



Разработка состава лекарственной формы с помощью методологии поверхности отклика

О. А. Зырянов¹✉, Г. Э. Бркич¹, Н. В. Пятигорская¹, Б. Б. Сысуев², М. И. Лавров³, Р. Ф. Аббасов⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик» (АНО «ЕАНП»). 119049, Россия, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Якиманка, Ленинский пр-т, д. 9

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (МГУ имени М. В. Ломоносова). 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

⁴ Министерство здравоохранения Азербайджанской Республики. Азербайджанская Республика, г. Баку, AZ1022, ул. академика Мирасадуллы Миргасымова, д. 1А

✉ Контактное лицо: Зырянов Олег Анатольевич. E-mail: zurianov2009@gmail.com

ORCID: О. А. Зырянов – <https://orcid.org/0000-0001-9038-8720>;

Г. Э. Бркич – <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>;

Н. В. Пятигорская – <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>;

Б. Б. Сысуев – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>;

М. И. Лавров – <https://orcid.org/0000-0002-9005-3223>;

Р. Ф. Аббасов – <https://orcid.org/0009-0008-0470-9355>.

Статья поступила: 29.05.2025

Статья принята в печать: 01.07.2025

Статья опубликована: 27.03.2026

Резюме

Введение. Матричные таблетки обладают большим потенциалом в качестве пероральной системы доставки лекарственного средства благодаря своей простоте, снижению риска системной токсичности и минимальной вероятности эффекта разделения дозы. Основываясь на дизайне экспериментов DoE, методология поверхности отклика охватывает генерацию полиномиальных уравнений и отклика в экспериментальной области для определения оптимального состава лекарственной формы. Традиционно разработчики подбирают оптимальные составы, изменяя одну переменную за раз, и этот метод отнимает много времени. Однако многие эксперименты не достигают своей цели, поскольку они не продуманы и не разработаны должным образом, и даже лучший анализ данных не может компенсировать отсутствие планирования. Поэтому важно понимать влияние переменных в составе фармацевтического продукта на качество, используя минимальное количество экспериментальных испытаний и переменных для разработки оптимизированного состава с помощью установленных статистических инструментов.

Цель. Разработка состава матричной таблетки модифицированного высвобождения на основе производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана с помощью методологии поверхности отклика

Материалы и методы. Объектом исследования является соединение – кандидат в лекарственное средство QM-25, производное 3,6,9-триазатрициклотетрадекана. Для разработки состава матричной таблетки на основе QM-25 применяли полный 2³-факторный эксперимент. Матричные таблетки были получены методом прямого прессования на ротационном прессе после надлежащего смешивания подходящих соотношений различных гидрофильных полимеров в качестве модификаторов высвобождения с другими вспомогательными веществами. С целью вычисления прочности на раздавливание приготовленных матричных таблеток использовался тестер твердости таблеток. Исследования высвобождения *in vitro* проводились на аппарате для растворения II «Лопастная мешалка» при 50 об/мин и температуре 37 ± 0,5 °С в две стадии для лекарственных препаратов 2 группы в соответствии с ОФС.1.4.2.0014 Государственной фармакопеи РФ XV издания. Полнота высвобождения состава через 2 ч 45 мин в % и твердость таблетки на раздавливание в Н были выбраны как отклики системы факторного плана. Для выбора оптимального состава и оценки влияния эффектов различных переменных на измеренные отклики было использовано уравнение математической модели, включающее независимые переменные и их взаимодействия для различных измеренных откликов, сгенерированных дизайном 2³. Аппроксимация данных и регрессионные параметры были вычислены с использованием встроенного модуля «Анализ данных» ПО Microsoft Excel. Для построения уравнения регрессии в ПО Microsoft Excel осуществлялось построение матрицы с помощью функции корреляции.

© Зырянов О. А., Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Сысуев Б. Б., Лавров М. И., Аббасов Р. Ф., 2026

© Zyryanov O. A., Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Sysuev B. B., Lavrov M. I., Abbasov R. F., 2026

Результаты и обсуждение. Представлен алгоритм методологии поверхности отклика на основе регрессионной модели. Каждый коэффициент отклика пространства проектных параметров изучался на предмет его статистической значимости. Были выделены факторы, имеющие значения в интервале $p < 0,05$. С помощью регрессионной модели были установлены коэффициенты регрессии основных факторов, оказывающих влияние на высвобождение и прочность на раздавливание в уравнении модели, были выведены уравнения зависимости факторов от откликов, парное влияние количества альгината натрия и карбомера 940 на единицу лекарственной формы. Влияние основных эффектов (факторов) на исследованные составы было проанализировано с помощью пространства проектных параметров с визуализацией в трехмерном пространстве. Для выбора оптимального состава с желаемыми откликами был применен метод численной оптимизации, основанный на подходе получения желаемых значений, что позволило осуществить выбор оптимальных значений содержания вспомогательных веществ на единицу модельного состава лекарственной формы.

Заключение. С помощью метода проектирования – построения пространства проектных параметров – было изучено влияние множества параметров состава матричной таблетки с помощью небольшого количества экспериментов. Математическая связь между факторами X и показателями отклика Y была установлена с помощью вычисленной модели регрессии для твердой лекарственной формы на основе производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана. Вычисленные факторные зависимости с помощью модели регрессии позволили установить оптимальный модельный состав твердой лекарственной формы с модифицированным высвобождением для дальнейших экспериментальных исследований, значения прочности на раздавливание которого находились в доверительном интервале, допустимом для таблеток с использованным диаметром пуансона, а результаты кинетики растворения демонстрировали характер поведения модифицированного высвобождения.

