

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-53-62>

Оптимизация процесса влажной грануляции методом поверхностного отклика при получении таблеток ГСБ-106

С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.Л. Дорофеев

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

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков tishkov_sv@academpharm.ru

Введение. Ключевым компонентом фармацевтической разработки являются оптимизация и обоснование технологических процессов, поскольку влияние критических параметров процесса на критические параметры качества составляет одно из измерений проектного поля, в рамках которого создается лекарственный препарат. В данном исследовании показана взаимосвязь между условиями влажного гранулирования и характеристиками таблеток ГСБ-106.

Цель исследования – изучить влияние критических параметров процесса влажного гранулирования на основные показатели таблеток ГСБ-106 при разработке оптимального технологического режима, используя план Бокса–Бенкена.

Материалы и методы. Используемое оборудование: высокоскоростной смеситель-гранулятор GSL-12 (Etorch, Китай), гранулятор с функцией просеивания WG-30 (Pharmag, Германия), ручной гидравлический пресс ПРГ-50 (Россия), анализаторы: прочности – TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания), распадаемости – SVM 221 (ERWEKA, Германия), истираемости – PTF 3DR (Pharma Test, Германия). Математическое планирование эксперимента осуществляли с использованием метода поверхностного отклика с трехуровневым планом Бокса–Бенкена, применяли регрессионный и дисперсионный анализ, многокритериальную оптимизацию с помощью обобщенной желательности по Дерринжеру–Суичу.

Результаты. Для разработки технологического процесса проведено 15 экспериментов во всем диапазоне варьирования факторов, таких как продолжительность перемешивания, скорость вращения лопастей, количество гранулирующего раствора. Изучали следующие фармацевтико-технологические характеристики: прочность таблеток на раздавливание и распадаемость при давлении прессования 5 и 10 кН/м², а также истираемость. Исходя из полученных данных, разрабатывали уравнения регрессионного анализа для каждой изучаемой характеристики, сравнивали полученные модели по коэффициентам детерминации, оценивали статистическую значимость членов уравнений и оптимизировали уравнения регрессии путем избавления от статистически незначимых членов уравнения. После построения математической модели с адекватной прогностической способностью проводили многокритериальную оптимизацию с помощью обобщенной желательности по Дерринжеру–Суичу.

Заключение. Многокритериальная оптимизация позволила определить наиболее оптимальное сочетание управляющих факторов в соответствии с приоритизацией желательности фармацевтико-технологических характеристик. Выявленный оптимальный технологический режим заключается во введении 68,7 мл воды очищенной во время гранулирования и перемешивания таблеточной смеси в течение 9,9 мин со скоростью вращения лопастной мешалки 200 об/мин. Перечисленные параметры процесса обеспечивают наиболее оптимальные фармацевтико-технологические характеристики таблеток.

Ключевые слова: ГСБ-106, метод поверхностного отклика, трехуровневый план Бокса–Бенкена, прочность таблеток на раздавливание, распадаемость, истираемость

Для цитирования: Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Дорофеев В.Л. Оптимизация процесса влажной грануляции методом поверхностного отклика при получении таблеток ГСБ-106. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(3):53–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-53-62>

Optimization of wet granulation by surface response method in obtaining GSB-106 tablets

Sergey V. Tishkov, Evgenia V. Blynskaya, Konstantin V. Alekseev, Vladimir L. Dorofeev

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

Contacts: Sergey Valerievich Tishkov tishkov_sv@academpharm.ru

Background. A key component of pharmaceutical development is the optimization and justification of technological processes, since the influence of critical process parameters (KPP) on critical quality indicators (CPC) is one of the dimensions of the design field within which a medicinal product (LP) is created. This study shows the relationship between the conditions of wet granulation and the characteristics of GSB-106 tablets.

Aim. To study the effect of wet granulation PPC on the main parameters of GSB-106 tablets in the development of an optimal technological regime using the Box–Behnken plan.

Materials and methods. Equipment used: high-speed mixer granulator GSL-12 (Etorch, China), granulator with screening function WG-30 (Pharmag, Germany); manual hydraulic press PRG-50 (Russia); strength analyzer TBF 1000 (Copley Scientific, UK); disintegration analyzer SVM 221 (Erweka, Germany); PTF 3DR abrasion analyzer (Pharma Test, Germany). The mathematical planning of the experiment was carried out using the surface response method with a three-level Box–Behnken plan, regression and variance analysis were applied, and multi-criteria optimization using generalized desirability by Derringer–Suich.

Results. To develop the technological process, 15 experiments were conducted in the entire range of varying factors, such as the duration of mixing, the speed of rotation of the blades, and the amount of granulating solution. The following pharmaceutical and technological characteristics were studied: crushing strength and disintegration of tablets at a pressing pressure of 5 kN/m², 10 kN/m², as well as abrasion resistance. Based on the data obtained, regression analysis equations were developed for each studied characteristic, the obtained models were compared by determination coefficients, the statistical significance of the equation terms was evaluated, and regression equations were optimized by getting rid of statistically insignificant equation terms. After constructing a mathematical model with adequate predictive ability, multi-criteria optimization was performed using generalized Derringer–Suich desirability.

