

УДК 615.45

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.84.48.010>

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА РАСТВОРОВ ДЛЯ СТРУЙНОЙ ПЕЧАТИ ПЛЕНОК, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА, НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА МЕТОДОМ ОБОБЩЕННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА

**С.В. Тишков**, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>, eLIBRARY Author ID: 899148

[sergey-tishkov@ya.ru](mailto:sergey-tishkov@ya.ru)

**Е.В. Блынская**, доктор фарм. наук, зав. лабораторией технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доцент Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>, eLIBRARY Author ID: 668905

[blynskaya\\_ev@academpharm.ru](mailto:blynskaya_ev@academpharm.ru)

**В.К. Алексеев**, инженер 1-й категории лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3542-0024>, eLIBRARY Author ID: 625715

[conwieck@yandex.ru](mailto:conwieck@yandex.ru)

**С.Н. Суслина**, доктор фарм. наук, доцент, зав. кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>, eLIBRARY Author ID: 236968

[suslina-sn@rudn.ru](mailto:suslina-sn@rudn.ru)

---

Струйная технология печати представляет собой один из подходов для получения персонализированных лекарственных форм с возможностью «гибкого» изменения дозы при получении лекарственных форм (ЛФ), в частности, в виде пленок, диспергируемых в полости рта. Данная ЛФ подходит для создания ЛС на основе активных фармацевтических субстанций (АФС), характеризующихся большой широтой фармакологических эффектов и применением в различных

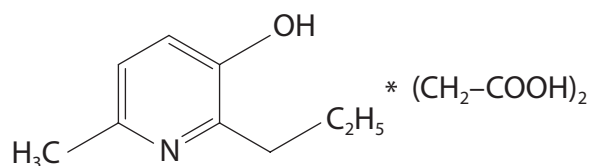
сферах медицины со своими схемами лечения и, соответственно, эффективными терапевтическими дозами. Представленными свойствами обладает АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, для которой перспективно не только создание ЛФ для системного действия, но и местное применение в полости рта. В данном исследовании проводится разработка состава растворов, используемых для получения пленок, диспергируемых в полости рта, с применением струйной

печати. Для разработки составов используют вспомогательные вещества полимерной природы (полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль-400), обеспечивающие необходимые вязкость, плотность, поверхностное натяжение, число Онезорге, число  $Z$  и улучшающие растворимость фармацевтической субстанции, а следовательно, уменьшающие необходимость повторения циклов печати пленок. Разработку проводили с применением функции обобщенной желательности Харрингтона для изучения влияния факторов состава на изучаемые фармацевтико-технологические характеристики растворов. В результате применения метода обобщенной желательности Харрингтона с двухсторонним и односторонним ограничением, расчета числа  $Z$  для двух типов печатающих систем и растворимости АФС для модельных растворов удалось выделить состав, обладающий наиболее оптимальными фармацевтико-технологическими характеристиками.

**Ключевые слова:** струйная печать, двумерная печать, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, обобщенная желательность Харрингтона, число Онезорге, число  $Z$ , модификаторы вязкости

Одним из наиболее перспективных направлений в современной медицине является переход к персонализированной медицине, которая учитывает индивидуальные метаболические, генетические, морфологические особенности организма. В отличие от традиционной медицины, в персонализированной особое внимание уделяется как диагностике особенностей пациентов (рост, вес, возраст, активность ферментов), так и подбору необходимой дозы для осуществления терапии. В соответствии с вызовами для фармацевтической технологии, которые ставит персонализированная медицина, разрабатываются концепции, направленные на разработку

лекарственных форм и технологий, обладающих повышенной гибкостью дозирования, и изготовление лекарственных препаратов (ЛП) для каждого пациента. Данные направления в настоящее время составляют в основном разработки по аддитивным системам печати и струйным технологиям. Аддитивные технологии представлены 3D-печатью, в которой объект создается послойным осаждением и отвержением полимерного материала. Для технологии струйной, или, по-другому, 2D-печати, характерно осаждение жидкого раствора, содержащего АФС, на подложке, представляющей собой пленку из растворимого или биodeградируемого материала. Зачастую данным методом получают пленки лекарственные, диспергируемые в полости рта, и мукоадгезивные пленки. В технологиях двумерной печати гибкость дозирования достигается либо за счет изменения расстояния между каплями (разрешения), площади печати, либо путем нанесения нескольких слоев друг на друга. Среди струйной технологии печати выделяют два основных типа печатающих систем: пьезоэлектрическая и термическая (или пузырьковая) печать [3–5]. Данные виды печатающих систем отличаются как по степени термического воздействия на АФС, так и по величине сопел и принципам работы. В пьезоэлектрической печати выталкивающее воздействие создается за счет изменения кривизны мембраны из полупроводникового материала, а в термоструйной печати дозирование производится за счет формирования пузырька расширяющегося газа при воздействии температуры. Представленные виды печатных систем имеют наибольшее распространение и определенные особенности, связанные с формированием капли раствора для фармацевтической печати, например, различные размеры сопел, поэтому разработка состава, удовлетворяющего критериям пригодности для данных видов печатных систем, представляет собой особенно актуальную задачу.