Ключевые слова: методология поверхности отклика, пространство проектных параметров, производное 3,6,9-триазатрициклотетрадекана, фармацевтическая разработка

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. О. А. Зырянов – сбор, анализ и обобщение данных, вклад в концепцию, редактирование текста рукописи. Г. Э. Бркич – разработка концепции, написание и редактирование текста рукописи. Н. В. Пятигорская – утверждение окончательного варианта статьи для публикации. Б. Б. Сысуйев – критический пересмотр текста. М. И. Лавров – подготовка и редактирование текста рукописи. Р. Ф. Аббасов – проведение экспериментальных исследований. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Зырянов О. А., Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Сысуйев Б. Б., Лавров М. И., Аббасов Р. Ф. Разработка состава лекарственной формы с помощью методологии поверхности отклика. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(2):58–70. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2108>

Development of dosage form composition using response surface methodology

Oleg A. Zyryanov¹✉, Galina E. Brkich¹, Natalia V. Pyatigorskaya¹, Boris B. Sysuev², Mstislav I. Lavrov³, Ramil F. Abbasov⁴

¹ I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Autonomous non-profit organization "Eurasian Academy of Good Practices". 9, Leninsky prospekt, vet. g. Yakimanka Municipal District, Moscow, 119049, Russia

³ Lomonosov Moscow State University. 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

⁴ Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan. 1A, Akademika Mirasadulla Mirgasymova str., AZ1022, Baku, Republic of Azerbaijan

✉ **Corresponding author:** Oleg A. Zyryanov. **E-mail:** zurianov2009@gmail.com

ORCID: Oleg A. Zyryanov – <https://orcid.org/0000-0001-9038-8720>;

Galina E. Brkich – <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>;

Natalia V. Pyatigorskaya – <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>;

Boris B. Sysuev – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>;

Mstislav I. Lavrov – <https://orcid.org/0000-0002-9005-3223>;

Ramil F. Abbasov – <https://orcid.org/0009-0008-0470-9355>.

Received: 29.05.2025

Accepted: 01.07.2025

Published: 27.03.2026

Abstract

Introduction. Matrix tablets have great potential as an oral drug delivery system due to their simplicity, reduced risk of systemic toxicity and minimal likelihood of dose splitting effects. Based on the DoE design of experiments, the response surface methodology involves generating polynomial equations and response in the experimental domain to determine the optimal formulation of a dosage form. Traditionally, developers select optimal formulations by changing one variable at a time, which is

a time-consuming method. However, many experiments fail to achieve their goal because they are not thought out and designed properly, and even the best data analysis cannot compensate for the lack of planning. Therefore, it is important to understand the impact of variables in a pharmaceutical product formulation on quality using a minimum number of experimental trials and variables to develop an optimized formulation using established statistical tools.

Aim. Development of a modified release matrix tablet formulation based on 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative using response surface methodology.

Materials and methods. The object of the study is the drug candidate compound QM-25, a derivative of 3,6,9-triazatricyclotetradecane. A 2³ full factorial experiment was used to develop the composition of the matrix tablet based on QM-25. The matrix tablets were obtained by direct compression on a rotary press after proper mixing of suitable ratios of various hydrophilic polymers as release modifiers with other excipients. A tablet hardness tester was used to measure the crushing strength of the prepared matrix tablets. The *in vitro* release studies were carried out on a dissolution apparatus II "Paddle mixer", at 50 rpm and a temperature of 37 ± 0.5 °C in two stages for drugs of group 2 in accordance with OFS.1.4.2.0014. The completeness of the formulation release after 2 hours 45 minutes in % and the tablet crushing strength in N were selected as the responses of the factorial design system. To select the optimal formulation and to evaluate the influence of the effects of different variables on the measured responses, a mathematical model equation was used, including independent variables and their interactions for the different measured responses generated by the design 2³. Data approximation and regression parameters were calculated using the built-in Data Analysis module of Microsoft Excel. To construct the regression equation in Microsoft Excel, a matrix was constructed using the correlation function.

Results and discussion. The algorithm of the response surface methodology based on the regression model is presented. Each response coefficient of the design parameter space was studied for its statistical significance. Factors with values in the interval $p < 0.05$ were identified. Using the regression model, regression coefficients of the main factors affecting release and crushing strength were established in the model equation, equations for the dependence of factors on responses, and the paired effect of the amount of sodium alginate and carbomer 940 per unit of the dosage form were derived. The influence of the main effects (factors) on the studied formulations was analyzed using the design parameter space with visualization in three-dimensional space. To select the optimal composition with the desired responses, a numerical optimization method was used based on the approach to obtaining the desired values, which made it possible to select the optimal values of the content of excipients per unit of the model composition of the dosage form.

Conclusion. Using the design method – construction of the design parameter space, the influence of many parameters of the matrix tablet composition was studied using a small number of experiments. The mathematical relationship between the X factors and the Y response indices was established using the calculated regression model for the solid dosage form based on the 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative. The calculated factor dependencies using the regression model allowed us to establish the optimal model composition of the solid dosage form with modified release for further experimental studies, the crushing strength values of which were in the confidence interval acceptable for tablets with the used punch diameter, and the dissolution kinetics results demonstrated the nature of the modified release behavior.

Keywords: response surface methodology, design parameter space, 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative, pharmaceutical development

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Oleg A. Zyryanov – collection, analysis and generalization of data, contribution to the concept, editing the text of the manuscript. Galina E. Brkich – concept development, writing and editing of the manuscript. Natalia V. Pyatigorskaya – approval of the final version of the article for publication. Boris B. Sysuev – critical revision of the text. Mstislav I. Lavrov – preparation and editing of the manuscript. Ramil F. Abbasov – conducting experimental studies. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Zyryanov O. A., Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Sysuev B. B., Lavrov M. I., Abbasov R. F. Development of dosage form composition using response surface methodology. *Drug development & registration*. 2026;15(2):58–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2108>

ВВЕДЕНИЕ

При разработке любого фармацевтического продукта, в том числе такого как матричная таблетка с модифицированным высвобождением, важным аспектом является выбор состава с необходимым качеством за короткий период времени, с минимальным количеством экспериментальных исследований.