Conclusion. Multi-criteria optimization allowed us to determine the most optimal combination of control factors in accordance with the prioritization of the desirability of pharmaceutical and technological characteristics. The identified optimal technological regime consists in adding 68.69 ml of purified water and stirring the tablet mixture for 9.92 minutes at a speed of a paddle mixer for 200 rpm, which provide the most optimal pharmaceutical and technological characteristics of the tablets.

Keywords: GSB-106, surface response method, three-level Box–Behnken plan, tablet crushing strength, disintegration time, friability

For citation: Tishkov S.V., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Dorofeev V.L. Optimization of wet granulation by surface response method in obtaining GSB-106 tablets. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2025;24(3):53–62. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-53-62>

Введение

Взаимосвязь и взаимозависимость факторов технологического процесса и фармацевтико-технологических характеристик в концепции «качество путем разработки» (quality by design) выражается через влияние критических параметров процесса (КПП) на критические параметры качества в рамках проектного поля (design space) или, по-другому, пространства проектных параметров. В качестве основного механизма исследования параметров качества и условий технологического процесса, вспомогательных веществ, активных фармацевтических субстанций (АФС) и лекарственного препарата (ЛП) выступает фармацевтическая разработка, описанная в гармонизированном трехстороннем руководстве по качеству ICH Q8, и взаимосвязанный с данной разработкой

процесс управления рисками для качества (ICH Q9) [1, 2]. Одним из наиболее часто используемых фактических прикладных инструментов фармацевтической разработки с учетом управления рисками для качества выступает формальное планирование экспериментов (design of experiments), заключающееся в применении математических методов и моделей для облегчения выявления степени корреляции между факторами и оптимизируемыми характеристиками [3, 4]. Методы математического планирования позволяют сократить количество экспериментов и определить наилучшее сочетание факторов, влияющих на лекарственную форму и фармацевтико-технологические свойства ЛП. Иногда воздействие КПП на характеристики ЛП может осуществляться опосредованно, например условия проведения процесса

грануляции косвенно влияют не только на свойства таблеточной массы, но и на основные фармацевтико-технологические характеристики таблеток [5, 6]. К условиям технологического процесса влажного гранулирования, осуществляемого на высокоскоростном смесителе-грануляторе, которые могут оказать влияние на плотность, прочность, форму гранул, обычно относят тип, количество и размер лопастей смесителя, а также разделителя, конфигурацию смесительной чаши, скорость вращения, продолжительность вращения, объем гранулирующей жидкости в сочетании с факторами состава, т. е. видом и количеством вспомогательных веществ [7, 8]. В частности, некоторые исследователи описывают влияние плотности и прочности гранул на процесс прессования и соответствующие механические характеристики таблеток [9–11]. Степень влияния параметров технологического процесса влажного гранулирования определяется экспериментально с использованием методов планирования экспериментов, среди которых следует выделить метод поверхностного отклика с трехуровневым планом Бокса–Бенкена, подходящий для анализа количественных характеристик. Данный метод позволяет построить теоретические регрессионные модели для влияния переменных на фармацевтико-технологические характеристики, оценить воздействие отдельных факторов и их взаимодействий, а также по построенным регрессионным моделям провести оптимизацию характеристик на всем вариативном пространстве проектных параметров с помощью метода обобщенной желательности по Дерринжеру–Суичу.

С использованием представленных методов математического планирования разработан экспериментальный план оптимизации КПП влажного гранулирования и свойств таблеток с АФС, имеющей шифр ГСБ-106, обладающей антидепрессивной активностью [12].

Цель данного исследования заключается в изучении влияния КПП влажного гранулирования на основные показатели таблеток ГСБ-106 при разработке оптимального технологического режима, используя план Бокса–Бенкена.

Материалы и методы

Материалы

АФС: ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)) (рис. 1) (ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Россия) [13], лактозы моногидрат (Lactochem Fine Powder, DFE Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel MC 101, Blanver Farmoquimica Ltd., Бразилия), сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR, BASF, Германия), вода

очищенная (ФС.2.2.0020.15, Государственная фармакопея Российской Федерации XV пересмотра), магния стеарат (Ligamed MF-2-V, USP-NF, BP, Ph. Eur., JP, Galmags, Германия).