**РИС. 1.** Структурная формула 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцината

Среди ЛС, для которых был бы желателен персонализированный подбор доз, особое место занимают АФС, обладающие широким спектром фармакологической активности. Например, 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат (ЭГПС) применяется в различных сферах медицины, в частности в кардиологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии и наркологии со своими схемами лечения и эффективными дозировками. Кроме того, одной из областей применения данной АФС в настоящее время рассматривается стоматология, где предполагается использовать ее в составе местного применения при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита, гингивита и других заболеваний.

В связи с показанным широким спектром фармакологической активности и необходимости в адекватной терапии в рамках индивидуализации перспективным направлением является разработка пленок, диспергируемых в полости рта, с применением технологий струйной печати на основе АФС ЭГПС. Кроме того, пленки, диспергируемые в полости рта, обладают рядом преимуществ. Среди них увеличение скорости всасывания, улучшение биодоступности, применение при дисфагии, возможность местного применения, поскольку пленки диспергируются в ротовой полости или медленно высвобождают АФС в ротовую полость.

**Цель** данной статьи заключается в разработке состава и технологии получения пленок с АФС ЭГПС, диспергируемых в полости рта, с использованием функции обобщенной желательности для пьезоэлектрической и термоструйной печатающих систем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

*Вспомогательные вещества (ВВ):* Полипропиленгликоль (1,2 Propylene glycol USP, BASF, SE, Ludwigshafen, Germany), Глицерин (Глицерин безводный pure EP, USP (pharma grade), neoFroxx GmbH, Einhausen, Germany), Неосорб (сорбитол/сорбит) (Neosorb®, Roquette, Франция), Мальтодекстрин (Maldex® Maltodextrin 1925 QS, Tereos Syral, Франция), Полиэтиленгликоль-400 (PEG-400, Sigma-Aldrich, a subsidiary of Merck KGaA, Burlington, MA, USA), Твин-80 (Полисорбат-80, EMPROVE® ESSENTIAL, Sigma-Aldrich, a subsidiary of Merck KGaA, Burlington, MA, USA).

*Используемое оборудование и методики.* Измерение вязкости (Фармакопея ЕврАзЭС 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&H Technologies Inc., Флагстафф, США), Определение относительной плотности (Фармакопея ЕврАзЭС 2.1.2.5. 201020005-2019) – пикнометр, пьезоэлектрический струйный принтер EPSON L805 (Epson America, Inc., Los Alamitos, CA, США), оснащенный печатающей головкой Epson Micro Piezo Thin Film Piezo, Epson F180010; термоструйный принтер Canon PIXMA TS5040 (Canon Inc, Япония), оснащенный печатающей головкой QY6-0089-000000.

### *Расчет числа Онезорге и числа Z*

Пригодность к печати модельных растворов можно предсказать на основе Z-значения, которое обратно числу Онезорге (ур. 1) и показывает отношение сил поверхностного натяжения к инерциальным силам (с учетом вязких сил), а выражено уравнением 2. Данное значение основано на показателях вязкости, поверхностного натяжения и плотности

растворов для печати, а также диаметра сопла [8].

Число Онезорге и число  $Z$ :

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

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

Диаметр отверстия ( $d$ ), плотность ( $\rho$ ), поверхностное натяжение ( $\gamma$ ) и вязкость ( $\eta$ ) используются для расчета значения  $Z$  [8].

Число  $Z$  характеризует применимость физико-химических свойств растворов для печати. 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 значений интервала числа  $Z$ , например, Фромм (1984) определил значение больше 2 для достижения однородных капель [9,10], Рейс и др. (2005) – диапазон от 1 до 10 [11]. Несколько лет спустя Jang с соавторами (2009) проводили исследование, в результате которого диапазон значений  $Z$  слегка сместился: от 4 до 14 [12]. Kuscer и др. (2012) сузили диапазон до 5–9 для оптимального образования капель. Тем не менее во многих источниках описаны данные, согласно которым растворы для печати как с более низкими, так и с более высокими значениями числа  $Z$  пригодны для печати [13]. Для данного исследования в качестве допустимого диапазона числа  $Z$  принят усредненный диапазон от 4 до 9.