Матричные таблетки обладают большим потенциалом в качестве пероральной системы доставки лекарственного средства (ЛС) благодаря своей простоте, снижению риска системной токсичности и минимальной вероятности эффекта разделения дозы [1, 2]. Они исключают сложные производственные процедуры, такие как гранулирование во время производства, а скорость высвобождения ЛС контролируется

ется в основном типом и пропорцией полимера, используемого в составе [3, 4]. Гидрофильные матрицы, как правило, получают из гидрогелей, которые обладают способностью поглощать воду и набухать, образуя гелеобразную структуру [5]. Набухший гель действует как резервуар, который медленно высвобождает активную фармацевтическую субстанцию (АФС), уже диспергированную в гидрогелевых матрицах.

С течением лет использование комбинаций полимеров в качестве смесей для увеличения скорости высвобождения АФС стало более популярным, что может позволить разработчикам создавать лекарственные формы с замедленным высвобождением, которые могут показывать улучшение характера поведения по сравнению с отдельными полимерными компонентами [2, 6]. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением имеют много преимуществ, включая увеличение продолжительности терапевтического эффекта, снижение токсичности, которая возникает из-за высокого пика концентрации в плазме, а также минимизацию колебаний концентрации в системном кровотоке [7].

Составы с контролируемым высвобождением имеют значительное преимущество перед прямым высвобождением для лечения психических расстройств. Контролируемое высвобождение способно обеспечить отсутствие колебаний концентрации действующих веществ в плазме крови в течение приема, что особенно важно в терапии долгосрочных психических расстройств [8, 9].

Методология поверхности отклика используется для проектирования и оптимизации различных составов, при этом требует небольшого числа экспериментов [10, 11]. Она менее трудоемка и более экономически эффективна, чем традиционные методы разработки лекарственных форм. Основываясь на дизайне экспериментов, методология поверхности отклика охватывает генерацию полиномиальных уравнений и отклика в экспериментальной области для определения оптимальной формулы состава [7]. Традиционно разработчики подбирают различные составы, изменяя одну переменную за раз, и этот метод отнимает много времени. Однако многие эксперименты не достигают своей цели, поскольку они не продуманы и не разработаны должным образом, и даже лучший анализ данных не может компенсировать отсутствие планирования [8, 12]. Поэтому важно понимать влияние переменных в составе фармацевтического продукта на качество, используя минимальное количество экспериментальных испытаний и переменных для разработки оптимизированного состава с помощью установленных статистических инструментов.

Целью исследования являлась разработка состава матричной таблетки модифицированного высвобождения на основе производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана с помощью методологии поверхности отклика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки состава матричной таблетки с модифицированным высвобождением было использовано соединение – кандидат в лекарственное средство QM-25 [13], структурная формула которого представлена на рисунке 1. Первичные, предварительно установленные данные соединения-кандидата QM-25 представлены в таблице 1¹.

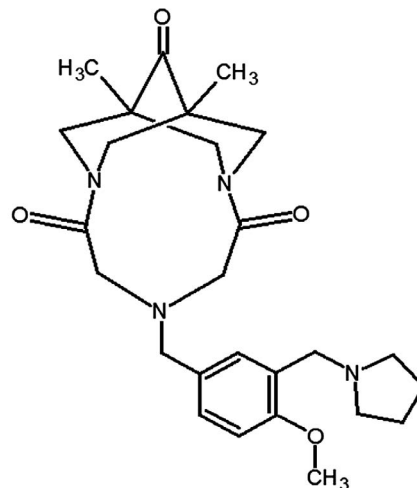


Рисунок 1. Структурная формула соединения-кандидата QM-25

Figure 1. Structural formula of candidate compound QM-25

Потенциальное соединение-кандидат QM-25 продемонстрировало быструю элиминацию, при этом при анализе структуры не наблюдалось нарушений правила Липински, количество вращающихся связей – 5, число кольцевых связей – 4, отсутствуют участки в структуре вероятных пресистемных превращений. Необходимость в снижении колебаний терапевтической концентрации в плазме крови, медленное и постоянное высвобождение соединения-кандидата QM-25 из ЛС послужили основой выбора в качестве объекта разработки полимерной композиции матричной таблетки с модифицированным высвобождением, которая растворяется в течение более длительного периода времени в ЖКТ. Экспериментальная эффективная доза для человека на единицу лекарственной формы составляла 5 мг.

Для разработки состава матричной таблетки на основе QM-25 применяли 2³-факторный дизайн. Количество каждого из гидрофильных полимеров в по-

¹ Запольский М. Э., Морозова М. А., Бенишвили А. Г., Лавров М. И., Строганов О. В. Производное 3,6,9-триазатрициклотетрадекана и его применение для лечения депрессии. Патент РФ на изобретение № 2700595 С1. 30.07.2019. № 2019124095. Доступно по: https://www1.fips.ru/fips_servlet/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=2&DocNumber=2700595&TypeFile=html. Ссылка активна на 29.06.2025.

Таблица 1. Предварительно установленные данные соединения – кандидата в ЛС QM-25

Table 1. Preliminary data on the drug candidate compound QM-25

Шифр Cipher	ИЮПАК IUPAC	Биологическая мишень Biological target	Период полувыведения $T_{1/2}$, мин Elimination half-life $T_{1/2}$, min		
			Человек Human	Крыса Rat	Мышь Mouse
QM-25	6-[4-метокси-3-(пирролидин-1-илметил)бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.13,11]тетрадекан-4,8,12-трион 6-[4-methoxy-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo[7.3.1.13,11]tetradecane-4,8,12-trione	Модулятор каинатных / AMPA-рецепторов гиппокампа ЦНС Modulator of kainate / AMPA receptors of the hippocampus of the central nervous system	138,09	322,66	251,95

лимерной смеси, а именно альгината натрия (Фактор А) («АМК-Групп», Россия), гидроксипропилметилцеллюлозы (Фактор Б) (Kingmax Cellulose Co., Ltd., Китай) и карбомера 940 (Фактор С) (Newgreen Herb Co., Ltd., Китай), было выбрано в качестве основных переменных факторов, которые варьировались на двух уровнях кодов (низком «-1» и высоком «+1»). Все вспомогательные вещества, используемые в экспериментальных исследованиях, соответствовали рекомендациям и требованиям, включенным в справочник вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств¹.

