



Применение подхода «качество через проектирование» (QbD) для разработки состава таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Ю. М. Коцур✉, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ Контактное лицо: Коцур Юлия Михайловна. E-mail: uliya.kocur@spcru.ru

ORCID: Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;
Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;
И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 30.10.2025

Статья принята в печать: 03.12.2025

Статья опубликована: 05.12.2025

Резюме

Введение. Фармацевтическая разработка представляет собой сложнейшую комплексную работу, основной целью которой является достижение целевого профиля качества продукта (Quality Target Product Profile, QTPP). QTPP формулируется на основании целого комплекса требований к препарату, включая фармакопейные, потребительские, фармакологические и пр. Традиционный эмпирический подход к разработке состава и технологии лекарственной формы в данном случае представляется трудо- и ресурсоемким, при этом не позволяет в полной мере достичь понимания всех процессов как с точки зрения технологии, так и с точки зрения дальнейших этапов жизненного цикла лекарственного препарата (ЛП). Подход «качество через проектирование» (QbD) позволяет оценить влияние факторов на процессы, что, в свою очередь, способствует проактивному управлению рисками и созданию робастных технологий.

Цель. Продемонстрировать комплексное применение инструментов QbD, включая экспертные системы (Sediment Delivery Model, SeDeM), планирование экспериментов (Design of Experiment, DoE) и анализ рисков, на примере разработки состава таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Материалы и методы. В работе использована оригинальная активная фармацевтическая субстанция (АФС) – 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия, современные вспомогательные вещества и полимеры, обеспечивающие пролонгированное высвобождение (этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и пр.). На первом этапе для проектирования составов применялся метод SeDeM. На втором этапе для оптимизации профиля высвобождения использован скрининговый DoE.

Результаты и обсуждение. Метод SeDeM позволил количественно определить и нивелировать риски, связанные с неудовлетворительными технологическими свойствами АФС. Были спроектированы и экспериментально подтверждены составы с удовлетворительными технологическими свойствами. В результате DoE установлено, что ГПМЦ обеспечивает наиболее полное и равномерное высвобождение (более 80 % за 12 ч), приближенное к кинетике высвобождения нулевого порядка.

Заключение. Комплексное применение инструментов QbD позволило эффективно и обоснованно разработать робастный состав таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, обеспечивающий как требуемые технологические свойства, так и требуемый профиль высвобождения.

Ключевые слова: QbD, Quality by Design, целевой профиль качества, дизайн эксперимента, пролонгированное высвобождение

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

Вклад авторов. Е. В. Флисюк и Ю. М. Коцур спланировали эксперимент. Ю. М. Коцур проводила запланированные исследования, все авторы участвовали в обработке данных, обсуждении результатов и написании статьи.

Для цитирования: Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Наркевич И. А. Применение подхода «качество через проектирование» (QbD) для разработки состава таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(1):53–61. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2218>

Application of the quality by design (QbD) approach for the development of composition of extended-release tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate

Yulia M. Kotsur✉, Elena V. Flisyuk, Igor A. Narcevich

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Yulia M. Kotsur. **E-mail:** uliya.kocur@spcpcu.ru

ORCID: Yulia M. Kotsur – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;
Igor A. Narcevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 30.10.2025

Accepted: 03.12.2025

Published: 05.12.2025

Abstract

Introduction. Pharmaceutical development is a complex work, the main goal of which is to achieve the quality target product profile (QTPP). QTPP is formulated on the basis of a whole set of requirements for the drug, including pharmacopoeial, consumer, pharmacological, etc. The traditional empirical approach to the development of the composition and technology of the dosage form in this case seems to be labor and resource-intensive, while it does not fully achieve an understanding of all processes both from the point of view of technology and from the point of view of further stages of the life cycle of the drug. The Quality by Design (QbD) approach allows you to assess the impact of factors on processes, which, in turn, contributes to proactive risk management and the creation of robust technologies.

Aim. Demonstrate the comprehensive use of QbD tools, including expert systems (Sediment Delivery Model, SeDeM), experimental planning (Design of Experiment, DoE) and risk analysis, using the example of the development of prolonged-release tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate.