### **Функция обобщенной желательности Харрингтона**

Для математического анализа результатов использовали функцию обобщенной желательности, позволяющую определить наиболее оптимальный модельный состав с помощью объединения частных откликов технологических, физико-химических свойств.

Применение функции желательности позволяет осуществить данный процесс в одном измерении [14] и дает возможность определить наиболее подходящий состав по всем критериям желательности.

Комбинация откликов в функции обобщенной желательности требует вычисления индивидуальных функций желательности [15,16], которые могут иметь односторонние и двухсторонние ограничения. В рамках данного исследования необходимо применение как односторонних, так и двухсторонних ограничений, поскольку используемые параметры оптимизации имеют как верхнюю, так и нижнюю границу допустимых значений, а при одностороннем ограничении улучшение функции желательности происходит только при однонаправленном изменении показателя (уменьшении или увеличении) и лишь один из параметров имеет только нижние ограничения. При одностороннем ограничении для преобразования выбранных частных параметров оптимизации в некоторую субъективную оценку или частную желательность необходимо использовать следующие уравнения:

$$d = \exp[-\exp(-y)] \quad (3)$$

Перевод значений размерных (натуральных) показателей (фармацевтико-технологических характеристик) ( $x$ ) в безразмерные ( $y$ ) показатели при принятом нами условии линейной зависимости между ними осуществляется следующим образом; и данное выражение возможно рассчитать с помощью следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} a_0 + k_1 a_1 = 1,51 \\ a_0 + k_2 a_2 = 0,01 \end{cases} \quad (4)$$

где  $k_1$  – наилучшее значение параметра,  $k_2$  – наихудшее значение параметра.

Для двухстороннего ограничения функция желательности имеет вид формулы:

$$d = \exp[-(|y'|)^n] \quad (5)$$

где  $n$  – показатель степени, который может изменяться от 0 до  $\infty$ .

Если функция желательности определяется по формуле (5), то значение параметра  $y'$  можно определить по формуле (6):

$$y = \frac{(2y - (y_{\max} + y_{\min}))}{(y_{\max} - y_{\min})} \quad (6)$$

Показатель степени  $n$  можно определить по формуле (7), предварительно присвоив некоторому значению параметра  $y$  желательность  $d$  (предпочтительно в интервале  $0,6 < d < 0,9$ ).

$$n = \frac{\ln \ln 1/d}{\ln |y'|} \quad (7)$$

Значение же обобщенной желательности Харрингтона рассчитывается путем преоб-

зования частных показателей желательности ( $D$ ) в единую комплексную оценку по формулам:

*без учета коэффициентов весомости*

$$D = \sqrt[n]{\prod_i^n d_i} \quad (8)$$

*с учетом коэффициентов весомости*

$$D = \prod_{i=1}^n (d_i)^{m_i} \quad (9)$$

где  $n$  – число используемых показателей параметров сравнения в данной системе,  $m_i$  – коэффициент весомости [17–20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

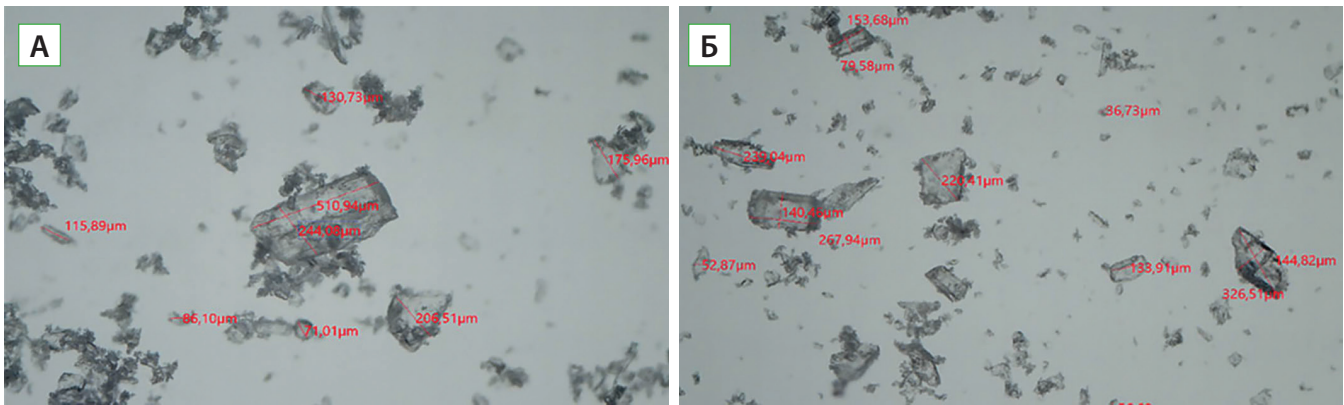
Подбор наиболее оптимального состава и технологии осуществлялся после изучения свойств АФС (табл. 1) по основным фармацев-