Содержание лактозы моногидрата (АО «База № 1 Химреактивов», Россия), микрокристаллической целлюлозы 101 (MingTai Chemical Co., LTD., Тайвань), стеарата магния («АМК-Групп», Россия) не использовались в методологии поверхности отклика в связи с их одинаковым содержанием в каждом составе (таблица 2).

Таблица 2. Содержание вспомогательных веществ, не используемых в методологии поверхности отклика

Table 2. Contents of excipients not used in the response surface methodology

№	Компонент Component	Содержание на единицу лекарственной формы, мг Content per 1 dosage form, mg
1	Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	70,00
2	Микрокристаллическая целлюлоза 101 Microcrystalline cellulose 101	20,00
3	Стеарат магния Magnesium stearate	3,00

¹ Совет Евразийской экономической комиссии от 11.06.2019 «О справочнике вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_326845/92d3e3d03094ed76da5c15fa72b687f1cebd5931/ Ссылка активна на 29.06.2025.

Различные составы матричных таблеток были подготовлены в соответствии с испытанием 2³-факторного дизайна методологии поверхности отклика.

Каждой комбинации состава был присвоен уникальный код для идентификации. Матричные таблетки были получены методом прямого прессования на ротационном прессе Fast Tab 3000 (Италия) после надлежащего смешивания подходящих соотношений различных гидрофильных полимеров в качестве модификаторов высвобождения с другими вспомогательными веществами. QM-25, полимеры и другие вспомогательные вещества сначала пропускали через сито с размером отверстий 100 мкм на лабораторном Cisa RP 200N (Китай), затем равномерно смешивали и спрессовывали на однопуансонном таблеточном прессе с использованием круглых и плоских пуансонов без риски 6 мм, давление прессования 250 МПа.

Все экспериментальные исследования были проведены в соответствии с требованиями и рекомендациями Государственной фармакопеи РФ² и ФЕАЭС³. Полнота высвобождения состава через 2 ч 45 мин в % и твердость таблетки на раздавливание в Н были выбраны как отклики системы факторного плана. Экспериментальные исследования проводились на 12 единицах каждого модельного состава.

С целью вычисления прочности на раздавливание приготовленных матричных таблеток использовался тестер твердости таблеток ЕНТ-5РР Electrolab (Индия).

Исследование высвобождения QM-25 *in vitro* проводилось на аппарате для растворения II «Лопастная мешалка» (Electrolab, Индия) при скорости 50 об/мин и температуре 37 ± 0,5 °С в две стадии для лекарственных препаратов 2 группы в соответствии

² Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Доступно по: <https://pharmacopeia.regmed.ru/pharmacopeia/izdanie-15/> Ссылка активна на 29.06.2025.

³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25 октября 2022 г. № 150 «О внесении изменений в Фармакопею Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/352073417>. Ссылка активна на 29.06.2025.

с ОФС.1.4.2.0014 (Методика 1). В качестве среды растворения использовались 750 мл 0,1 М НСl (рН = 1,2 ± 0,1) (стандарт-титр ОАО «Уральский завод химических реактивов») в течение первых 2 ч, а затем среда с рН = 6,8 ± 0,1 в течение следующих 45 мин с добавлением натрия фосфата (ОАО «Уральский завод химических реактивов», Россия). Среда была предварительно деаэрирована. Аликвоты объемом 5 мл отбирались из сосуда для растворения через определенные промежутки времени и заменялись эквивалентным объемом свежей среды. Собранные образцы растворения фильтровались с использованием фильтровальной бумаги и затем использовались для определения количественного содержания с помощью ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием. Условия проведения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Условия хроматографического определения

Table 3. Conditions for chromatographic determination

Параметр Parameter	Значение Value
Колонка Column	Waters Symmetry C8, 150 × 3,9 мм, 5 мкм, или аналогичная Waters Symmetry C8, 150 × 3.9 mm, 5 μm or equivalent
Подвижная фаза А Mobile phase A	Фосфатный буферный раствор : ацетонитрил, 17:3 Phosphate buffer solution : acetonitrile, 17:3
Подвижная фаза Б Mobile phase B	Ацетонитрил Acetonitrile
Температура колонки Column temperature	15–25 °С
Скорость потока Flow rate	1,0 мл/мин 1.0 mL/min
Детектор Detector	УФ, 250 нм UV, 250 nm
Объем вводимой пробы Injection volume	10 мкл 10 μL
Время хроматографирования Chromatography time	15 мин (10 мин анализ + 5 мин уравнивание) 15 min (10 min analysis + 5 min equilibration)

Для выбора оптимального состава и оценки влияния эффектов различных переменных на измеренные отклики было использовано математическое уравнение модели, включающее независимые переменные и их взаимодействия для различных измеренных откликов, сгенерированных 2³-факторным дизайном, следующим образом:

$$YY'' = "b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i + \sum_{i=1}^n b_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n b_{ij} X_i X_j,$$

где b_0 – постоянный параметр (посторонний шум системы, значение которого можно взять за 0); n –

количество факторов; b_i , b_{ii} и b_{ij} – коэффициенты регрессии первого, квадратичного и взаимодействующего членов соответственно; X_i и X_j – значение фактора (объясняющие ряды).