Materials and methods. The paper uses the original active pharmaceutical ingredient (API) – sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate, modern excipients and polymers that provide prolonged release (ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, etc.). At the first stage, the SeDeM method was used to design the compositions. In the second step, screening DoE was used to optimize the release profile

Results and discussion. The SeDeM method made it possible to quantify and neutralize the risks associated with the unsatisfactory technological properties of the API. Compositions with satisfactory technological properties were designed and experimentally confirmed. As a result of DoE, it was found that HPMC provides the most complete and uniform release (more than 80% in 12 hours), close to zero-order release kinetics.

Conclusion. The comprehensive use of QbD tools made it possible to effectively and reasonably develop a robust composition of prolonged-release tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido) dibenzoate, providing both the required technological properties and the required release profile.

Keywords: QbD, Quality by Design, target quality profile, experimental design, prolonged release

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. Elena V. Flisyuk and Yulia M. Kotsur planned an experiment. Yulia M. Kotsur conducted the planned studies, all authors participated in data processing, discussion of the results and writing of the article.

For citation: Kotsur Yu. M., Flisyuk E. V., Narcevich I. A. Application of the quality by design (QbD) approach for the development of composition of extended-release tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate. *Drug development & registration*. 2026;15(1):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2218>

ВВЕДЕНИЕ

Разработка современных лекарственных средств, особенно форм с модифицированным высвобождением, требует системного подхода, обеспечивающего не только эффективность и безопасность, но и робастность технологического процесса. Традиционный подход, основанный на методе «проб и ошибок», за-

частую не позволяет выявить критические параметры и установить реальные границы спецификаций, что может приводить к вариабельности качества продукции [1–3].

Выходом из этой ситуации является внедрение подхода «качество через проектирование» (Quality by Design, QbD), инициированного руководством ICH Q8 (R2) [4–6]. Философия QbD заключается в

проактивном проектировании качества, основанном на глубоком научном понимании продукта и процесса, а не в реактивном контроле качества конечного продукта. Ключевыми элементами QbD являются определение целевого профиля качества продукта (Quality Target Product Profile, QTPP), выявление критически важных атрибутов качества (Critical Quality Attribute, CQA), проведение анализа рисков для определения критически важных параметров процесса (Critical Process Parameter, CPP), установление пространства проектирования и разработка контрольной стратегии [3–8].

Эффективная реализация QbD требует использования различных инструментов. В вопросах управления рисками, связанными с технологичностью порошковых смесей, высокую эффективность демонстрирует экспертная система SeDeM (Sediment Delivery Model), которая позволяет на этапе преформуляционных исследований количественно оценить пригодность материалов для прямого прессования и спроектировать состав [9–11]. Для оптимизации функциональных характеристик, таких как профиль высвобождения, незаменимым инструментом является планирование эксперимента (DoE) [12, 13].

Активная фармацевтическая субстанция 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (малобен), обладающая перспективной гепатопротекторной и антистеатозной активностью, была выбрана в качестве модели для разработки таблеток пролонгированного действия.

Цель исследования: применение подхода QbD с интеграцией методов SeDeM и DoE для разработки робастного состава и технологии таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась оригинальная АФС, 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия, обладающая антистеатозным и гепатопротекторным действием.

В качестве материалов для замедленного высвобождения ЛВ применяли гидрофильные, гидрофобные (ацидорезистентные) и инертные полимеры: ГПМЦ торговой марки VivaPharm® HPMC (JRS Pharma, Германия); ЭЦ торговой марки BonuCel® (Biogrund GmbH, Германия), Kollicoat® MAE 100P – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (BASF, Германия); Eudragit® L100-55 – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Evonik, Германия); Protanal® PH 6160 – натрия альгинат (DuPont, США). В качестве дополнительного компонента, обеспечивающего порообразование в полимерах и повышающего сыпучесть смеси, использовали лактозы моногидрат SuperTab® 30GR (DFE Pharma, Германия). В качестве лубриканта – магния стеарат фармакопейный (LekkoStyle, Россия). На момент исследования АФС и ВВ имели неистекшие сроки годности.

