр является производным от числа Онезорге.

Получали средние значения зависимых переменных от факторов (табл. 5) и, исходя из среднеквадратичных отклонений от них, рассчитывали основные параметры дисперсионного анализа, в частности F -критерий Фишера для каждого члена в модели.

Экспериментальный F -критерий Фишера (F_{exp}) сравнивали с его табличным значением (F_{tab}) при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и соответствующих степенях свободы, что позволило выявить статистиче-

скую значимость влияния факторов и их взаимодействий на технологические характеристики модельных таблеточных смесей ($\alpha = 0,05$; $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$), а также относительную степень влияния каждого фактора на результаты (табл. 6–10). Относительную степень влияния факторов и их взаимодействий рассчитывали, исходя из процентной доли сумм квадратов (SS) факторов в суммарном значении квадратов дисперсий всех факторов (SS_T) и взаимодействий различных порядков, отраженной в последней строчке.

При анализе средних значений числа Онезорге (см. табл. 5) для каждого уровня факторов, отраженных в табл. 4, F_{exp} (см. табл. 6) были существенно

Таблица 3. Результаты испытания модельных растворов для струйной печати

Table 3. Results of testing model solutions for inkjet printing

№	Динамическая вязкость, $\times 10^3$ Па \times с Dynamic viscosity, $\times 10^3$ Pa \times s	Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	Поверхностное натяжение, Н/м Surface tension, N/m	Число Онезорге Ohnesorge number (Oh)	Z = 1/Oh	Растворимость активной фармацевтической субстанции, г/100 мл Active pharmaceutical ingredient solubility, g/100 ml
1	2,665 \pm 0,08	1,031 \pm 0,031	0,075 \pm 0,002	0,100 \pm 0,003	9,925 \pm 0,298	20,000 \pm 0,600
2	4,495 \pm 0,135	1,073 \pm 0,032	0,066 \pm 0,002	0,180 \pm 0,005	5,616 \pm 0,168	20,000 \pm 0,600
3	6,510 \pm 0,195	1,069 \pm 0,032	0,062 \pm 0,002	0,270 \pm 0,008	3,750 \pm 0,113	20,000 \pm 0,600
4	2,676 \pm 0,08	1,052 \pm 0,032	0,070 \pm 0,002	0,100 \pm 0,003	9,611 \pm 0,288	17,700 \pm 0,531
5	3,843 \pm 0,115	1,064 \pm 0,032	0,064 \pm 0,002	0,160 \pm 0,005	6,421 \pm 0,193	21,100 \pm 0,633
6	5,343 \pm 0,16	1,067 \pm 0,032	0,059 \pm 0,002	0,220 \pm 0,007	4,466 \pm 0,134	23,600 \pm 0,708
7	2,24 \pm 0,067	1,064 \pm 0,032	0,09 \pm 0,003	0,080 \pm 0,002	13,109 \pm 0,393	17,600 \pm 0,528
8	2,515 \pm 0,075	1,081 \pm 0,032	0,081 \pm 0,002	0,090 \pm 0,003	11,134 \pm 0,334	14,000 \pm 0,42
9	3,716 \pm 0,111	1,094 \pm 0,033	0,086 \pm 0,003	0,130 \pm 0,004	7,810 \pm 0,234	11,800 \pm 0,354
10	1,713 \pm 0,051	1,041 \pm 0,031	0,071 \pm 0,002	0,070 \pm 0,002	15,070 \pm 0,452	24,400 \pm 0,732
11	2,263 \pm 0,068	1,093 \pm 0,033	0,076 \pm 0,002	0,080 \pm 0,002	12,091 \pm 0,363	23,000 \pm 0,690
12	3,285 \pm 0,099	1,098 \pm 0,033	0,067 \pm 0,002	0,130 \pm 0,004	7,855 \pm 0,236	22,100 \pm 0,663
13	2,819 \pm 0,085	1,064 \pm 0,032	0,077 \pm 0,002	0,100 \pm 0,003	9,660 \pm 0,29	21,200 \pm 0,636
14	3,828 \pm 0,115	1,070 \pm 0,032	0,085 \pm 0,003	0,130 \pm 0,004	7,490 \pm 0,225	18,100 \pm 0,543
15	4,999 \pm 0,15	1,075 \pm 0,032	0,082 \pm 0,002	0,180 \pm 0,005	5,626 \pm 0,169	12,700 \pm 0,381
16	2,848 \pm 0,085	1,053 \pm 0,032	0,065 \pm 0,002	0,110 \pm 0,003	8,732 \pm 0,262	18,700 \pm 0,561
17	3,831 \pm 0,115	1,065 \pm 0,032	0,066 \pm 0,002	0,150 \pm 0,005	6,561 \pm 0,197	14,000 \pm 0,420
18	5,391 \pm 0,162	1,074 \pm 0,032	0,063 \pm 0,002	0,220 \pm 0,007	4,577 \pm 0,137	12,500 \pm 0,375
19	2,017 \pm 0,061	1,076 \pm 0,032	0,087 \pm 0,003	0,070 \pm 0,002	14,422 \pm 0,433	14,000 \pm 0,420
20	3,098 \pm 0,093	1,100 \pm 0,033	0,084 \pm 0,003	0,110 \pm 0,003	9,288 \pm 0,279	13,500 \pm 0,405
21	3,930 \pm 0,118	1,129 \pm 0,034	0,079 \pm 0,002	0,140 \pm 0,004	7,195 \pm 0,216	10,300 \pm 0,309
22	2,431 \pm 0,073	1,071 \pm 0,032	0,069 \pm 0,002	0,090 \pm 0,003	10,581 \pm 0,317	16,400 \pm 0,492
23	3,510 \pm 0,105	1,102 \pm 0,033	0,070 \pm 0,002	0,130 \pm 0,004	7,522 \pm 0,226	14,900 \pm 0,447
24	4,539 \pm 0,136	1,134 \pm 0,034	0,066 \pm 0,002	0,180 \pm 0,005	5,704 \pm 0,171	11,300 \pm 0,339