Используемое оборудование и методики

При процессе приготовления гранул применяли высокоскоростной смеситель-гранулятор GSL-12 (Etorch, Китай), лабораторный гранулятор с функцией просеивания WG-30 (Pharmag, Германия), для получения таблеток использован ручной гидравлический пресс ПРГ-50 (Россия). Определение показателей проведено на следующих приборах и оборудовании: насыпной плотности и плотности после уплотнения — на анализаторе насыпной плотности SVM 221 (ERWEKA, Германия), сыпучести — на тестере определения сыпучести GTB (ERWEKA, Германия), гранулометрического состава — на вибрационном сите с размерами пор 1000, 500, 315, 200, 140, 125 мкм, устойчивости таблеток к раздавливанию — на анализаторе прочности TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания), распадаемости — на анализаторе распадаемости SVM 221 (ERWEKA, Германия), истираемости таблеток — на анализаторе истираемости PTF 3DR (Pharma test, Германия). Расчет коэффициентов Карра и Хауснера производили в соответствии с Фармакопеей ЕАЭС 2.1.9.7.201090007–2019. Результаты представлены в виде среднего со стандартным отклонением ($N = 5$).

Метод получения таблеточной смеси и таблеток

Модельные составы получали, используя высокоскоростной смеситель-гранулятор и лабораторный гранулятор с функцией просеивания. Предварительно в смесительный корпус отвешивали просеянные наполнители, связующие вспомогательные вещества

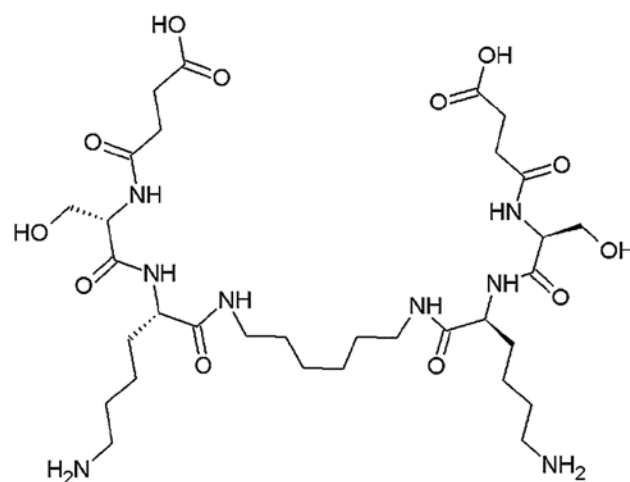


Рис. 1. Структурная формула ГСБ-106

Fig. 1. Structural formula of GSB-106

и приготовленную тритурацию 1:10 (АФС:лактоза). Перемешивали смесь сухих порошков в течение 2 мин при скорости вращения лопастей 200 об/мин. Увлажнение проводили водой очищенной во время работы лопастей и разделителя, скорость вращения лопастей смесителя задавали в соответствии с разработанным планом эксперимента, скорость вращения разделителя составляла 300 об/мин. Продолжительность грануляции также определялась планом эксперимента. После проведения грануляции для дополнительного перераспределения влаги проводили смешивание гранулята в течение 1 мин со скоростью работы лопастей 350 об/мин и скоростью работы чоппера 2880 об/мин, после чего отобранные образцы пробивали через сито с диаметром отверстий 1 мм в лабораторном грануляторе с функцией просеивания. Полученные гранулы высушивали при температуре 45 °С, проводили калибровку высушенных гранул и опудривание образцов. После опудривания таблеточную массу прессовали, используя усилие прессования 5 и 10 кН с помощью двояковыпуклых пуансонов диаметром 6 мм.

Математическое планирование эксперимента и статистический анализ

Для математического планирования эксперимента использовали метод поверхностного отклика с трехуровневым планом Бокса–Бенкена, регрессионным и дисперсионным анализом, а также применяли функцию обобщенной желательности Дерринжера–Суича [14]. Математическое планирование и статистическая оценка результатов выполнены с использованием пакета программного обеспечения Minitab 19 (Minitab Inc., США). Исследования проводили в рандомизированном порядке, для уменьшения экспериментальной ошибки использовали средние значения выборки, состоящей из 5 измерений для каждого отклика.

Результаты и обсуждение

Оптимизацию технологического процесса влажной грануляции на высокоскоростном смесителе-грануляторе осуществляли, используя состав, разработанный в ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий на предыдущих этапах исследований (табл. 1) [15]. Таблеточную массу и таблетки ГСБ-106 получали с применением АФС и вспомогательных веществ, описанных в разделе «Материалы и методы».

Оптимизацию технологического процесса влажного гранулирования реализовывали с помощью трехуровневого плана Бокса–Бенкена, который выступает как разновидность метода поверхностного отклика и позволяет уменьшить количество экспериментов с варьированием факторов в крайних и средних точках диапазона варьирования.

Таблица 1. Состав таблеток ГСБ-106, получаемых методом влажной грануляции

Table 1. Composition of GSB-106 tablets obtained by wet granulation

Наименование компонентов Name of components	Содержание в таблетке, г Content in tablet, g
ГСБ-106 GSB-106	0,001
Микрокристаллическая целлюлоза Microcrystalline cellulose	0,033
Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	0,060
Сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля Copolymer of polyvinyl alcohol and polyethylene glycol	0,005
Магния стеарат Magnesium stearate	0,001
Масса ядра таблетки Tablet core weight	0,100

В настоящем исследовании изучали КПП, оказывающие существенное влияние на конечные свойства ЛП и отличающиеся простотой внесения изменений в процесс. Исследование влияния геометрических особенностей лопастей мешалки и корпуса смесителя на процесс грануляции не проводили ввиду планируемого трансфера технологии и соответствующего изменения конфигурации оборудования на производственной площадке.