В качестве порообразующих компонентов использовали ПВП торговой марки VIVAPHARM® PVPP XL-10 (JRS Pharma, Германия) и МКЦ VIVAPHARM® HEWETEEN® 101 (JRS Pharma, Германия).

Технология получения таблеток. Для составов, спроектированных с помощью SeDeM, использовали технологию прямого прессования [9]. Для составов, предназначенных для изучения высвобождения, использовали технологию прямого прессования и влажного гранулирования с последующим прессованием таблеток массой 360 мг и диаметром 10 мм [10]. Контроль качества гранулятов и готовых таблеток (по показателям «прочность на раздавливание», «растворение», «внешний вид») проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XV изд. и Фармакопеи ЕАЭС.

Реализация QbD-подхода. Работа выполнялась в соответствии с этапами QbD-фреймворка.

Метод SeDeM. Проводили в соответствии с методикой, описанной J. Sune Negre и соавт. [8]. Оценивали 12 параметров АФС и ВВ: насыпную и уплотненную плотность, пористость, индекс Карра, число Хауснера, угол естественного откоса, сыпучесть, коэффициент прессуемости, потерю в массе при высушивании, гигроскопичность, долю частиц <50 мкм и индекс гомогенности. Полученные значения переводили в радиусы (от 0 до 10) и строили диаграммы. Рассчитывали параметрический индекс (IP) и параметрический индекс профиля (IPP). Проводили расчет требуемого количества корректирующего ВВ. Результаты приведены в предыдущих работах [9].

Изучение кинетики высвобождения. Испытание проводили на приборе «Растворение» DT620 (ERWEKA GmbH, Германия) с использованием корзинки (100 об/мин) в среде объемом 1000 мл, имитирующей ЖКТ (0,1M HCl в течение 2 ч, затем фосфатный буфер с pH 6,8 до 12 ч). Отбор проб проводили через 2, 4, 6, 8, 10 и 12 ч. Количество высвободившегося вещества определяли УФ-спектрофотометрией при 268 нм [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отправной точкой для разработки любого лекарственного препарата с применением подхода QbD является составление целевого профиля качества продукта (QTPP). Основанием для составления такого профиля может являться коммерческая задача, предпочтения целевой аудитории продукта, фармакологические исследования, проведенные на этапе получения АФС, и т. д.

QTPP отражает конечные характеристики, которыми должен обладать конкретный лекарственный препарат. Для таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия QTPP приведен в таблице 1.

Пролонгированная форма 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия потенциально повышает приверженность лечению за счет снижения кратности при-

Таблица 1. Целевой профиль качества таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Table 1. Quality target product profile of extended tablets based on sodium 4,4'-(propandiamido)dibenzoate

Параметр QTPP QTPP element	Значение Target	Комментарии Comments
Лекарственная форма Dosage form	Таблетки с пролонгированным высвобождением Extended-release tablets	Обеспечивает необходимую биодоступность и комплаенс [11] Provides the necessary bioavailability and compliance [11]
Характеристики качества лекарственного препарата Drug product quality attributes	Выполнение фармакопейных требований к лекарственной форме Meeting pharmacopoeial requirements for the dosage form	Соответствуют физическим характеристикам (прочность, истираемость, описание), а также требованиям однородности массы, однородности дозирования, количественного определения They meet the physical characteristics (strength, abrasion resistance, description), as well as the requirements for uniformity of mass, uniformity of dosing, and quantitative determination
Дозировка Dose	180 мг 180 mg	Эквивалентна суточной дозировке [9, 10] Equivalent to the daily dosage [9, 10]
Срок годности Shelf life	3 года 3 years	Оптимальный срок годности для таблеток Optimal shelf life for tablets
Растворение Dissolution	Пролонгированное высвобождение в течение 12 ч 12-h extended-release	Равномерное высвобождение в течение дня минимизирует появление концентрационно зависимых побочных эффектов Uniform release throughout the day minimizes the occurrence of concentration-dependent side effects
Упаковка Container system	Обеспечивающая сохранность в нормальных условиях Ensuring safety under normal conditions	Согласно требованиям нормативной документации According to the requirements of the regulatory documentation

менения, а также обеспечивает более высокую биодоступность, так как ранее было установлено, что более высокой биофармацевтической растворимостью АФС обладает в слабощелочных средах [11].