Таблица 1

### ОСНОВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКА ЭГПС, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Показатели	Размерность	Результаты
pH	–	4,59±0,5
Потери в массе при высушивании	%	0,06±0,02
Растворимость	г/100 мл	Легко растворим в воде (20 г/100 мл) и в спирте 95%, мало растворим в эфире, практически нерастворим в хлороформе
Прозрачность раствора	–	5% раствор не превышает эталон I
Цветность раствора	–	Не превышает эталонные растворы бб и бв
Сыпучесть	г/с	1,050±0,002
Насыпная плотность до уплотнения	г/см <sup>3</sup>	1,296±0,014
Удельная поверхность	см <sup>2</sup> /г	0,179±0,0163
Средний диаметр частиц	мкм	80,19±2,338
Прессуемость	H	41,2





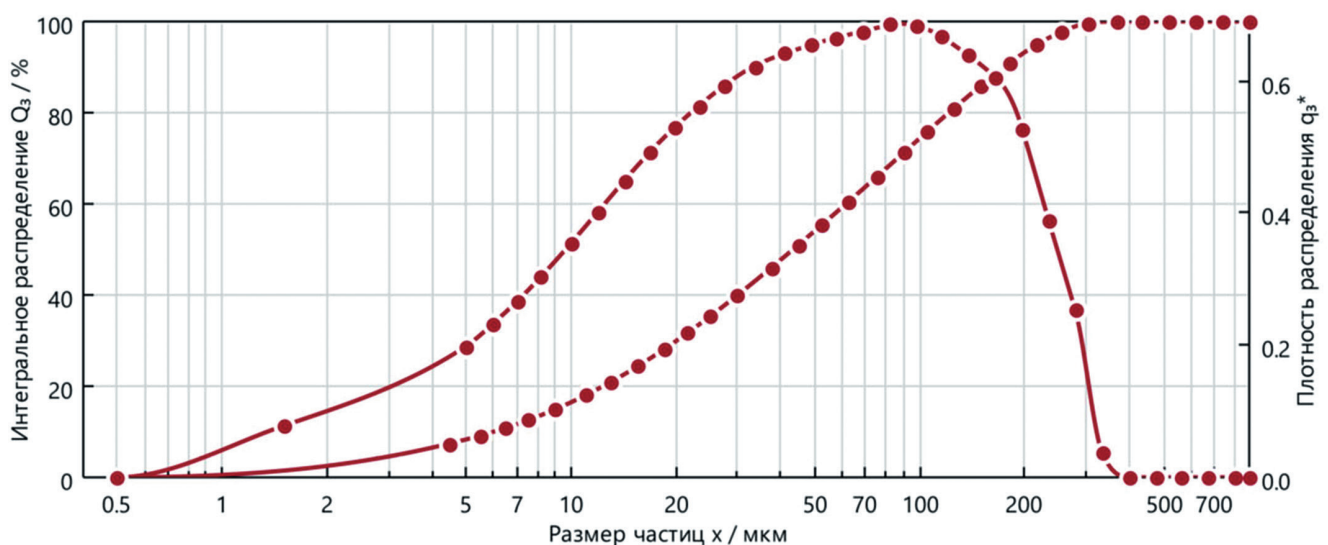
**РИС. 2.** Оптическая микроскопия фармацевтической субстанции этилметилгидроксипиридина сукцината: А – увеличение 195х, Б – 190х

тико-технологическим и физико-химическим характеристикам АФС ЭГПС.

Используя электронную микроскопию, согласно ОФС 1.2.1.0009.15, и лазерную дифракцию, установлено, что АФС представляет собой несколько фракций кристаллов преимущественно планкообразной, кубической и неопределенной формы, а также мелкие агломераты. По размерам частицы распределены в интервале от 4,15 мкм до 333,65 мкм с фракциями размером от 4,5 до 32 мкм и содержанием  $39 \pm 0,35\%$ , фракцией от 32 до 80 мкм ( $29,040 \pm 0,53\%$ ) и фракцией от 80 до 333,65 мкм ( $31,87 \pm 0,58\%$ ) и преимущественным содержанием частиц размером около 80 мкм (рис. 3).