Аппроксимация данных и регрессионные параметры были вычислены с использованием встроенного модуля «Анализ данных» программного обеспечения (ПО) Microsoft Excel. Для построения уравнения регрессии в ПО Microsoft Excel осуществлялось построение матрицы с помощью функции корреляции.

В экспериментальных исследованиях использовалось верифицированное и квалифицированное оборудование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было предложено 8 составов матричных таблеток модифицированного высвобождения на основе соединения-кандидата QM-25 с помощью 2³-факторного дизайна для трех независимых переменных: количества альгината натрия (Фактор А, мг), количества гидроксипропилметилцеллюлозы (Фактор Б, мг), количества карбомера 940 (Фактор С, мг), которые варьировались на двух разных уровнях (высоком и низком). Влияние этих независимых переменных на кумулятивное высвобождение лекарственного средства через 2 ч 45 мин в % и прочность на раздавливание в Н были исследованы в качестве параметров отклика оптимизации и выбора оптимального состава. Значения прочности на раздавливание находились в доверительном интервале, допустимом для таблеток с данным диаметром¹. Результаты кинетики растворения для всех модельных составов матричных таблеток были просуммированы для кислотной и буферной стадии растворения. Результаты 12 повторностей для каждого экспериментального исследования были статистически аппроксимированы. Результаты представлены в таблице 4.

Для описания математической взаимосвязи между факторами и показателями отклика были вычислены описательные статистические величины: минимальное, среднее и максимальное значения в ряду, среднее квадратичное отклонение, медиана, асимметрия распределения относительного среднего значения. В таблице 5 представлены рассчитанные значения для каждого отклика.

В таблице 6 и 7 представлены рассчитанные коэффициенты корреляции в матрице, которая показывает некоторое значение на пересечении столбцов в ячейке, отражающее силу зависимости между факторными переменными. Матрица имеет симметричный вид, для удобства применено цветное форматирование.

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> Ссылка активна на 29.06.2025.

Таблица 4. Факторные конструкции типа 2³ и их наблюдаемые значения откликов

Table 4. Factorial designs of type 2³ and their observed response values

Код состава Composition code	Альгинат натрия, мг Sodium alginate, mg	Код эффекта Effect code	Гидроксипропилметилцеллюлоза, мг Hydroxypropyl methylcellulose, mg	Код эффекта Effect code	Карбомер 940, мг Carbomer 940, mg	Код эффекта Effect code	Отклик Response	
	Фактор А Factor A		Фактор Б Factor B		Фактор С Factor C		Фактор С Factor C	% высвобождения, ± RSD %, release, ± RSD
QM-1	15,00	-1	0,00	-1	0,00	-1	74,65 ± 1,34	31,28 ± 0,34
QM-2	30,00	+1	20,00	+1	20,00	+1	48,50 ± 1,35	44,12 ± 0,25
QM-3	30,00	+1	0,00	-1	0,00	-1	65,09 ± 1,33	34,51 ± 0,14
QM-4	30,00	+1	20,00	+1	0,00	-1	55,40 ± 1,27	37,65 ± 0,08
QM-5	15,00	-1	20,00	+1	20,00	+1	50,30 ± 1,23	40,20 ± 0,23
QM-6	15,00	-1	0,00	-1	20,00	+1	73,44 ± 1,15	38,24 ± 0,14
QM-7	30,00	+1	0,00	-1	20,00	+1	58,23 ± 1,19	38,57 ± 0,11
QM-8	15,00	-1	20,00	+1	0,00	-1	59,46 ± 1,18	33,44 ± 0,12

Таблиц 5. Рассчитанные значения статистических величин для каждого отклика

Table 5. Calculated values of statistical quantities for each response

Статистическая величина Statistical value	Фактор А Factor A	Фактор Б Factor B	Фактор С Factor C	Высвобождение, % Release, %	Прочность на раздавливание, Н Crushing strength, N
Минимальное значение Minimum value	15,00	0,00	0,00	48,50	31,28
Максимальное значение Maximum value	30,00	20,00	20,00	74,65	44,12
Среднее значение Mean value	22,50	10,00	10,00	59,38	37,25
Медиана Median	22,50	10,00	10,00	58,85	37,95
Среднее квадратичное отклонение Standard deviation	8,0178	10,6904	10,6904	8,4537	4,0786
Асимметрия распределения относительного среднего значения Asymmetry of distribution of relative mean value	0,0000	0,0000	0,0000	0,5382	0,1801
Число интервалов Number of intervals	28,13	20,00	20,00	68,59	40,21

Таблица 6. Корреляционная матрица для отклика «Высвобождение, %»

Table 6. Correlation matrix for the response «Release, %»

	Фактор А Factor A	Фактор Б Factor B	Фактор С Factor C	Высвобождение, % Release, %
Фактор А Factor A	1,0000	0,0148	0,0110	-0,6025
Фактор Б Factor B	0,0148	1,0000	0,0025	-0,9561
Фактор С Factor C	0,0110	0,0025	1,0000	-0,6996
Высвобождение, % Release, %	-0,6025	-0,9561	-0,6996	1,0000

Таблица 7. Корреляционная матрица для отклика «Прочность на раздавливание, Н»

Table 7. Correlation matrix for the response «Crushing strength, N»

	Фактор А Factor A	Фактор Б Factor B	Фактор С Factor C	Прочность на раздавливание, Н Crushing strength, N
Фактор А Factor A	1,0000	0,0076	-0,0053	0,1718
Фактор Б Factor B	0,0076	1,0000	0,0027	-0,0388
Фактор С Factor C	-0,0053	0,0027	1,0000	0,3951
Прочность на раздавливание, Н Crushing strength, N	0,1718	-0,0388	0,3951	1,0000

Матрица корреляции не имеет смысла для модели нелинейной регрессии, поскольку она показывает только силу линейной зависимости. Рассмотрим интерпретацию полученных значений, приведенных в таблицах 6, 7. При значении коэффициента корреляции, стремящемся к 1, прослеживается сильная линейная связь, в то время как при его значении, стремящемся к -1, прослеживается сильная обратная связь переменных. Из представленных в таблице значений можно увидеть, что между факторами существует корреляционная связь. В частности, между факторными переменными Б и С сформирована сильная обратная корреляционная связь в ответ на отклик «Высвобождение, %» (минимальное значение имела корреляционная связь переменной А относительно Б и С), в то время как между этими же факторами существует линейная корреляционная связь

в ответ на отклик «Прочность на раздавливание, Н». Сильнее всех сила связи у фактора С, имеющая значение 0,3951, и обратная связь у фактора С со значением -0,0388.