На основании представленного профиля и с использованием доступных в различных источниках диаграмм Исикавы для таблеток был проведен анализ рисков, а именно определены характеры отказов и их последствия (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA). Метод FMEA позволяет идентифицировать и определить приоритетность видов отказов, которые с наибольшей вероятностью могут привести к выходу значений для препарата за пределы спецификации [1].

Приоритетность рисков ранжируется по трем основным критериям: частоте возникновения (O), тяжести последствий (S) и возможности обнаружения (D). Каждый из этих признаков оценивался по шкале от 1 до 5 следующим образом: 5 – наивысшая оценка (часто возникающий отказ, наиболее серьезный отказ, трудно определяемый отказ), 1 – низшая оценка (редко возникающий отказ, наименее серьезный, определим легко). Среди параметров, которые могут оказывать наибольшее влияние на характеристики профиля качества, были отобраны несколько, каждый из которых был оценен по указанным критериям. Риск отказа был рассчитан как номер приоритета риска (RPN) = O × S × D (таблица 2) [1, 7, 8].

Минимизация рисков, связанных с технологическими характеристиками таблеточных смесей и таблеток, была проведена путем определения и нивелирования неудовлетворительных технологических характеристик АФС. Для этого был использован описанный выше метод SeDeM. Составы разработанных таблеточных смесей приведены в таблице 3 [9].

На основании проведенного анализа были выбраны критические параметры качества (CQA) для дальнейшего скрининга, а именно: растворение через 2 ч, растворение через 6 ч, растворение через 12 ч, прочность на раздавливание. Оценивали влияние на данные показатели таких факторов, как тип и количество полимера, технология получения.

Результаты изучения технологических характеристик таблеточных смесей представлены в таблице 4.

По результатам проведенного исследования были определены те типы полимеров, которые позволили бы получить наиболее технологичные таблеточные смеси, а именно содержащие в качестве матрицеобразующего полимера ГПМЦ торговой марки VIVAPHARM® НРМС, ЭЦ BonuCel®. Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата Kolliccoat® МАЕ 100Р, несмотря на удовлетворительные технологические свойства в смеси, не был выбран для дальнейшего исследования в силу высоких рисков с перебоями в поставках компонента.

Таблица 2. Анализ последствий отказа для оценки рисков
Table 2. Failure Mode and Effects Analysis for risk assessment

Критические параметры процесса Critical process parameters	Вид отказа Failure mode	Влияние отказа Failure effects	Возможные причины Potential causes	Методы отслеживания Control methods	Частота Occurrence	Тяжесть Severity	Возможность обнаружения Detectability	Приоритет риска Risk priority number
Усилие прессования Compression force	Чрезмерное усилие Excessive force	Слишком медленное или слишком быстрое растворение Too slow or too fast dissolution	Высокая прочность таблеток High strength of the tablets	Испытание таблеток на прочность Тест «Растворение» Hardness test Dissolution test	2	5	3	30
Размер и форма частиц таблеточной смеси Particle shape and size	Слишком малый размер, шероховатая поверхность Too small size, rough surface	Нарушение однородности дозирования Violation of uniformity of dosage	Низкая сыпучесть смеси Low flowability of the mixture	Определение фракционного состава, Determination of fractional composition	3	5	2	30
Тип матрицеобразующего полимера Type of matrix-forming polymer	Неподходящий тип Unsuitable type	Слишком медленное или слишком быстрое растворение Too slow or too fast dissolution	Неподходящий тип, влияние других наполнителей Unsuitable type, the effect of other excipients	Тест «Растворение» Dissolution test	5	5	3	75
Количество матрицеобразующего полимера Ratio of matrix-forming polymer	Недостаточная или чрезмерная концентрация Insufficient or excessive concentration	Слишком медленное или слишком быстрое растворение Too slow or too fast dissolution	Недостаточная или чрезмерная концентрация Insufficient or excessive concentration	Тест «Растворение» Dissolution test	2	5	4	40