В результате исследований установлено, что АФС легко растворима в воде, обладает низкой сыпучестью, насыпной массой, пресуемостью, высоким уровнем удельной поверхности и удовлетворительным уровнем рН для применения в ротовой полости.

Для разработки модельных составов растворов для фармацевтической печати использовали модификаторы вязкости и поверхностного натяжения, указанные в разделе 2 «Материалы и методы». Представлены модельные составы (табл. 2) с различным соотношением ВВ, в растворы которых вводили АФС в концентрациях, индивидуально подобранных в результате исследований растворимости.



**РИС. 3.** Распределение среднего размера частиц ЭГПС

### СОСТАВЫ МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ АФС И СТРУЙНОЙ ПЕЧАТИ

№	Полипропиленгликоль, г	Глицерин, г	Сорбит, г	Полиэтиленгликоль-400, г	Твин-80, г	Вода очищенная, г	Сумма
1	10					90	100
2	20					80	100
3	30					70	100
4	10				1	89	100
5	20				1	79	100
6	30				1	69	100
7		10				90	100
8		20				80	100
9		30				70	100
10		10			1	89	100
11		20			1	79	100
12		30			1	69	100
13			10			90	100
14			20			80	100
15			30			70	100
16			10		1	89	100
17			20		1	79	100
18			30		1	69	100
19				10		90	100
20				20		80	100
21				30		70	100
22				10	1	89	100
23				20	1	79	100
24				30	1	69	100

Данные составы исследовали по таким характеристикам, как динамическая вязкость (Па·с), истинная плотность (г/см<sup>3</sup>), поверхностное натяжение (Н/м), растворимость АФС (г/мл), число Онезорге и чис-

ло  $Z$ . Для расчета числа Онезорге и числа  $Z$  использовали различные размеры капель жидкости, определяющиеся диаметрами сопел. Данные показатели продемонстрированы в табл. 3.

Таблица 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ СТРУЙНОЙ ПЕЧАТИ

№	Z (для термо- струйного принтера)	Z (для пьезоэлек- трического принтера)	Динамиче- ская вязкость, $\times 10^3$ Па·с	Истинная плотность, г/см <sup>3</sup>	Поверх- ностное натяжение, Н/м	Раствори- мость АФС, г/100 мл
1	9,925 ±0,298	14,796±0,444	2,665 ±0,08	1,031 ±0,031	0,075 ±0,002	20 ±0,6
2	5,616 ±0,168	8,372±0,251	4,495 ±0,135	1,073 ±0,032	0,066 ±0,002	20 ±0,6
3	3,75 ±0,113	5,591±0,168	6,51 ±0,195	1,069 ±0,032	0,062 ±0,002	20 ±0,6
4	9,611 ±0,288	14,328±0,43	2,676 ±0,08	1,052 ±0,032	0,07 ±0,002	17,7 ±0,531
5	6,421 ±0,193	9,572±0,287	3,843 ±0,115	1,064 ±0,032	0,064 ±0,002	21,1 ±0,633
6	4,466 ±0,134	6,657±0,2	5,343 ±0,16	1,067 ±0,032	0,059 ±0,002	23,6 ±0,708
7	13,109 ±0,393	19,542±0,586	2,24 ±0,067	1,064 ±0,032	0,09 ±0,003	17,6 ±0,528
8	11,134 ±0,334	16,598±0,498	2,515 ±0,075	1,081 ±0,032	0,081 ±0,002	14 ±0,42
9	7,81 ±0,234	11,642±0,349	3,716 ±0,111	1,094 ±0,033	0,086 ±0,003	11,8 ±0,354
10	15,07 ±0,452	22,466±0,674	1,713 ±0,051	1,041 ±0,031	0,071 ±0,002	24,4 ±0,732
11	12,091 ±0,363	18,024±0,541	2,263 ±0,068	1,093 ±0,033	0,076 ±0,002	23 ±0,69
12	7,855 ±0,236	11,709±0,351	3,285 ±0,099	1,098 ±0,033	0,067 ±0,002	22,1 ±0,663
13	9,66 ±0,29	14,401±0,432	2,819 ±0,085	1,064 ±0,032	0,077 ±0,002	21,2 ±0,636
14	7,49 ±0,225	11,165±0,335	3,828 ±0,115	1,07 ±0,032	0,085 ±0,003	18,1 ±0,543
15	5,626 ±0,169	8,387±0,252	4,999 ±0,15	1,075 ±0,032	0,082 ±0,002	12,7 ±0,381
16	8,732 ±0,262	13,017±0,391	2,848 ±0,085	1,053 ±0,032	0,065 ±0,002	18,7 ±0,561
17	6,561 ±0,197	9,781±0,293	3,831 ±0,115	1,065 ±0,032	0,066 ±0,002	14 ±0,42
18	4,577 ±0,137	6,824±0,205	5,391 ±0,162	1,074 ±0,032	0,063 ±0,002	12,5 ±0,375
19	14,422 ±0,433	21,499±0,645	2,017 ±0,061	1,076 ±0,032	0,087 ±0,003	14 ±0,42
20	9,288 ±0,279	13,846±0,415	3,098 ±0,093	1,1 ±0,033	0,084 ±0,003	13,5 ±0,405
21	7,195 ±0,216	10,725±0,322	3,93 ±0,118	1,129 ±0,034	0,079 ±0,002	10,3 ±0,309
22	10,581 ±0,317	15,773±0,473	2,431 ±0,073	1,071 ±0,032	0,069 ±0,002	16,4 ±0,492
23	7,522 ±0,226	11,213±0,336	3,51 ±0,105	1,102 ±0,033	0,07 ±0,002	14,9 ±0,447
24	5,704 ±0,171	8,503±0,255	4,539 ±0,136	1,134 ±0,034	0,066 ±0,002	11,3 ±0,339