В результате среди факторов, выступающих в качестве основных КПП, выделили:

- фактор *A* — длительность процесса гранулирования (продолжительность перемешивания);
- фактор *B* — количество (объем) гранулирующей жидкости;
- фактор *C* — скорость вращения лопастей смесителя.

Представленные факторы технологического процесса выступали в качестве независимых переменных с крайними точками для фактора *A* от 2 до 10 мин, для фактора *B* (объем жидкости) — 50–100 мл, для скорости вращения лопастей смесителя (фактор *C*) — 200 и 500 об/мин. Фармацевтико-технологические свойства таблеток при математическом планировании рассматривали как зависимые переменные (отклики), изменяющиеся под действием представленных факторов. Матрица эксперимента и уровни варьирования независимых переменных продемонстрированы в табл. 2.

Модельные образцы получали способом, описанным в разделе «Материалы и методы», после чего таблетки, полученные при установленном давлении

Таблица 2. Матрица эксперимента в соответствии с планами Бокса–Бенкена

Table 2. Experimental matrix according to Box–Behnken plans

№	Уровень* Level*			Значение уровня Level value		
	A	B	C	продолжительность перемешивания, мин mixing duration, min	количество раствора, мл amount of solution, ml	скорость мешалки, об/мин stirrer speed, rpm
1	–1	–1	0	2	50	350
2	1	–1	0	10	50	350
3	–1	1	0	2	100	350
4	1	1	0	10	100	350
5	–1	0	–1	2	75	200
6	1	0	–1	10	75	200
7	–1	0	1	2	75	500
8	1	0	1	10	75	500
9	0	–1	–1	6	50	200
10	0	1	–1	6	100	200
11	0	–1	1	6	50	500
12	0	1	1	6	100	500
13	0	0	0	6	75	350
14	0	0	0	6	75	350
15	0	0	0	6	75	350

*Здесь и далее в табл. 4–6: A – продолжительность перемешивания, мин; B – количество раствора, мл; C – скорость мешалки, об/мин.

*Here and below in Table 4–6: A – mixing duration, min; B – amount of solution, ml; C – stirrer speed, rpm.

прессования, оценивали по таким фармацевтико-технологическим показателям, как прочность таблеток на раздавливание, распадаемость и истираемость (табл. 3). Вариации давления прессования использовали для оценки влияния параметров грануляции на характеристики таблеток, полученных при различном давлении прессования. В частности, выдвинута гипотеза о нейтрализации влияния характеристик гранул на свойства таблеток при увеличении давления прессования. Прочность таблеток на истираемость исследовали при усилии прессования 5 кН/м² ввиду достаточности измерений при низком компрессионном давлении.

На I этапе исследования, анализируя результаты фармацевтико-технологических характеристик таблеток (табл. 4), мы рассчитывали уравнения регрессии методом наименьших квадратов для каждой зависимой переменной. Степень адекватности полученных математических моделей экспериментальным данным выражали в виде коэффициентов детерминации и скорректированных коэффициентов детер-

минации, предсказательную способность полученных моделей – с помощью прогностического коэффициента детерминации. Обычный коэффициент детерминации показывает долю объясненной дисперсии в экспериментальной выборке для построенной математической модели, скорректированный коэффициент детерминации использует поправку на количество членов в модели, а прогностический – обозначает то, насколько модель «переобучена», оценивает обобщающую способность и позволяет выявить модель с наилучшей прогностической способностью.

Прогностические коэффициенты детерминации (см. табл. 4) при сравнении с другими показателями качества аналитических выражений зависимости в большинстве уравнений имеют существенные отличия, что говорит о «переобучении» данных моделей. Для преодоления данных эффектов необходимо скорректировать уравнения до достижения наибольшей прогностической способности, оценивая статистическую значимость каждого члена уравнений.

Таблица 3. Фармацевтико-технологические характеристики таблеток, полученных с использованием модельных технологических режимов, и условные обозначения

Table 3. Pharmaceutical and technological characteristics of tablets obtained using model technological regimes