выше F_{tab} для фактора Б, А и взаимодействия факторов А и Б, которые, соответственно, оказывали наибольшее влияние на данный показатель. Кроме того, все факторы и взаимодействия факторов воздействовали на число Онезорге. Наиболее существенное влияние оказывало количественное соотношение модификатора вязкости и воды и вид модификатора вязкости. Значимость влияния факторов А и Б имеет сопоставимое значение, которое отражается во вкладе в общую сумму квадратов, однако следует отметить

взаимодействие факторов А и Б, что слегка искажает определение ведущей роли соотношений растворителя и основных ВВ. Практически отсутствующий вклад фактора В (0,34 %) во влияние на число Онезорге растворов можно объяснить относительно низким содержанием соразтворителя и его влиянием только на некоторые значения, определяющие данный показатель, что будет продемонстрировано при дисперсионном анализе других зависимых переменных. Распределение средних значений по группам

Таблица 4. Характеристика переменных факторов, влияющих на показатели растворов для фармацевтической печати

Table 4. Characteristics of variable factors influencing the performance of solutions for pharmaceutical printing

Уровень Level	Фактор Factor		
	А	Б	В
	тип модификатора вязкости viscosity modifier type	соотношение модификатора вязкости и воды viscosity modifier to water ratio	наличие 1 % соразстворителя presence of 1 % co-solvent
1	Полипропиленгликоль Polypropylene glycol	1:9	Отсутствует Absent
2	Глицерин Glycerol	2:8	В наличии Available
3	Полиэтиленгликоль 400 Polyethylene glycol 400	3:7	—
4	Сорбит Sorbitol	—	—

Таблица 5. Средние значения зависимых переменных, полученные для исследуемых групп независимых переменных

Table 5. The mean values of the dependent variables obtained for the studied groups of independent variables

Фактор Factor	N	Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	Растворимость активной фар- мацевтической субстанции, г/100 мл Active pharmaceutical ingredient solubility, g/100 ml	Поверхностное натяжение, Н/м Surface tension, N/m	N	Динамическая вязкость, × 10 ³ Па × с Dynamic viscosity, × 10 ³ Pa × s	Число Онезорге Ohnesorge number
Фактор А Factor A							
Фактор А1 Factor A1	18	1,059	20,400	0,063	42	4,254	0,171
Фактор А2 Factor A2	18	1,078	18,816	0,075	42	2,671	0,096
Фактор А3 Factor A3	18	1,066	16,200	0,070	42	3,951	0,149
Фактор А4 Factor A4	18	1,102	13,400	0,072	42	3,242	0,119
Фактор Б Factor B							
Фактор Б1 Factor B1	24	1,056	18,750	0,072	56	2,426	0,091
Фактор Б2 Factor B2	24	1,080	17,325	0,071	56	3,450	0,130
Фактор Б3 Factor B3	24	1,092	15,537	0,067	56	4,712	0,181
Фактор В Factor B							
Фактор В1 Factor B1	36	1,077	16,100	0,077	84	3,587	0,131
Фактор В2 Factor B2	36	1,076	18,308	0,063	84	3,472	0,137