Исходя из полученных свойств, отбирали наиболее подходящий состав для печати, который должен находиться в наиболее оптимальном диапазоне печати для двух типов печатающих систем по реологическим

характеристикам и имел наиболее высокое содержание АФС.

В результате сравнения экспериментальных данных выявлены составы, находящиеся в наиболее оптимальных диапазонах значений



**ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЗНАЧЕНИЯ ЧАСТНЫХ  
И ОБОБЩЕННЫХ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТЕЙ МОДЕЛЬНЫХ СОСТАВОВ РАСТВОРОВ  
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПЕЧАТИ**

№	Z=1/Oh (для термоструй- ного принтера)	Z=1/Oh (для пьезоэлектри- ческого принтера)	Растворимость АФС, г/100 мл	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	D
1	9,925 ±0,298	14,796±0,444	20 ±0,6	0,354	0,138	0,703	0,442
2	5,616 ±0,168	8,372±0,251	20 ±0,6	0,871	0,949	0,703	0,779
3	3,75 ±0,113	5,591±0,168	20 ±0,6	0,368	0,869	0,703	0,644
4	9,611 ±0,288	14,328±0,43	17,7 ±0,531	0,364	0,152	0,637	0,428
5	6,421 ±0,193	9,572±0,287	21,1 ±0,633	0,985	0,365	0,731	0,675
6	4,466 ±0,134	6,657±0,2	23,6 ±0,708	0,995	0,971	0,786	0,860
7	13,109 ±0,393	19,542±0,586	17,6 ±0,528	0,196	0,050	0,634	0,301
8	11,134 ±0,334	16,598±0,498	14 ±0,42	0,292	0,093	0,513	0,326
9	7,81 ±0,234	11,642±0,349	11,8 ±0,354	0,851	0,265	0,430	0,447
10	15,07 ±0,452	22,466±0,674	24,4 ±0,732	0,130	0,026	0,802	0,281
11	12,091 ±0,363	18,024±0,541	23 ±0,69	0,242	0,069	0,774	0,378
12	7,855 ±0,236	11,709±0,351	22,1 ±0,663	0,852	0,261	0,754	0,625
13	9,66 ±0,29	14,401±0,432	21,2 ±0,636	0,363	0,150	0,733	0,463
14	7,49 ±0,225	11,165±0,335	18,1 ±0,543	0,863	0,290	0,649	0,585
15	5,626 ±0,169	8,387±0,252	12,7 ±0,381	0,872	0,954	0,464	0,608
16	8,732 ±0,262	13,017±0,391	18,7 ±0,561	1,000	0,200	0,667	0,569
17	6,561 ±0,197	9,781±0,293	14 ±0,42	0,988	0,359	0,513	0,545
18	4,577 ±0,137	6,824±0,205	12,5 ±0,375	0,967	0,943	0,457	0,614
19	14,422 ±0,433	21,499±0,645	14 ±0,42	0,149	0,033	0,513	0,231
20	9,288 ±0,279	13,846±0,415	13,5 ±0,405	0,368	0,168	0,494	0,376
21	7,195 ±0,216	10,725±0,322	10,3 ±0,309	0,891	0,314	0,372	0,428
22	10,581 ±0,317	15,773±0,473	16,4 ±0,492	0,322	0,112	0,596	0,377
23	7,522 ±0,226	11,213±0,336	14,9 ±0,447	0,861	0,288	0,545	0,526
24	5,704 ±0,171	8,503±0,255	11,3 ±0,339	0,880	0,990	0,411	0,570