№	Параметр Parameter				
	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5
1	38,49 ± 1,54	46 ± 0,73	68,4 ± 2,02	128,7 ± 2,05	99,7 ± 2,71
2	29,83 ± 1,23	42,41 ± 2,32	42 ± 2,29	94,6 ± 4,31	99,66 ± 3,26
3	55,78 ± 1,82	70,25 ± 2,89	171 ± 2,72	564 ± 22,56	99,97 ± 4,16
4	42,1 ± 0,67	54,86 ± 1,79	77 ± 2,27	177 ± 9,66	99,71 ± 4,55
5	57,06 ± 3,12	70,93 ± 3,23	189 ± 5,14	592 ± 24,63	99,97 ± 1,59
6	45,92 ± 1,79	55,02 ± 1,62	79,6 ± 3,28	176,1 ± 4,79	99,73 ± 3,88
7	47,43 ± 1,4	58,35 ± 1,72	90 ± 2,83	252,4 ± 9,82	99,85 ± 2,95
8	30,99 ± 0,97	45,75 ± 1,71	46,6 ± 1,74	98,7 ± 2,91	99,7 ± 4,55
9	49,69 ± 1,85	61,82 ± 1,94	98,6 ± 3,22	364,3 ± 9,91	99,86 ± 2,95
10	59,9 ± 1,55	76,52 ± 2,98	210,4 ± 8,42	637 ± 20,83	99,98 ± 2,72
11	26,17 ± 0,71	40,02 ± 1,83	23,2 ± 1,06	72,4 ± 2,14	99,57 ± 3,98
12	54,45 ± 2,48	69,33 ± 1,89	164 ± 6,82	525 ± 14,28	99,91 ± 4,12
13	53,08 ± 2,21	67,64 ± 2,71	125 ± 4,86	441,6 ± 18,19	99,8 ± 3,72
14	53,19 ± 2,57	68,21 ± 1,86	129 ± 5,88	464 ± 17,31	99,81 ± 5,45
15	54,08 ± 2,02	69,17 ± 2,88	135 ± 3,67	513 ± 23,39	99,81 ± 2,71

Примечание. Здесь и далее в табл. 4–7: $Y_1(5)$, $Y_2(10)$ – прочность, Н, при давлении, кН/м²; $Y_3(5)$, $Y_4(10)$ – распадаемость, с, при давлении, кН/м²; Y_5 – истираемость, %.

Note. Here and further in Tables 4–7: $Y_1(5)$, $Y_2(10)$ – strength at pressure, N, kN/m²; $Y_3(5)$, $Y_4(10)$ – disintegration, s, at pressure, N, kN/m²; Y_5 – friability, %.

В табл. 5 представлены коэффициенты Стьюдента и p -значения уравнений регрессий, которые свидетельствуют о статистически значимом влиянии факторов, их взаимодействий и квадратичных членов в данной модели. Фактор инфляции дисперсии для всех математических моделей показывает значения, либо равные 1, либо находящиеся в интервале от 1 до 5 (для взаимодействий факторов), что указывает на отсутствие мультиколлинеарности или на умеренную корреляцию, которая считается допустимой, что говорит о приемлемости предикторов (факторов) по данному параметру.

При анализе коэффициентов Стьюдента и p -значений (см. табл. 5) выявлены факторы, оказывающие статистически значимое влияние на параметры оптимизации в данной модели при уровне значимости $\alpha = 0,05$, после чего оставляли значимые факторы в описании аналитического выражения зависимости и корректировали уравнения. Полученные оптимизированные уравнения регрессии с оценкой их соот-

ветствия экспериментальным данным и прогностической способности показаны в табл. 6. Кроме того, необходимо выделить, что в представленных уравнениях статистически значимое влияние оказывали все использованные в данном уравнении факторы, также для большинства характеристик квадрата фактора A , а другие члены уравнений показали статистическую значимость только для некоторых регрессий. Следует отметить тот факт, что оптимизированные уравнения регрессии (см. табл. 6) при увеличении давления прессования отличаются количеством членов: так эффекты взаимодействий проявляются в большей степени при увеличении давления прессования.

Прогностическая способность оптимизированных уравнений существенно увеличилась при незначительном снижении описательной способности уже имеющихся данных, что позволяет с большей точностью применить многокритериальную оптимизацию, для агрегирования разнородных данных с помощью обобщенной желательности по Дерринжеру–Суичу.

Таблица 4. Регрессионные уравнения для фармацевтико-технологических характеристик таблеток ГСБ-106 и меры детерминации, %
Table 4. Regression equations for pharmaceutical and technological characteristics of GSB-106 tablets and measures of determination, %

Уравнение регрессии Regression equation	Коэффициент детерминации, R ² Determination coefficient, R ²	Скорректированный коэффициент детерминации, R ² Adjusted of determination coefficient, R ²	Прогнос- тический R ² Predicted R ²
$Y_1, H = 9,0 + 5,44 \times A + 1,158 \times B - 0,089 \times C - 0,4405 \times A_2 - 0,00776 \times B_2 - 0,000047 \times C_2 - 0,01254 \times A \times B - 0,00221 \times A \times C + 0,001205 \times B \times C$	98,98	97,15	84,2
$Y_2, H = 1,5 + 7,51 \times A + 1,506 \times B - 0,0881 \times C - 0,6053 \times A_2 - 0,00844 \times B_2 - 0,000051 \times C_2 - 0,0295 \times A \times B + 0,00138 \times A \times C + 0,000973 \times B \times C$	98,69	96,34	79,9
$Y_3, c = 9 + 18,1 \times A + 4,37 \times B - 0,616 \times C - 1,963 \times A_2 - 0,0139 \times B_2 + 0,000135 \times C_2 - 0,169 \times A \times B + 0,0275 \times A \times C + 0,00193 \times B \times C$	95,86	88,40	76,77
$Y_4, c = -414 + 128,8 \times A + 20,74 \times B + 1,703 \times C - 10,99 \times A_2 - 0,0895 \times B_2 - 0,00077 \times C_2 - 0,882 \times A \times B - 0,1092 \times A \times C - 0,01192 \times B \times C$	98,16	94,84	32,84
$Y_5, \% = 100,012 + 0,0306 \times A + 0,00557 \times B - 0,00293 \times C - 0,00201 \times A_2 - 0,000023 \times B_2 + 0,000002 \times C_2 - 0,00055 \times A \times B + 0,000038 \times A \times C + 0,000015 \times B \times C$	95,78	88,17	35,3