Сильная обратная корреляционная связь показывает, что значения точек находятся в практически идентичном диапазоне, и при отсутствии массива значений одной из этих факторных переменных можно предсказать значения другой (при уменьшении значений одной факторной переменной увеличиваются значения другой по определенной функции).

Данный пример демонстрирует эффект мультиколлинеарности, в нашем случае это означает, что выбор для дальнейшего построения пространства проектных параметров следует сделать в пользу одной из этих факторных переменных и использовать для расчетных данных только один фактор из этой пары.

Проанализируем значения в столбце «Высвобождение, %» и «Прочность на раздавливание, Н», которые отражают, насколько сильно оказывает влияние каждая факторная переменная на отклик. Так, факторная переменная А из представленных значений для прочности на раздавливание имеет более низкое значение по сравнению с остальными, что говорит о ее слабом влиянии на отклик. Из дальнейших расчетных данных для отклика выбора оптимального состава по показателю «Прочность на раздавливание, Н» эту факторную переменную следует исключить.

Отметим, что наблюдается влияние парных комбинаций факторов АБ, АС и ВС на систему отклика «Прочность на раздавливание, Н» и «Высвобождение, %». Для идентификации оказываемого воздействия на систему было необходимо понять, влияние на функцию отклика оказывают сами факторные переменные или их парные комбинации. Для этого были рассчитаны значения парных влияний с помощью произведения факторных переменных друг на друга путем умножения значений одной факторной переменной на соответствующую как в кодированных, так и натуральных величинах. Результаты регрессионного анализа представлены в таблицах 7, 8.

Каждый коэффициент отклика изучался на предмет его статистической значимости. Были выделены факторы, имеющие значения в интервале <0,05 (выделены зеленым цветом). Р-значения факторных переменных, находящиеся в интервале >0,05, были исключены из эксперимента, что связано с высоким риском дальнейшей ошибки.

Результаты регрессионного анализа свидетельствовали, что существенное влияние на высвобождение QM-25 из состава матрицы оказывают фактор Б и его парное влияние АБ (Р-значение <0,05), в то время как на показатель прочности на раздавливание сильнее всего оказывало влияние парное сочетание факторов АБ и ВС.

Таблица 7. Результаты регрессионного анализа влияния факторов на «Высвобождение, %»
Table 7. Results of regression analysis of the influence of factors on «Release, %»

Регрессионная статистика Regression statistics		Дисперсионный анализ Analysis of variance		Коэффициенты Coefficients				Верхние 95,0 % Upper 95 %		Нижние 95,0 % Lower 95.0 %		Верхние 95,0 % Upper 95 %		Нижние 95,0 % Lower 95.0 %	
Множественный R Multiple R	R-квадрат R-square	df	SS	MS	F	P-значение P-value	t-статистика t-statistic	Стандартная ошибка Standard Error	Верхние 95 % Upper 95 %	Нижние 95 % Lower 95 %	Верхние 95 % Upper 95 %	Нижние 95 % Lower 95 %	Верхние 95,0 % Upper 95 %	Нижние 95,0 % Lower 95.0 %	Верхние 95,0 % Upper 95 %
0,999454112	0,998908522	6	499,7046	83,28409583	152,531482	0,01109866	57,35424623	1,454578	101,9084215	64,94407854	101,9084215	64,94407854	101,9084215	64,94407854	101,9084215
0,992359654	0,738926586	1	0,546012	0,5460125		0,073537974	-9,986225948	0,060333	0,164104761	-1,369104761	0,164104761	-1,3691047	0,164104761	-1,3691047	0,164104761
8		7	500,2506			0,037535172	-11,03473816	0,086647	0,144827268	-2,057077268	0,144827268	-2,057077268	0,144827268	-2,057077	0,144827268
						0,078444343	-8,074444955	0,086647	0,401327268	-1,800577268	0,401327268	-1,8005772	0,401327268	-1,8005772	0,401327268
						0,014667875	4,263157895	0,003483	0,059109946	-0,029409946	0,059109946	-0,0294099	0,059109946	-0,0294099	0,059109946
						0,19495898	3,162679426	0,003483	0,055276613	-0,03324328	0,055276613	-0,03324328	0,055276613	-0,03324328	0,055276613
						0,512420273	0,961722488	0,002612	0,03570746	-0,03068246	0,03570746	-0,03068246	0,03570746	-0,03068246	0,03570746

Таблица 8. Результаты регрессионного анализа влияния факторов на «Прочность на раздавливание, N»
Table 8. Results of regression analysis of the influence of factors on «Crushing strength, N»