Таблица 3. Составы таблеточных смесей

Table 3. Compositions of tablet mixtures

Компонент, % Component, %	Состав 1 Mixture 1	Состав 2 Mixture 2	Состав 3 Mixture 3	Состав 4 Mixture 4	Состав 5 Mixture 5	Состав 6 Mixture 6
4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия Sodium 4,4'-(propandiamido)dibenzoate	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
VIVAPHARM® HPMC	27,78					
SuperTab® 30GR	21,22	13,00	24,00	1,78	2,90	1,00
BonuCel®		36,00				
Kollicoat® IR			25,00			
Kollicoat® MAE 100P				47,22		
Eudragit® L100-55					46,10	
Protanal® PH6160						48,00
Стеарат магния Magnesium Stearate	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 4. Технологические свойства таблеточных смесей

Table 4. Technological properties of tablet mixtures

Параметры смеси Parameter	Состав 1 Mixture 1	Состав 2 Mixture 2	Состав 3 Mixture 3	Состав 4 Mixture 4	Состав 5 Mixture 5	Состав 6 Mixture 6
Насыпная плотность, г/мл Bulk density, g/ml	0,55 ± 0,09	0,43 ± 0,07	0,61 ± 0,08	0,37 ± 0,02	0,37 ± 0,04	0,42 ± 0,06
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл Tapped density, g/ml	0,67 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,74 ± 0,05	0,47 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,70 ± 0,03
Индекс Карра, % Carr Index, %	17,9	23,2	17,6	21,3	19,6	32,6
Прессуемость Cohesion Index	105 ± 2	108 ± 4	102 ± 1	105 ± 3	103 ± 2	116 ± 5
Число Хауснера Hausner ratio	1,22	1,30	1,21	1,27	1,24	1,49
Угол естественного откоса, град Angle of repose, degrees	32,5 ± 0,5	35,3 ± 0,6	34,0 ± 0,6	32,3 ± 0,4	34,0 ± 0,3	39,6 ± 0,3
Сыпучесть, с/100г Flowability, s/100g	5,1 ± 0,08	9,4 ± 0,02	9,3 ± 0,10	8,3 ± 0,05	10,6 ± 0,04	12,3 ± 0,05

На следующем этапе необходимо было провести скрининговое исследование для определения количественного содержания матрицеобразующего полимера. Также дополнительно оценивалось влияние добавления порообразующих компонентов на скорость высвобождения АФС из таблеток (таблица 5). Для сокращения количества экспериментов и определения допустимого поля концентрации полимера основные матрицеобразующие компоненты были введены в двух массовых концентрациях – 27,7 % (наименьшая эффективная концентрация ГПМЦ), 35,0 % (средняя концентрация) и 40 % (предположительно, наибольшая эффективная концентрация).

Изучали прочность таблеток на раздавливание, а также кинетику высвобождения АФС из таблеток указанных составов в соответствии с изложенной методикой [11].

Проведено изучение влияния факторов – технологии, типа и количества полимеров (соответственно X1, X2 и X3) – на выбранные критические параметры качества при помощи полного регрессионного анализа ANOVA (Minitab 18). Результаты приведены в таблице 6. Коэффициенты уравнения регрессии для каждого фактора и комбинации факторов приведены в таблице 7.

Анализ полученных результатов показал, что основное влияние на прочность на раздавливание оказывает тип полимера и технология получения таблеток.

Начальная скорость высвобождения (через 2 ч) во многом определяется типом полимера: так, ГПМЦ дает более быстрое высвобождение в кислой среде. Также значимый эффект оказывают концентрация полимера и выбранный технологический режим.