Таблица 6. Дисперсионный анализ числа Онезорге растворов для струйной фармацевтической печати

Table 6. Dispersion analysis of the Ohnesorge number of solutions for inkjet pharmaceutical printing

Источник дисперсии (фактор) Source of variance (factor)	Число степеней свободы Degrees of freedom	Сумма квадратов Sum of squares (SS)	Средний квадрат Middle square	F экспериментальное F experimental	F табличное F tabular	SSF/SST, %
А	3	0,136650	0,045550	53791,94	8,55	32,12
Б	2	0,232397	0,116198	137223,44	19,5	54,63
В	1	0,001426	0,001426	1683,76	253	0,34
А × Б	6	0,029489	0,004915	5804,10	3,70	6,93
А × В	3	0,019123	0,006374	7527,86	8,55	4,50
Б × В	2	0,000374	0,000187	221,10	19,5	0,09
А × Б × В	6	0,005790	0,000965	1139,71	3,70	1,36
Остаток Error	144	0,000122	0,000001	—	—	0,03
Сумма Total	167	0,425371	—	—	—	100,00

факторов для числа Онезорге продемонстрировано на рис. 2.

При рассмотрении уровней факторов можно выделить увеличение значений числа Онезорге при соответствующем увеличении количества модификатора вязкости в растворе (см. рис. 2). Данный эффект можно объяснить решающим вкладом увеличения вязкости и поверхностного натяжения при увеличении доли полимеров. Наибольшие значения числа Онезорге наблюдаются при применении ПГ и ПЭГ-400, наименьшие – при использовании глицерина и сорбита. Разница между средними значениями

составов с твином 80 и без него незначительна, что также подтверждает низкие значения относительной важности фактора.

Средние значения истинной плотности модельных растворов и расчет основных показателей и F -критерия (см. табл. 7) демонстрируют статистически значимое влияние факторов А и Б на данный показатель. Относительная степень влияния вида и количества модификатора вязкости и поверхностного натяжения показывает наибольшее значение (44,53 %), сравнимое с относительной степенью влияния количества данного компонента (38,12 %). Однако, учитывая статистически значимое взаимодействие представленных факторов, нельзя однозначно судить о степени влияния факторов А и Б, поскольку существует взаимное влияние одного фактора на другой. Практически отсутствующее воздействие на зависимую переменную добавления твина 80 можно объяснить его низким содержанием в растворе.

Наименьшие значения плотности для фактора Б ожидаемо наблюдаются при меньшем количестве ВВ, при этом такие эффекты, как отклонение от линейной зависимости, объясняются влиянием растворимости и содержания АФС (рис. 3). Значения плотности растворов с различными типами модификаторов вязкости коррелируют с теоретическими значениями плотности данных ВВ. Добавление твина 80 незначительно повышает плотность растворов, что подтверждает низкое влияние данного фактора на уровне среднеквадратичного отклонения.

На концентрацию АФС, находящейся в растворе, достоверно оказывали влияние все факторы дисперсионного анализа и преимущественно вид модификатора

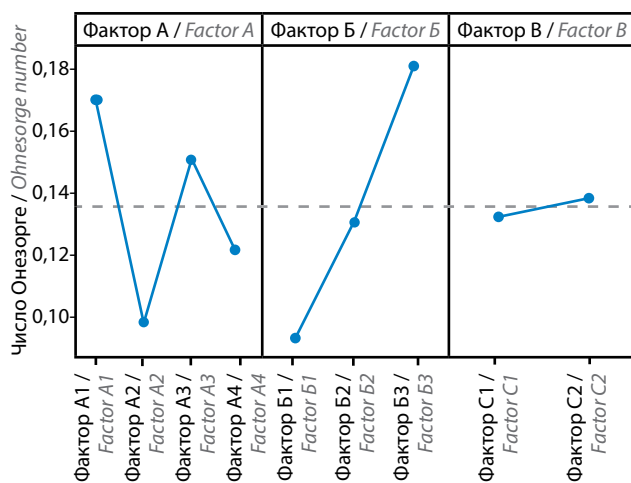


Рис. 2. Средние значения числа Онезорге растворов для струйной фармацевтической печати, отражающие влияние различных уровней факторов