Регрессионная статистика Regression statistics		Дисперсионный анализ Analysis of variance										
		df	SS	MS	F	P-значение P-value	t-статистика t-statistic	Коэффициенты Coefficients	Стандартная ошибка Standard Error	Верхние 95 % Upper 95 %	Нижние 95,0 % Lower 95,0 %	Верхние 95,0 % Upper 95 %
Множественный R Multiple R	0,996337052											
R-квадрат R-square	0,992687521											
Нормированный R-квадрат Adjusted R-square	0,948812647											
Стандартная ошибка Standard Error	0,922774349											
Наблюдения Observations	8											
Регрессия Regression		6	115,594975	19,26582917	22,6254214	0,03978480	15,98074302	39,02875	1,816483123	5,948143535	5,94814353	52,1093564
Остаток Residual		1	0,8515125	0,8515125		0,26306816	2,280644167	0,171833333	0,07534421	-0,78550562	-0,7855056	1,12917229
Итого Total		7	116,4464875			0,78042278	-0,359272139	-0,038875	0,108204884	-1,41374840	-1,4137484	1,33599840
Отклик Response						0,17016625	3,651637395	0,395125	0,108204884	-0,97974840	-0,9797484	1,76999840
Фактор А Factor A						0,03303486	1,750957854	0,007616667	0,00435	-0,04765532	-0,0476553	0,06288865
Фактор Б Factor B						0,43654896	-1,222222222	-0,005316667	0,00435	-0,06058865	-0,0605886	0,04995532
Фактор С Factor C						0,05527107	0,846743295	0,0027625	0,0032625	-0,03869149	-0,0386914	0,04421649
Парное влияние АБ Paired influence AB												0,06288865
Парное влияние АС Paired influence AC												0,04995532
Парное влияние ВС Paired influence BC												0,04421649

Таким образом, подставив коэффициенты регрессии основных факторов, оказывающих влияние на высвобождение и прочность на раздавливание в уравнение модели, получим уравнения зависимости факторов от откликов:

$$\text{Прочность на раздавливание (Н)} = 29,0287 + 0,0076 \cdot \text{АБ} + 0,0027 \cdot \text{БС};$$

$$\text{Высвобождение (\%)} = 83,4262 - 0,9561 \cdot \text{Б} + 0,0148 \cdot \text{АБ}.$$

Влияние основных эффектов (факторов) на исследованные составы было выявлено с помощью методологии поверхности отклика [14]. Трехмерные графики поверхности отклика и соответствующие им контурные и графики для оценки влияния независимых переменных (факторов) на каждый исследованный ответ (отклик) представлены на рисунках 2 и 3. По осям абсцисс указаны кодированные величины как одиночного влияния фактора Б, так и парного веса каждого фактора АБ и БС, которые оказывают существенное влияние на высвобождение и прочность на раздавливание таблетки.

Для выбора оптимального состава с желаемыми откликами был принят метод численной оптимизации, основанный на подходе получения желаемых значений. Выбранные оптимальные значения содержания, используемые для разработки матричных таблеток на основе QM-25, формируют следующие неравенства в кодированных величинах:

$$\text{Значение фактора Б} < -0,5.$$

$$-1 \leq \text{Парное влияние факторов АБ} \leq 1.$$

$$-0,4 \leq \text{Парное влияние факторов БС} \leq 1.$$

Для выполнения данных неравенств путем пересчета кодированных величин факторов для дальнейших исследований был выбран модельный состав лекарственной формы с кодом QM-6, который представлен в таблице 9.

Таблица 9. Предварительный состав лекарственной формы на основе QM-25

Table 9. Preliminary composition of the dosage form based on QM-25

№ п/п № Item	Компонент Component	Содержание, мг Content, mg
1	QM-25	5,00
2	Альгинат натрия Sodium alginate	15,00
3	Карбомер 940 Carbomer 940	20,00
4	Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	70,00
5	Микрокристаллическая целлюлоза 101 Microcrystalline cellulose 101	20,00
6	Стеарат магния Magnesium stearate	3,00
Итого, мг Total, mg		133,00

Вследствие взаимодействия переменных факторов, действительно, эффекты индивидуальных факторов до некоторой степени могут утрачивать свою интерпретируемость. Приведенные данные представляют собой усредненную величину, связанную