Таблица 5. Результаты скринингового исследования составов таблеток

Table 5. Results of the screening study of tablet formulations

Партия	Полимер X1 Polymer X1	Концентрация X2, % Concentration X2, %	Технология X3 Technology X3	Твердость таблетки Y1, Н Hardness Y1, N	Растворение 2 ч Y2, % Dissolution 2h Y2, %	Растворение 6 ч Y3, % Dissolution 6h Y3, %	Растворение 12 ч Y4, % Dissolution 12h Y4, %
01	ГПМЦ НРМС	27,7	Прямое прессование Direct compression	44 ± 3	20,1 ± 1,3	65,4 ± 2,5	81,2 ± 1,9
02	ГПМЦ НРМС	35,0	Прямое прессование Direct compression	42 ± 2	20,0 ± 2,0	56,4 ± 0,4	80,5 ± 1,7
03	ГПМЦ НРМС	40,0	Прямое прессование Direct compression	46 ± 2	23,0 ± 1,2	52,4 ± 1,8	79,4 ± 1,5
04	ГПМЦ НРМС	27,7	Влажное гранулирование Wet granulation	55 ± 4	27,1 ± 1,2	65,3 ± 3,6	86,9 ± 2,7
05	ГПМЦ НРМС	35,0	Влажное гранулирование Wet granulation	57 ± 6	25,2 ± 1,2	55,0 ± 1,3	87,2 ± 1,2
06	ГПМЦ НРМС	40,0	Влажное гранулирование Wet granulation	56 ± 8	24,3 ± 2,1	57,2 ± 1,8	89,1 ± 1,6
07	ЭЦ ЕС	27,7	Прямое прессование Direct compression	51 ± 5	18,7 ± 3,3	55,5 ± 2,1	87,2 ± 1,6
08	ЭЦ ЕС	35,0	Прямое прессование Direct compression	54 ± 4	17,9 ± 1,8	52,3 ± 3,1	86,2 ± 1,3
09	ЭЦ ЕС	40,0	Прямое прессование Direct compression	59 ± 7	16,0 ± 2,5	52,1 ± 2,4	85,9 ± 1,8
10	ЭЦ ЕС	27,7	Влажное гранулирование Wet granulation	61 ± 2	15,5 ± 3,6	61,1 ± 1,5	82,1 ± 2,4
11	ЭЦ ЕС	35,0	Влажное гранулирование Wet granulation	59 ± 4	14,8 ± 2,2	60,9 ± 3,4	77,4 ± 1,9
12	ЭЦ ЕС	40,0	Влажное гранулирование Wet granulation	59 ± 6	13,2 ± 2,4	57,6 ± 2,2	72,8 ± 3,5

Таблица 6. Результаты ANOVA

Table 6. The ANOVA results

Отклик Response	SS	MS	DF	F	p-value	R ²	Adj R ²
Y ₁	477,75	6,33	11	5,38	0,05	0,95	0,87
Y ₂	229,42	3,98	11	1,51	0,27	0,93	0,83
Y ₃	174,22	19,06	11	0,11	0,75	0,56	0,08
Y ₄	307,82	17,89	11	11,21	0,03	0,77	0,51

Примечание. Расшифровка аббревиатур: SS – сумма квадратов; MS – среднее квадратичное значение; DF – число степеней свободы; F – значение коэффициента Фишера; R² – коэффициент детерминации; Adj R² – скорректированное значение R².

Note. Explanation of abbreviations: SS – sum of squares; MS – root mean square; DF – degrees of freedom; F – Fisher coefficient; R² – coefficient of determination; Adj R² – adjusted R².

Таблица 7. Коэффициенты уравнения регрессии

Table 7. Regression equation coefficient

Эффект Effect	Отклик Response			
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
X ₁	0,68	1,25	-0,55	-0,84
X ₂	4,95	-6,35	-1,10	-1,80
X ₃	5,58	0,90	2,80	0,45
X ₁ X ₂	0,15	-0,85	1,10	-1,50
X ₁ X ₃	1,51	3,00	-1,50	0,90
X ₂ X ₃	2,17	-1,80	0,40	5,10
X ₁ X ₂ X ₃	1,97	0,90	0,30	-0,65

На 6-часовом интервале нет статистически значимых эффектов. Модель плохо объясняет вариабельность (низкое скорректированное значение R²). Для объяснения такого эффекта требуется расширение дизайна эксперимента.