Таблица 5. Т-критерий Стьюдента и р-значение для членов регрессионного уравнения
Table 5. Student's t-test and the p-value for the terms of the regression equation

Предикторы Terms	Т-критерий Стьюдента Student's t-test					p				
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
A	-9,73	-7,42	-5,02	-7,53	-5,74	<0,000	0,001	0,004	0,001	0,002
B	13,27	12,6	7,18	9,44	6,49	<0,000	<0,000	0,001	<0,000	0,001
C	-10,44	-7,94	-4,67	-6,24	-4,24	<0,000	0,001	0,005	0,002	0,008
A × A	-7,47	-8,22	-3,14	-7,26	-1,45	0,001	<0,000	0,026	0,001	0,207
B × B	-5,14	-4,48	-0,87	-2,31	-0,66	0,004	0,007	0,426	0,069	0,539
C × C	-1,11	-0,97	0,3	-0,71	1,71	0,316	0,376	0,773	0,509	0,147
A × B	-1,38	-2,61	-1,76	-3,79	-2,59	0,225	0,048	0,139	0,013	0,049
A × C	-1,46	0,73	1,72	2,82	1,06	0,203	0,497	0,147	0,037	0,338
B × C	4,98	3,22	0,75	1,93	2,59	0,004	0,023	0,485	0,111	0,049

Данный метод позволяет установить весовые коэффициенты, определяющие форму графика желательности и коэффициенты значимости (важность фактора), отраженные в табл. 7.

Ранжирование показателей важности (см. табл. 7) во время многокритериальной оптимизации проводили по 10-балльной шкале, где наибольшие

оценки присваивали показателям распадаемости, вследствие критичности показанной характеристики для разработанного состава, на втором месте по значимости находились прочностные характеристики. Большее предпочтение отдавали значениям, полученным при низком давлении прессования и соответственно им присваивали более высокие баллы,

Таблица 6. Оптимизированные регрессионные уравнения и меры детерминации, %

Table 6. Optimized regression equations and measures of determination, %

Уравнение регрессии Regression equation	Коэффициент детерминации, R ² Determination coefficient, R ²	Скорректированный коэффициент детерминации, R ² Adjusted of determination coefficient, R ²	Прогнос- тический R ² Predicted R ²
$Y_1, H = 25,3 + 3,666 \times A + 1,063 \times B - 0,1350 \times C - 0,4355 \times A_2 - 0,00763 \times B_2 + 0,001205 \times B \times C$	97,90	96,32	90,17
$Y_2, H = 5,1 + 7,93 \times A + 1,484 \times B - 0,1154 \times C - 0,5998 \times A_2 - 0,00830 \times B_2 - 0,0295 \times A \times B + 0,000973 \times B \times C$	98,30	96,61	88,08
$Y_3, c = 35,6 + 14,72 \times A + 1,951 \times B - 0,2115 \times C - 1,938 \times A_2$	89,65	85,51	73,36
$Y_4, c = -161 + 124,9 \times A + 11,51 \times B - 1,340 \times C - 10,66 \times A_2 - 0,882 \times A \times B + 0,1092 \times A \times C$	94,71	90,74	81,14
$Y_5, \% = 99,619 + 0,0066 \times A + 0,00720 \times B - 0,000650 \times C - 0,000550 \times A \times B + 0,000038 \times A \times C$	85,12	76,86	49,62

Таблица 7. Ранжирование по важности критических показателей качества лекарственного препарата и целевых значений фармацевтико-технологических характеристик

Table 7. Ranking according to the importance of medicinal product critical quality attributes and target values of pharmaceutical and technological characteristics

Параметр оптимизации Optimization parameter	Цель Goal	Наименьшее значение Less value	Целевое значение Target value	Наибольшее значение Highest value	Вес фактора Weight of factor	Важность фактора Importance of the factor
Y_1, N Y_1, N	Максимум Maximum	26,1660	59,8976	59,8976	0,9	8
Y_2, H Y_2, N	Максимум Maximum	40,0232	76,5184	76,5184	0,9	9
Y_3, c Y_3, s	Минимум Minimum	23,2000	23,2000	210,400	1	10
Y_4, c Y_4, s	Минимум Minimum	72,4000	72,4000	637,000	1	9
$Y_5, \%$	Минимум Minimum	99,5700	99,5700	99,980	0,5	5

наименьшие балльные оценки получила характеристика истираемости, вследствие нахождения всех полученных показателей в удовлетворительной области и более низкой прогностической способности для нее. По такому же принципу были расставлены весовые характеристики, где показатели ниже 1 обозначали уменьшение жесткости требований к фармацевтико-технологическим показателям. В соответствии с данными коэффициентами были рассчитаны и построены графики частных желательностей (рис. 2) по каждому оптимизируемому параметру и обобщенная

желательность, выраженная через среднее геометрическое частных желательностей с учетом весовых характеристик.