Fig. 2. Average values of the Ohnesorge number of solutions for inkjet pharmaceutical printing, reflecting the influence of levels factors

Таблица 7. Дисперсионный анализ значений истинной плотности растворов для фармацевтической печати, г/см³

Table 7. Analysis of variance for density values g/cm³

Фактор Factor	Число степеней свободы Degrees of freedom	Сумма квадратов Sum of squares (SS)	Средний квадрат Middle square	F экспериментальное F experimental	F табличное F tabular	SS _F /SS _T %
А	3	0,018799	0,006266	230,66	8,59	44,53
Б	2	0,016090	0,008045	296,13	19,50	38,12
В	1	0,000012	0,000012	0,42	251,00	0,03
А × Б	6	0,003809	0,000635	23,37	3,77	9,02
А × В	3	0,000214	0,000071	2,62	8,59	0,51
Б × В	2	0,000123	0,000062	2,27	19,50	0,29
А × Б × В	6	0,001863	0,000310	11,43	3,77	4,41
Остаток Error	48	0,001304	0,000027	—	—	3,09
Сумма Total	71	0,042213	—	—	—	100,00

вязкости (40,96 %), далее среди факторов следует выделить взаимодействие факторов А и В (23,35 %); А и Б (14,33 %), а также количественное содержание ВВ (10 %) и наличие соразтворителя (7,06 %) (см. табл. 8). Ввиду статистической значимости взаимодействий факторов нельзя достоверно утверждать, что основной вклад в изменение растворимости АФС в растворах вносит фактор А. Однако основное влияние на растворимость данного фактора объясняется наибольшим диапазоном варируемости средних значений уровней факторов (рис. 4).

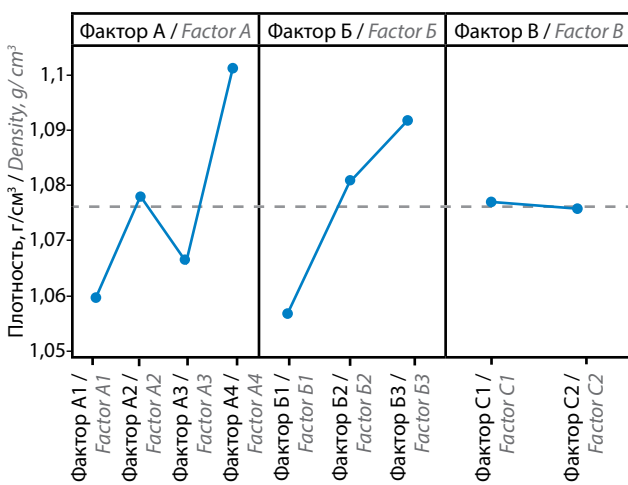


Рис. 3. Средние значения истинной плотности растворов различных уровней факторов

Fig. 3. Average values of the true density of solutions of various levels of factors

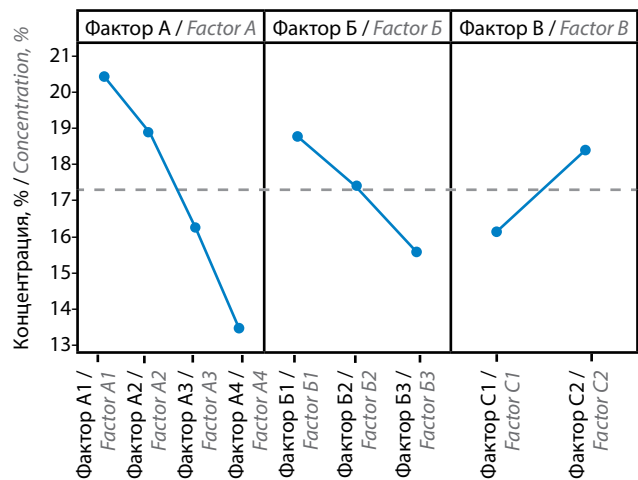


Рис. 4. Средние значения количественного содержания активной фармацевтической субстанции в растворах для фармацевтической печати, распределенные по различным уровням факторов

Fig. 4. Average values of the quantitative content of active pharmaceutical ingredient in solutions for pharmaceutical printing, distributed by various levels of factors