Мощный и значимый вклад дает совместное влияние типа полимера и технологии на высвобождение в конечной точке (12 ч). Таким образом, окончательное влияние на критический параметр – скорость высвобождения – оказывает сочетание конкретного полимера и технологии.

Установлено, что содержание ГПМЦ в диапазоне от 27,7 до 40 % позволяет эффективно высвобождать АФС из таблеток, при этом высвобождение на границах поля значений не имеет отличий, которые бы оказывали критическое влияние на качество получаемого препарата. В сочетании с технологией влажного гранулирования ГПМЦ в диапазоне концентраций от 27,7 до 40 % позволяет обеспечивать воспроизводимые результаты для теста «Растворение».

Увеличение количества ЭЦ, в свою очередь, снижает эффективность высвобождения, что требует дальнейшего изучения для определения пространства проектных значений для параметра концентрации.

В силу того, что ГПМЦ позволяет в достаточной степени высвобождать АФС в широком диапазоне значений, а также обеспечивает удовлетворительные технологические свойства как таблеточных смесей, так и таблеток, было принято решение выбрать данный полимер для применения в таблетках 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с пролонгированным высвобождением. Использование такого полимера позволит снизить риски для качества получаемого продукта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы был продемонстрирован комплексный подход к разработке состава таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия в рамках принципа QbD.

Метод SeDeM был эффективно применен для проактивного управления рисками, связанными с технологичностью порошковых смесей, и проектирования состава на ранней стадии.

Дальнейшее исследование кинетики высвобождения позволило оптимизировать состав для достижения целевого показателя – профиля высвобождения. Было изучено влияние факторов на критические показатели качества для таблеток пролонгированного действия, а именно: растворение через 2 ч, 6 ч и 12 ч, а также прочность на раздавливание. В результате проведенного исследования были предложены оптимальные составы таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lurian S., Turdean L., Tomuta I. Risk assessment and experimental design in the development of a prolonged release drug delivery system with paliperidone. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:733–746. DOI: 10.2147/DDDT.S125323.
2. Castillo Henríquez L., Vargas Zúñiga R., Carazo Berrocal G., Madrigal Redondo G., Calvo Guzmán B., Baltodano Viales E. Development of immediate release Rupatidine fumarate 10 mg tablets: A Quality by Design (QbD) approach. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2019;45(10):1674–1681. DOI: 10.1080/03639045.2019.1652637.
3. Singh L., Sharma V. Implementation of Quality by Design Principles for the Evolution of optimized Sustained Release Drug Delivery System. *Drug Delivery Letters*. 2021;11:233–247. DOI: 10.2174/2210303111666210421121812.
4. Sousa A. S., Serra J., Estevens C., Costa R., Ribeiro A. J. A quality by design approach in oral extended release drug delivery systems: where we are and where we are going? *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2023;53:269–306. DOI: 10.1007/s40005-022-00603-w.
5. Son A.-W., Kim H. C., Kim D.-H., Ahn J.-Y., Park Y.-J., Kim J.-E. Quality-by-design applied development of tianeptine sodium sustained-release once-a-day dosing tablet. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2025;55:497–519. DOI: 10.1007/s40005-024-00707-5.
6. Chauhan B., Lata K., Agnihotri J., Kumar D. Formulation of Nanocrystal Loaded Racacetotril Immediate Release Tablets Using Quality by Design – QbD Approach. *Journal of Neonatal Surgery*. 2025;14(16S):668–679.
7. Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Андреева П. И., Флисюк Е. В., Дзюба А. С. Применение подхода Quality-by-Design для обоснования состава и технологии двухкомпонентных суппозиторий. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):142–149. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149.
8. Шмарова А. А., Пивоварова Н. С., Абросимова О. Н. Риск-ориентированный подход при получении и анализе свойств суспензионных культур клеток шлемника байкальского. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):47–56. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-47-56.
9. Коцур Ю. М., Ладутько Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с применением метода SeDeM. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):54–62. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
10. Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Сидоров К. О., Титович И. А., Наркевич И. А. Изучение влияния матрицеобразующих полимеров на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия из таблеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):91–95. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1579.
11. Флисюк Е. В., Коцур Ю. М., Наркевич И. А., Смехова И. Е., Ивкин Д. Ю. Разработка методики проведения теста «Растворение» для таблеток 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с пролонгированным высвобождением. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):146–154. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154.
12. Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Басевич А. В., Сорокин В. В., Каухова И. Е., Марченко А. Л., Смирнова Е. М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
13. Терентьева О. А., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Наркевич И. А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейротекторного средства с использованием дробного факторного эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(1):18–22. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.