На рис. 2 показаны рассчитанные значения, частные и обобщенная желательности, определенные как наиболее оптимальные исходя из приоритетов, установленных во время исследования. В результате многокритериальной оптимизации выявлен наиболее подходящий режим влажного гранулирования, который включает добавление 68,69 мл увлажняющего раствора и перемешивание в течение 9,92 мин, т.е. 9 мин 54 с

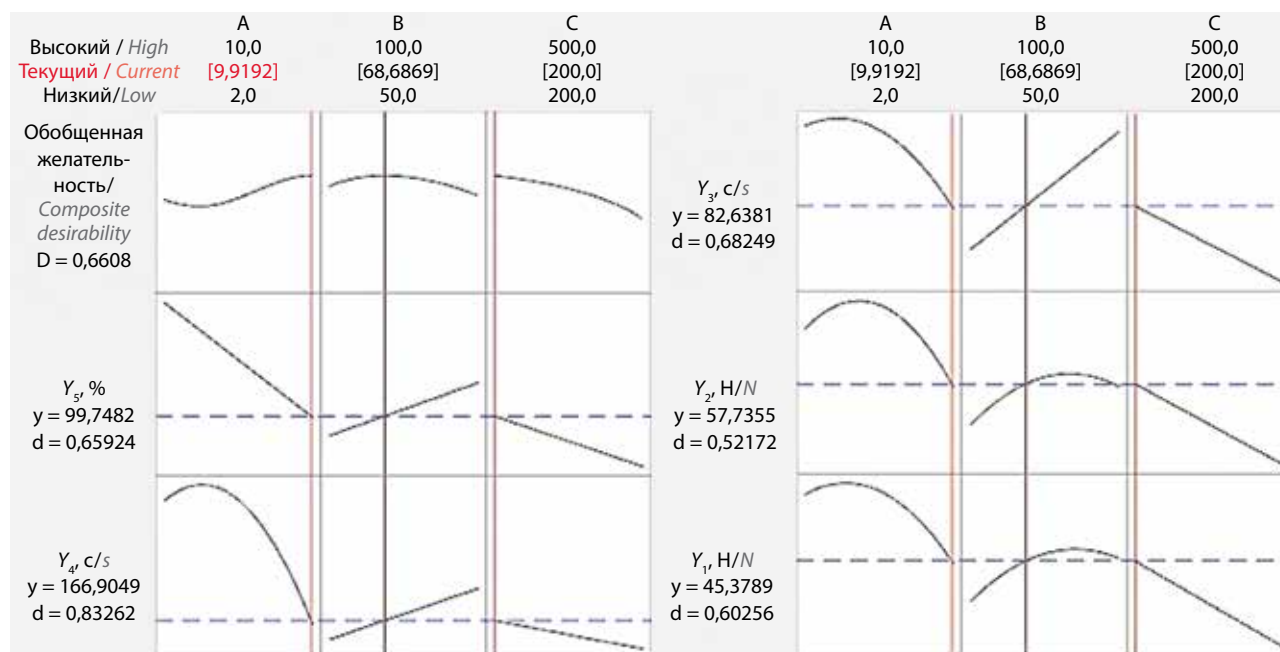


Рис. 2. Графики частных и обобщенной желательностей оптимизируемых параметров

Fig. 2. Graphs of individual and overall desirability of optimized parameters

со скоростью вращения лопастной мешалки 200 об/мин, которые обеспечивают наиболее оптимальные фармацевтико-технологические характеристики таблеток. Однако данные характеристики для удобства технологического процесса можно округлить.

Закключение

Метод поверхностного отклика, выражающийся в применении плана Бокса–Бенкена, позволил построить математическую модель регрессии через квадратичные уравнения, которые были оптимизированы посредством анализа дисперсий экспериментальных данных и сравнения их с полученными моделями с помощью t -критерия Стьюдента.