поверхностного натяжения, согласно данным литературы. Для конечного подбора состава с применением функции обобщенной желательности Харрингтона использовали следующие показатели, характеризующие модельные составы растворов для печати, и рассчитывали для них частные желательности:  $d_1$  – число  $Z$  для составов с использованием термоструйной печатающей головки Canon QY6-0089-000000;  $d_2$  – число  $Z$  для составов с использованием пьезоэлектрической печатающей головки Epson F180030;  $d_3$  – растворимость АФС, г/100 мл.

Поскольку число  $Z$  имеет оптимум, который будет желательным в интервале значений от 4 до 9, использовали уравнения для функции обобщенной желательности с двухсторонними ограничениями. Параметр растворимости АФС обладал односторонним ограничением желательности в области с наибольшими значениями, которые являлись наиболее предпочтительными. После получения откликов по каждому из свойств и представления их в виде безразмерных величин (частных желательностей) вычисляли обобщенную желательность, используя дифференциацию весов отдельных значений, которым присвоили коэффициенты 0,2 двум значениям  $Z$  и 0,6 параметру растворимости АФС. По шкале желательности определяли состав со значением обобщенной желательности ( $D$ ), максимально близким к 1. Составу № 6 соответствует наибольшее значение, равное 0,860, что позволяет сделать вывод о наибольшем соответствии его выбранным критериям: он представляет собой наиболее оптимальный состав для печати растворов с ЭГПС на представленном оборудовании.

## ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований физико-химических и фармацевтико-техно-

логических свойств АФС сделан вывод о ее применимости для получения растворов для фармацевтической печати. При разработке модельных растворов использовали модификаторы вязкости и поверхностного натяжения для получения состава, находящегося в допустимом диапазоне значений числа  $Z$  для двух типов печатающих систем – термоструйной и пьезоэлектрической. Подбор состава осуществлен с помощью применения функции обобщенной желательности Харрингтона – с двухсторонним ограничением для числа  $Z$  и односторонним ограничением для растворимости АФС в предложенных растворах с учетом веса каждого фактора. Полученный состав растворов для печати обладает наилучшими значениями желательности и обеспечивает печать предпочтительно на большинстве печатающих систем с минимальным количеством циклов печати.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chan I.S., Ginsburg G.S. *Personalized medicine: progress and promise // Annual review of genomics and human genetics*. 2011. – V. 12. – P. 217–244.
2. Everett J.R., Loo R.L., Pullen F.S. *Pharmacometabonomics and personalized medicine // Annals of clinical biochemistry*. 2013. – V. 50. – №6. – P. 523–545.
3. Wickström H. et al. *Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing // European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. – V. 75. – P. 91–100.
4. Edinger M., Bar-Shalom D., Sandler N., Rantanen J., Genina, N. *QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing // International journal of pharmaceutics*. 2018. – V. 536. – №1. – P. 138–145.
5. Daly R. et al. *Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing //*