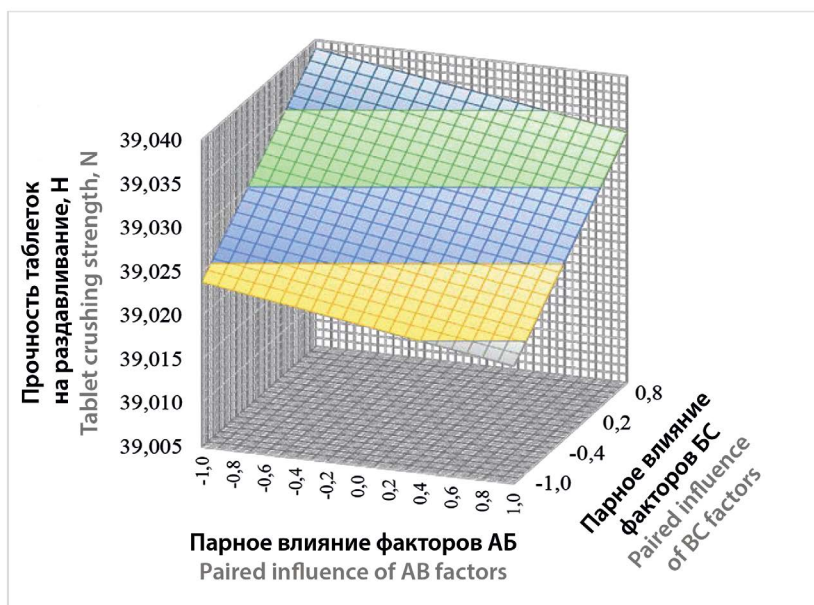


Рисунок 2. Влияние факторов АБ и БС на прочность таблеток на раздавливание

Figure 2. Influence of factors AB and BC on tablet crushing strength

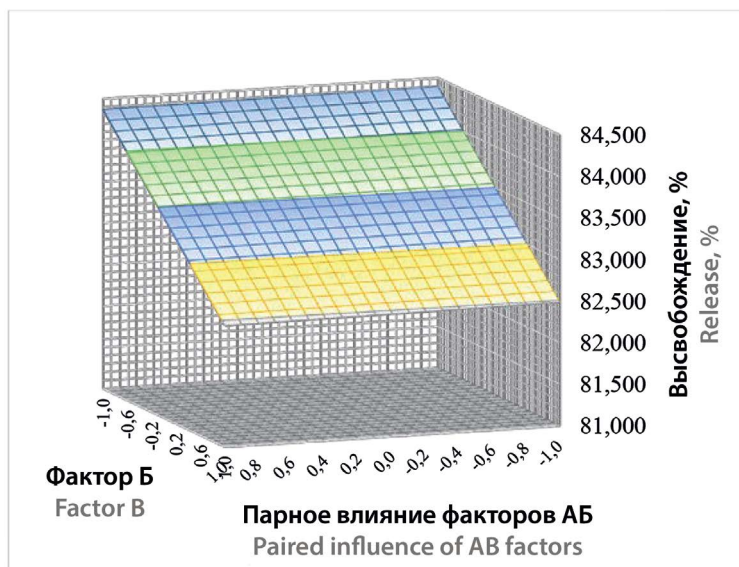


Рисунок 3. Влияние факторов АБ и Б на высвобождение

Figure 3. Influence of factors AB and B on the release

со всеми факторами, и, соответственно, нивелируют значительный совместный эффект воздействия переменных.

Если отношение сигнал/шум велико, это указывает на то, что фактор оказывает влияние на определенную вариабельность отклика в границах области экспериментирования и его следует включить в модель процесса. Если отношение невелико, то влияние фактора признается незначительным и его исключают из модели. Все статистические данные, включенные в модель, необходимо тестировать по значению p .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью метода проектирования – построения пространства проектных параметров – было изучено влияние множества параметров состава матричной таблетки с помощью небольшого количества экспериментов. Были установлены факторы состава матричной таблетки, которые вносят существенный вклад в высвобождение действующих веществ и прочность на раздавливание: парное влияние количества альгината натрия и карбомера 940 на единицу лекарственной формы. Математическая связь между показателями и факторами отклика была установлена с помощью вычисленной модели регрессии для твердой лекарственной формы на основе производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана. Вычисленные факторные зависимости с помощью модели регрессии позволили установить оптимальный модельный состав твердой лекарственной формы с модифицированным высвобождением для дальнейших экспериментальных исследований, значения прочности на раздавливание которого находились в доверитель-

ном интервале, допустимом для таблеток с использованным диаметром пуансона, а результаты кинетики растворения демонстрировали характер поведения модифицированного высвобождения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Uner M. Design of hydalazine hydrochloridematrix tablets based on various polymers and lipids. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2012;46:75–87.
2. Moin A., Shivakumar H. G. Formulation of sustained-release diltiazem matrix tablets using hydrophilic gum blends. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2010;9(3):283–291.
3. Mandal U., Gowda V., Ghosh A., Selvan S., Solomon S., Pal T. K. Formulation and optimization of sustained release matrix tablet of metformin HCl 500 mg using response surface methodology. *Yakugaku Zasshi*. 2007;127(8):1281–1290. DOI: 10.1248/yakushi.127.1281.
4. Abdel-Rahman S. I., Mahrous G. M., El-Badry M. Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2009;17(4):283–288. DOI: 10.1016/j.jsps.2009.10.004.
5. Joshi N. C., Ahmad Z., Mishra S. K., Singh R. Formulation and evaluation of matrix tablet of Tramadol hydrochloride. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2011;45(4):360–363.
6. Nayak A. K., Pal D. Development of pH-responsive tamarind seed polysaccharide-alginate composite beads for controlled diclofenac sodium using response surface methodology. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2011;49(4):784–793. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2011.07.013.
7. Shivakumar H. N., Patel P. B., Desai B. G., Ashok P., Arulmozhi S. Design and statistical optimization of gliptide loaded lipospheres using response surface me-

- thodology. *Acta Pharmaceutica*. 2007;57(3):269–285. DOI: 10.2478/v10007-007-0022-8.
8. Malakar J., Nayak A. K., Goswami S. Use of Response Surface Methodology in the Formulation and Optimization of Bisoprolol Fumarate Matrix Tablets for Sustained Drug Release. *ISRN Pharmaceutics*. 2012;730624. DOI: 10.5402/2012/730624.
 9. De Leon J. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacological Research*. 2009;59(2):81–89. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.10.002.
 10. Gurba-Bryśkiewicz L., Maruszak W., Smuga D. A., Dubiel K., Wieczorek M. Quality by Design (QbD) and Design of Experiments (DOE) as a Strategy for Tuning Lipid Nanoparticle Formulations for RNA Delivery. *Biomedicines*. 2023;11(10):2752. DOI: 10.3390/biomedicines11102752.
 11. Politis N., Colombo P., Colombo G., Rekkas D. M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(6):889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.
 12. Аладышева Ж. И., Беляев В. В., Береговых В. В. Промышленная фармация. Путь создания продукта. М.: Российская академия наук; 2019. 394 с. [Aladysheva Zh. I., Belyaev V. V., Beregovykh V. V. Industrial Pharmacy. The Path to Product Creation. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2019. 394 p. (In Russ.)]
 13. Lavrov M. I., Stroganov O. V., Zamoyski V. L., Grigoriev V. V., Zapolskiy M. E., Sysolyatin S. V., Malykhin V. V., Surmachev V. N., Palyulin V. A. Synthesis of an allosteric modulator of ionotropic glutamate receptors. *Mendeleev Communications*. 2020;30(2):156–158. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.03.008.
 14. Зырянов О. А., Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Маршалова М. М., Аладышева Ж. И., Николенко Н. С. Планирование эксперимента фармацевтической разработки. М.: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 2024. 124 с. [Zyryanov O. A., Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Marshalova M. M., Aladysheva Zh. I., Nikolenko N. S. Planning of a pharmaceutical development experiment. Moscow: I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2024. 124 p. (In Russ.)]