Оптимизация регрессионных уравнений, заключающаяся в удалении из моделей членов с низкой статистической значимостью, позволила повысить их прогностическую ценность, избавиться от часто встречающейся проблемы «переобучения» и использовать аналитические выражения зависимости для многокритериальной оптимизации. Для агрегирования данных в единый безразмерный показатель использовали многокритериальную оптимизацию с помощью функции обобщенной желательности Дерринжера–Суича. Возможность «гибкого» изменения коэффициентов веса и значимости обеспечили более эффективный учет вариабельности параметров и критериев качества регрессии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ICH Q8. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Geneva, 2005. P. 19.
2. Quality risk management (ICH Q9). EMA/INS/GMP/79766/2011. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf.
3. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. и др. Использование метода SeDeM-ODT для разработки таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(3):34–46. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-34-46
4. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. и др. Оптимизация технологии прессования таблеток ГК-2-гексаметиленамида бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина), диспергируемых в полости рта, с применением математических моделей хеккеля и кавакита. Химико-фармацевтический журнал 2021;55(12):38–42. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-12-38-42
5. Tishkov S.V., Blynskaja E.V., Alekseev K.V. et al. Using the SeDeM-ODT method for the development of GK-2 tablets dispersed in the oral cavity. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(3):34–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-34-46

- Tishkov S.V., Blynskaja E.V., Alekseev K.V. et al. Optimization of the technology of pressing tablets of GK-2-hexamethyleneamide bis-(N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine), dispersible in the oral cavity, using mathematical models of Heckel and Kawakita. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* = *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2021;55(12):38–42. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-12-38-42
5. Holm P., Schaefer T., Larsen C. End-point detection in a wet granulation process. *Pharm Dev Technol* 2001;6(2):181–92. DOI: 10.1081/pdt-100000739
 6. Rajniak P., Mancinelli C., Chern R.T. et al. Experimental study of wet granulation in fluidized bed: impact of the binder properties on the granule morphology. *Int J Pharm* 2007;334(1-2):92–102. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.040
 7. Iveson S.M., Litster J.D., Hapgood K. et al. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol* 2001;117(1-2):3–39. DOI: 10.1016/S0032-5910(01)00313-8
 8. Iveson S.M., Wauters P.A., Forrest S. et al. Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation. *Powder Technol* 2001;117(1-2):83–97. DOI: 10.1016/S0032-5910(01)00317-5
 9. De Simone V., Dalmoro A., Lamberti G. et al. Central composite design in HPMC granulation and correlations between product properties and process parameters. *New J Chem* 2017;41(14):6504–13. DOI: 10.1039/C7NJ01280B
 10. Chitu T.M., Oulahna D., Hemati M. Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties. *Powder Technol* 2011;206(1-2):25–33. DOI: 10.1016/j.powtec.2010.07.012
 11. Litster J.D., Hapgood K.P., Michaels J.N. et al. Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux. *Powder Technol* 2001;114(1-3):32–9. DOI: 10.1016/S0032-5910(00)00259-X
 12. Блынская Е.В., Буюева В.В., Алексеев К.В. и др. Оценка размера и формы гранул ГСБ-106, полученных влажным гранулированием, с использованием метода анализа изображений. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств* 2021;2(32):47–53. DOI: 10.34907/JPQA1.2021.71.82.007
 - Blynskaja E.V., Bueva V.V., Alekseev K.V. et al. Evaluation of the size and shape of GSB-106 granules obtained by wet granulation using image analysis method. *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv* = *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issue* 2021;2(32):47–53. (In Russ.). DOI: 10.34907/JPQA1.2021.71.82.007
 13. Серединин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А. и др. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106. *Acta Naturae* 2013;4(19):116–20. Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A. et al. Antidepressant effect of the original low molecular weight BDNF mimetic, dimeric dipeptide GSB-106. *Acta Naturae (russkojazychnaja versija)* 2013;4(19):116–20. (In Russ.).
 14. Beg S., Akhter S. Box–Behnken designs and their applications in pharmaceutical product development. *Design of Experiments for Pharmaceutical Product Development. Vol. I: Basics and Fundamental Principles*. Springer, 2021. P. 77–85.
 15. Блынская Е.В., Буюева В.В., Алексеев К.В. и др. Функция желательности Харрингтона в разработке состава таблеток ГСБ-106. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств* 2019;26(4):57–65. Blynskaja E.V., Bueva V.V., Alekseev K.V. et al. Harrington's Desirability Function in the Development of the GSB-106 Tablet Composition. *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv* = *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issue* 2019;26(4):57–65. (In Russ.).

Вклад авторов

С.В. Тишков: получение материала исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Е.В. Блынская, К.В. Алексеев: разработка дизайна исследования, обобщение материала исследования;
В.Л. Дорофеев: анализ материала, редактирование текста рукописи.

Author's contributions

S.V. Tishkov: obtaining research material, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;
E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev: development of research design, generalization of research material;
V.L. Dorofeev: analysis of the material, editing the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Тишков / S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>
Е.В. Блынская / E.V. Blynskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>
К.В. Алексеев / K.V. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-3506-9051>
В.Л. Дорофеев / V.L. Dorofeev: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

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: 02.09.2024. Принята к публикации: 02.07.2025. Опубликовано онлайн: 25.09.2025.

Article submitted: 02.09.2024. Accepted for publication: 02.07.2025. Published online: 25.09.2025.