Исходя из продемонстрированных средних значений (см. рис. 4) можно сделать вывод о том, что в целом при увеличении доли модификаторов вязкости растворимость АФС падает. Однако из анализа результатов табл. 3 можно сделать заключение о том, что данная закономерность не характерна для составов с ПГ. Кроме того, составы с ПГ показали наилучшую среднюю растворимость (20,4 г/100 мл) по сравнению с глицерином (18,8 г/100 мл), с ПЭГ-400 (16,2 г/100 мл),

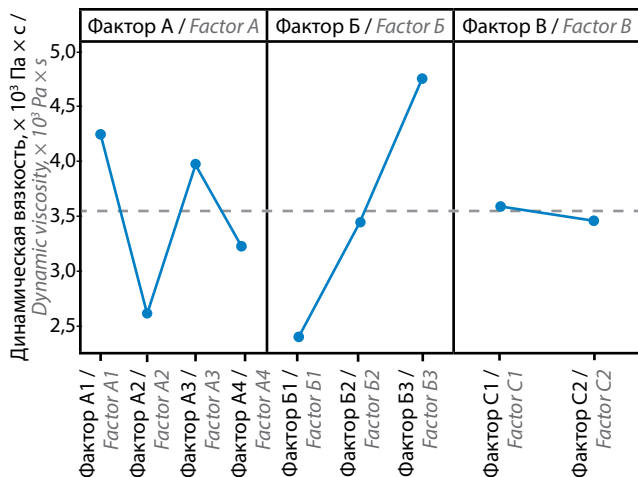


Рис. 5. Средние значения динамической вязкости растворов для фармацевтической печати, распределенные по различным уровням факторов

Fig. 5. Average values of dynamic viscosity of solutions for pharmaceutical printing, distributed over various levels of factors

а наихудшую – растворы с сорбитолом (13,4 г/100 мл). Добавление 1 % твина 80 увеличивает возможную концентрацию АФС в растворе с содержания 16,1 г/100 мл до 18,3 г/100 мл. Данные результаты позволяют сделать вывод о возможном сочетании подобранного модификатора вязкости и твина 80 для обеспечения наилучшего результата, что подтверждают данные табл. 8.

На значения динамической вязкости основное влияние оказали факторы Б, А и взаимодействие 2 факторов при сравнительно низком воздействии 1 % солюбилизатора (см. табл. 9), что объясняется его

низким содержанием в растворах и относительно низкой вязкостью. Кроме того, анализ динамической вязкости демонстрирует наибольшую корреляцию ее значений с количественным соотношением ВВ (62,58 %), что обеспечивается относительно широким вариационным рядом и схожими функциональными характеристиками отобранных ВВ.

При рассмотрении средних значений динамической вязкости по уровням факторов отмечены наименьшие значения для составов с глицерином ($2,67 \times 10^3 \text{ Па} \times \text{с}$) и соотношением смеси раствора с модификатором вязкости – 1:9 ($2,42 \times 10^3 \text{ Па} \times \text{с}$). ПЭГ-400 и сорбит показали близкие средние значения вязкости: соответственно 3,95 и $3,24 \times 10^3 \times \text{Па} \times \text{с}$, а наиболее высокое значение – ПГ ($4,25 \times 10^3 \text{ Па} \times \text{с}$) (рис. 5). Кроме того, средние значения составов без твина 80 ($3,58 \times 10^3 \text{ Па} \times \text{с}$) не имели особенно значимых отличий средних значений от составов с твином 80 ($3,47 \times 10^3 \text{ Па} \times \text{с}$).

Интерпретация результатов анализа поверхностного натяжения растворов для фармацевтической печати (см. табл. 10) показывает, что поверхностное натяжение в полученных составах определяется в соответствии с функциональным назначением солюбилизатора, в меньшей степени видом модификатора вязкости и сочетанием факторов Б и В. Еще менее значительно (4,51 %) на данную характеристику оказывает влияние фактор Б (количественное содержание модификатора вязкости). Несмотря на большее количественное содержание модификаторов вязкости при их схожей функциональной характеристике, основное воздействие оказывает фактор В, что наблюдается при сравнении средних значений поверхностного

Таблица 8. Дисперсионный анализ количественного содержания (концентрации) активных фармацевтических субстанций в растворах для фармацевтической печати, г/100 мл

Table 8. Dispersion analysis of the quantitative content of active pharmaceutical ingredient in solutions for pharmaceutical printing, g/100 ml