- International journal of pharmaceutics.* – 2015. – V. 494. – №2. – P. 554–567.
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. – С. 28–39.
  7. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В. и др. Технология двумерной печати лекарственных форм в системе персонализированной медицины // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12. – №3. – С. 14–21.
  8. Kamyshny A., Magdassi S. Inkjet ink formulations // *Inkjet-Based Micromanufacturing*; Korvink, J. G., Smith, P. J., Shin, D.-Y., Eds. – 2012.
  9. Genina N. et al. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates – Effect of print density in inkjet printing // *International journal of pharmaceutics.* – 2013. – V. 453. – №2. – P. 488–497.
  10. Fromm J.E. Numerical calculation of the fluid dynamics of drop-on-demand jets // *IBM Journal of Research and Development.* – 1984. – V. 28. – №3. – P. 322–333.
  11. Reis N., Ainsley C., Derby B. Inkjet delivery of particle suspensions by piezoelectric droplet ejectors // *Journal of Applied Physics.* – 2005. – V. 97. – №9.
  12. Jang D., Kim D., Moon J. Influence of fluid physical properties on inkjet printability // *Langmuir.* – 2009. – V. 25. – №5. – P. 2629–2635.
  13. Kuscer D. et al. Formulation of an aqueous titania suspension and its patterning with inkjet printing technology // *Journal of the American Ceramic Society.* – 2012. – V. 95. – №2. – P. 487–493.
  14. Lewis G.A., Mathieu D., Phan-Tan-Luu R. *Pharmaceutical experimental design.* – CRC press, 1998.
  15. Wu J., Jiang Z., Wan L., Song H., Abbass K. Robust Optimization for Precision Product using Taguchi-RSM and Desirability Function // *Arabian Journal for Science and Engineering.* – 2021. – V. 46, №3. – P. 2803–2814. DOI: 10.1007/s13369-020-05326-4
  16. D’Addona D.M., Raykar S.J., Singh D., Kramar D. Multi Objective Optimization of Fused Deposition Modeling Process Parameters with Desirability Function // *Procedia CIRP.* – 2021. – V. 99. – P. 707–710. DOI: 10.1016/j.procir.2021.03.117
  17. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К., Минаев С.В. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – №3(25). – С. 18–25.
  18. Dadhich M., Prajapati O.S., Sharma V. Investigation of boiling heat transfer of titania nanofluid flowing through horizontal tube and optimization of results utilizing the desirability function approach // *Powder Technology.* – 2021. – V. 378. – P. 104–123. DOI: 10.1016/j.powtec.2020.09.077
  19. Abd Aziz N., As N.A., Noraziman S.N. Modified Desirability Function For Optimization of Multiple Responses // *Journal of Mathematics & Computing Science.* – 2018. – V. 3, №1. – P. 39–54. DOI: 10.1080/00224065.1996.11979684
  20. Costa N.R., Lourenço J., Pereira Z.L. Desirability function approach: A review and performance evaluation in adverse conditions // *Chemo-metrics and Intelligent Laboratory Systems.* – 2011. – V. 107, №2. – P. 234–244. DOI: 10.1016/j.chemolab.2011.04.004
  21. Tabachnick B.G., Fidell L.S. *Experimental designs using ANOVA.* – Belmont, CA: Thomson / Brooks / Cole, 2007. – V. 724.
  22. Cardinal R.N., Aitken M.R. F. *ANOVA for the behavioral sciences researcher.* – Psychology Press, 2013.
  23. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. et al. Use of analysis of variance to select excipients for lyophilized tablets GK-2 // *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2019. – №1. – P. 117–126.

## DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF SOLUTIONS FOR INJET PRINTING OF FILMS DISPERSED IN THE ORAL CAVITY BASED ON THE SUBSTANCE 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE BY THE GENERALIZED HARRINGTON DESIRABILITY METHOD

S.V. Tishkov<sup>1,2</sup>, E.V. Blynskaya<sup>1</sup>, V.K. Alekseev<sup>1,2</sup>, S.N. Suslina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

*Inkjet printing technology is one of the approaches for obtaining personalized dosage forms with the possibility of "flexibly" changing the dose when obtaining dosage forms (DF), in particular, in the form of films dispersible in the oral cavity. This dosage form is suitable for the creation of drugs based on active pharmaceutical ingredient (API), characterized by a wide range of pharmacological effects and use in various fields of medicine, with their own treatment regimens and, accordingly, effective therapeutic doses. The presented properties are possessed by the API 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, for which it is promising not only to create a dosage form for systemic action, but also for local use in the oral cavity. This study is aimed at developing the composition of solutions used to obtain films dispersible in the oral cavity using inkjet printing. To develop formulations, excipients of a polymeric nature (polypropylene glycol, polyethylene glycol 400) are used to provide the necessary viscosity, density, surface tension, Ohnesorge number, Z number and improve the solubility of the pharmaceutical substance, and, therefore, reduce the need to repeat film printing cycles. The development was carried out using Harrington's generalized desirability function to study the influence of composition factors on the studied pharmaceutical and technological characteristics of solutions. As a result of applying Harrington's generalized desirability method with two-sided and one-sided restrictions, calculating the Z number for two types of printing systems and the solubility of the API for model solutions, it was possible to identify a composition with the most optimal pharmaceutical and technological characteristics.*

**Keywords:** inkjet printing, two-dimensional printing, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, generalized Harrington desirability, Ohnesorge number, Z number, viscosity modifiers