REFERENCES

1. Lurian S., Turdean L., Tomuta I. Risk assessment and experimental design in the development of a prolonged release drug delivery system with paliperidone. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:733–746. DOI: 10.2147/DDDT.S125323.
2. Castillo Henríquez L., Vargas Zúñiga R., Carazo Berrocal G., Madrigal Redondo G., Calvo Guzmán B., Baltodano Viales E. Development of immediate release Rupatidine fumarate 10 mg tablets: A Quality by Design (QbD) approach. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2019;45(10):1674–1681. DOI: 10.1080/03639045.2019.1652637.
3. Singh L., Sharma V. Implementation of Quality by Design Principles for the Evolution of optimized Sustained Release Drug Delivery System. *Drug Delivery Letters*. 2021;11:233–247. DOI: 10.2174/2210303111666210421121812.
4. Sousa A. S., Serra J., Estevens C., Costa R., Ribeiro A. J. A quality by design approach in oral extended release drug delivery systems: where we are and where we are going? *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2023;53:269–306. DOI: 10.1007/s40005-022-00603-w.
5. Son A.-W., Kim H.-C., Kim D.-H., Ahn J.-Y., Park Y.-J., Kim J.-E. Quality-by-design applied development of tianeptine sodium sustained-release once-a-day dosing tablet. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2025;55:497–519. DOI: 10.1007/s40005-024-00707-5.
6. Chauhan B., Lata K., Agnihotri J., Kumar D. Formulation of Nanocrystal Loaded Racecadotril Immediate Release Tablets Using Quality by Design – QbD Approach. *Journal of Neonatal Surgery*. 2025;14(16S):668–679.
7. Smekhova I. E., Shigarova L. V., Andreeva P. I., Flisyuk E. V., Dzyuba A. S. Application of Quality-by-Design approach to justify the composition and technology of two-component suppositories. *Drug development & registration*. 2022;11(4):142–149. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149.
8. Shmarova A. A., Pivovarova N. S., Abrosimova O. N. Risk-based approach in obtaining and analysing the characteristics of baikal skullcap suspension cultures. *Drug development & registration*. 2022;11(3):47–56. (In Russ.) DOI:10.33380/2305-2066-2022-11-3-47-56.
9. Kotsur J. M., Ladytko J. M., Narkevich I. A., Flisyuk E. V. Prediction of the composition of prolonged release tablets based on 4,4'-(propandiamido) sodium dibenzoate using the SeDeM method. *Drug development & registration*. 2021;10(4):54–62. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
10. Kotsur Yu. M., Flisyuk E. V., Sidorov K. O., Titovich I. A., Narkevich I. A. Study of the Effect of Matrix-forming Polymers on the Release Rate of Sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate from Tablets. *Drug development & registration*. 2023;12(4):91–95. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1579.
11. Flisyuk E. V., Kotsur J. M., Narkevich I. A., Smekhova I. E., Ivkin D. Yu. Development of the "Dissolution" test method for tablets of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate with sustained release. *Drug development & registration*. 2021;10(4):146–154. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154.
12. Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A. V., Sorokin V. V., Kaukhova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M. Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design. *Drug development & registration*. 2019;8(3):45–48. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
13. Terenteva O. A., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Narkevich I. A. Development of the Composition and Technology of New Neuroprotective Drug Tablets Using Fractional Factorial Design. *Drug development & registration*. 2020;9(1):18–22. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.