Фактор / Factor	Число степеней свободы / Degrees of freedom	Сумма квадратов / Sum of squares (SS)	Средний квадрат / Middle square	F экспериментальное / F experimental	F табличное / F tabular	SS _F /SS _T %
А	3	509,28	169,761	1715,70	8,55	40,96
Б	2	124,37	62,184	628,46	19,5	10,0
В	1	87,78	87,781	887,16	253,0	7,06
А × Б	6	178,16	29,694	300,10	3,7	14,33
А × В	3	290,34	96,781	978,12	8,55	23,35
Б × В	2	21,05	10,524	106,36	19,5	1,69
А × Б × В	6	27,74	4,624	46,73	3,7	2,23
Остаток / Error	144	4,75	0,099	–	–	0,38
Сумма / Total	167	1243,48	–	–	–	100,0

Таблица 9. Дисперсионный анализ динамической вязкости растворов для фармацевтической печати, $\times 10^3 \text{ Па} \times \text{с}$ Table 9. Dispersion analysis of dynamic viscosity of solutions for pharmaceutical printing, $\times 10^3 \text{ Pa} \times \text{s}$

Фактор Factor	Число степеней свободы Degrees of freedom	Сумма квадратов Sum of squares (SS)	Средний квадрат Middle square	F экспериментальное F experimental	F табличное F tabular	SS _F /SS _T , %
А	3	63,921	21,307	38555,59	8,55	27,26
Б	2	146,777	73,3887	132798,73	19,5	62,58
В	1	0,556	0,5555	1005,22	253,0	0,24
А × Б	6	11,532	1,9219	3477,80	3,7	4,92
А × В	3	8,78	2,9266	5295,75	8,55	3,74
Б × В	2	0,197	0,0987	178,59	19,5	0,08
А × Б × В	6	2,682	0,447	808,93	3,7	1,14
Остаток Error	144	0,08	0,0006	—	—	0,03
Сумма Total	167	234,525	—	—	—	100,0

Таблица 10. Дисперсионный анализ поверхностного натяжения растворов для фармацевтической печати, Н/м

Table 10. Dispersion analysis of surface tension of solutions for pharmaceutical printing, N/m

Фактор Factor	Число степеней свободы Degrees of freedom	Сумма квадратов Sum of squares (SS)	Средний квадрат Middle square	F экспериментальное F experimental	F табличное F tabular	SS _F /SS _T , %
А	3	0,001542	0,000514	237,79	8,59	20,38
Б	2	0,000341	0,000171	78,99	19,5	4,51
В	1	0,003639	0,003639	1684,17	251	48,08
А × Б	6	0,000333	0,000055	25,67	3,77	4,40
А × В	3	0,00048	0,00016	74,05	8,59	6,34
Б × В	2	0,000895	0,000448	207,19	19,5	11,83
А × Б × В	6	0,000234	0,000039	18,01	3,77	3,09
Остаток Error	48	0,000104	0,000002	—	—	1,37
Сумма Total	71	0,007568	—	—	—	100,0

натяжения для групп, разделенных на уровни факторов. Кроме того, высокий уровень влияния взаимодействия факторов Б и В может свидетельствовать о синергетическом эффекте, вызываемом увеличением доли модификатора вязкости и добавления со-растворителя.

Фактор Б показывает линейную зависимость уменьшения поверхностного натяжения с 0,0727900 до 0,0675625 Н/м в зависимости от соотношения ВВ и воды очищенной (рис. 6) при увеличении количе-

ства модификаторов вязкости. Кроме того, добавление 1 % твина 80 вызывало снижение среднего значения поверхностного натяжения с 0,0776 до 0,0634 Н/м. Для фактора А наименьшее поверхностное натяжение наблюдали для составов с пропиленгликолем (0,0631 Н/м), а наибольшее — для составов с глицерином (0,0756 Н/м).

В табл. 11 продемонстрированы значения коэффициентов детерминации (R^2), скорректированных коэффициентов детерминации (R^2_{corr}), характеризующие

Таблица 11. Стандартные отклонения (S) и коэффициенты детерминации (R^2 и R^2_{corr} , %) переменных показателей моделиTable 11. Standard deviations (S) and coefficients of determination (R^2 и R^2_{corr} , %) of model indicator variables

Исследуемая характеристика Characteristic investigated	S	R^2	R^2_{corr}
Число Онезорге Ohnesorge number	0,0009202	99,97	99,97
Истинная плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	0,0052122	96,91	95,43
Концентрация АФС, г/100 мл Active pharmaceutical ingredient concentration, g/100 ml	0,314557	99,62	99,44
Динамическая вязкость, Па × с Dynamic viscosity, Pa × s	0,0235081	99,97	99,96
Поверхностное натяжение, Н/м Surface tension, N/m	0,00147	98,63	97,97

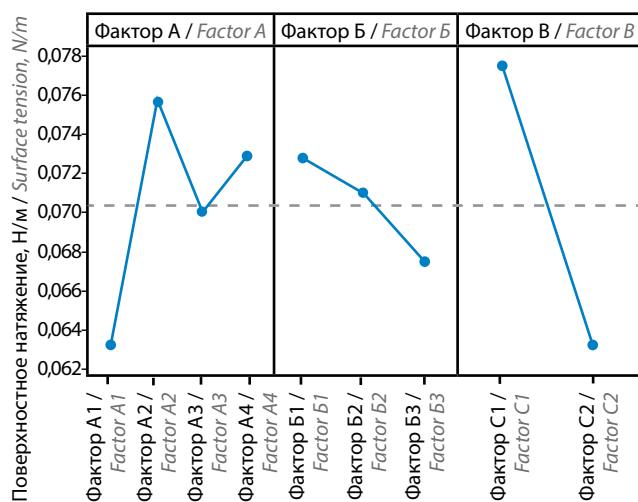


Рис. 6. Средние значения поверхностного натяжения различных уровней факторов дисперсионного анализа

Fig. 6. Average values of surface tension of various levels of dispersion analysis factors

соответствие разработанной модели, включающей факторы и взаимодействия факторов, экспериментальным данным.

Все изученные фармацевтико-технологические характеристики растворов ЭГПС для фармацевтической печати показали высокие значения R^2 от 96,91 до 99,97 % и R^2_{corr} от 95,43 до 99,97 %, что говорит о высокой согласованности математической модели дисперсионного анализа и экспериментальных данных и сильной степени влияния всех изучаемых

факторов и взаимодействий факторов. Наиболее низкими значениями R^2 обладали значения истинной плотности, что можно объяснить влиянием на данный показатель случайных факторов, например температуры окружающей среды.

Заключение

При анализе полученных данных методом полнофакторного дисперсионного анализа для выявления влияния каждого фактора, а также их взаимодействий показано преимущественное воздействие факторов количественного соотношения модификатора вязкости и воды и вида модификатора вязкости на число Онезорге и, соответственно, значение Z . С уменьшением соотношения модификатора вязкости с водой очищенной в среднем также уменьшается число Z . Выявлено относительно низкое влияние введения 1 % твина 80 в раствор на большинство зависимых переменных, несмотря на существенное снижение поверхностного натяжения. Кроме того, зафиксировано существенное увеличение растворимости АФС при добавлении 1 % твина 80. При сравнении средних значений зависимых переменных по уровням факторов дисперсионного анализа можно выявить независимые переменные, обеспечивающие наилучшую растворимость АФС в водном растворе и находящиеся в оптимальном диапазоне числа Z . Данное сочетание представляет собой факторы с уровнями: А3, Б3, В2, т.е. раствор, содержащий 23 % ЭГПС, 1 % твин 80 и полипропиленгликоль с водой очищенной в соотношении 3:7.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019;74(1):61–70. DOI: 10.15690/vramn1108
Dedov I.I. Personalized medicine. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2019;74(1):61–70. DOI: 10.15690/vramn1108
2. Tran D.T., Dahlin A. Pharmacometabolomics: general applications of metabolomics in drug development and personalized medicine. In: metabolomics: recent advances and future applications. Cham: Springer International Publishing, 2023: p. 127–64. DOI: 10.1007/978-3-031-39094-4_5
3. Arshad M.S., Shahzad A., Abbas N. et al. Preparation and characterization of indomethacin loaded films by piezoelectric inkjet printing: a personalized medication approach. Pharmaceutical Development and Technology 2020;25(2): 197–205. DOI: 10.1080/10837450.2019.1684520
4. Enke M., Kühne K., Seyferth S. et al. 3D screen printing enables application of integrated QR codes on pharmaceutical dosage forms in mass production – a game changer. Biomed J Sci Tech Res 2022;41(3):32889–95. DOI: 10.26717/BJSTR.2022.41.006630
5. Carou-Senra P., Rodríguez-Pombo L., Awad A. et al. Inkjet printing of pharmaceuticals. Adv Mater 2024;36(11):2309164:1–28. DOI: 10.1002/adma.202309164
6. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В. и др. Особенности двумерной печати лекарственных форм в фармацевтической технологии. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств 2020;2:28–39. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.48.31.005
Alekseev K.V., Blynskaja E.V., Tishkov S.V. et al. Features of two-dimensional printing of dosage forms in pharmaceutical technology. Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennykh sredstv = Issues of Quality Assurance of Medicines 2020;2:28–39. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.48.31.005. (In Russ.).
7. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В. и др. Технология двумерной печати лекарственных форм в системе персонализированной медицины. Биофармацевтический журнал 2020;12(3):14–21. DOI: 10.30906/2073-8099-2020-12-3-14-21
Alekseev K.V., Blynskaja E.V., Tishkov S.V. et al. The technology of two-dimensional printing of dosage forms in the personalized medicine system. Biofarmaceuticheskij zhurnal = Biopharmaceutical Journal 2020;12(3):14–21. (In Russ.). DOI: 10.30906/2073-8099-2020-12-3-14-21
8. Castrejón-Pita A.A., Betton E.S., Campbell N. et al. Formulation, quality, cleaning, and other advances in inkjet printing. Atomiz Spr 2021;31(4):57–79. DOI: 10.1615/AtomizSpr.2020034559
9. Fromm J. E. Numerical calculation of the fluid dynamics of drop-on-demand jets. IBM J Res Devel 1984;28(3):322–33. DOI: 10.1147/rd.283.0322
10. Azizi Macheqposhti S., Movahed S., Narayan R.J. Physicochemical parameters that underlie inkjet printing for medical applications. Biophys Rev (Melville) 2020;1(1):1–33. DOI: 10.1063/5.0011924
11. Reis N., Ainsley C., Derby B. Ink-jet delivery of particle suspensions by piezoelectric droplet ejectors. J Appl Physics 2005;97(9). DOI: 10.1063/1.1888026
12. Jang D., Kim D., Moon J. Influence of fluid physical properties on ink-jet printability. Langmuir 2009;25(5):2629–35. DOI: 10.1021/la900059m
13. Kuscer D., Stavber G., Trefalt G. et al. Formulation of an aqueous titania suspension and its patterning with ink-jet printing technology. J Am Ceramic Soc 2012; 95 (2): 487–93. DOI: 10.1111/j.1551-2916.2011.04876.x
14. Breitsohl H. Beyond ANOVA: An introduction to structural equation models for experimental designs. Organizat Res Meth 2019;22(3):649–77. DOI: 10.1177/1094428118754988
15. Chen W.H., Uribe M.C., Kwon E.E. et al. A comprehensive review of thermoelectric generation optimization by statistical approach: Taguchi method, analysis of variance (ANOVA), and response surface methodology (RSM). Renewable and Sustainable Energy Rev 2022;169(112917):1–17. DOI: 10.1016/j.rser.2022.112917
16. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Применение дисперсионного анализа с целью подбора вспомогательных веществ для получения лиофилизированных таблеток ГК-2. Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2019; 1:117–126. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP1.142
Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. et al. Use of analysis of variance to select excipients for lyophilized tablets GK2. Vestnik VGU. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy 2019;1:117–26. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP1.142

Вклад авторов

С.В. Тишков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.К. Алексеев: получение материала исследования, написание текста рукописи, анализ полученных данных;
Е.В. Блынская: разработка дизайна исследования, обобщение материала исследования;
С.Н. Суслина: обзор публикаций по теме, анализ материала.

Authors' contribution

S.V. Tishkov: development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;
V.K. Alekseev: obtaining research material, writing the text of the manuscript, analysis of the data obtained;
E.V. Blynskaya: development of research design, generalization of research material;
S.N. Suslina: review of publications on the topic, analysis of the material.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Тишков / S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>
В.К. Алексеев / V.K. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-3542-0024>
Е.В. Блынская / E.V. Blynskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>
С.Н. Суслина / S.N. Suslina: <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.06.2024. Принята в печать: 06.03.2025. Опубликована онлайн: **.**.2025.

Article received: 08.06.2024. Accepted for publication: 06.03.2025. Published online: **.**.2025.