



Разработка состава и технологии таблеток для рассасывания с экстрактом *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak с применением концепции Quality by Design

А. М. Джакиянов¹, Ч. И. Ридванов², Ж. Н. Исаев³, Г. Т. Жумашова¹,
Т. С. Бекежанова¹, Р. И. Кулманбетов¹, Е. В. Талгаева¹, Ж. Ж. Туруспаева¹,
З. Б. Сакипова¹, М. К. Сулейменов¹✉

¹ Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова» (НАО «КазНМУ»). 050012, Республика Казахстан, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94

² Товарищество с ограниченной ответственностью «Абди Ибрахим Глобал Фарм». 040703, Республика Казахстан, Алматинская область, Илийский район, с. Мухаметжан Туймебаев, участок Промзона, здание 282

³ Автономная организация образования «Назарбаев Университет» (АОО «Назарбаев Университет»). 010000, Республика Казахстан, г. Астана, проспект Кабанбай батыра, д. 53

✉ Контактное лицо: Сулейменов Марат Камытбекович. E-mail: suleimenov.m@kaznmu.kz

ORCID: А. М. Джакиянов – <https://orcid.org/0000-0001-5239-9429>;

Ч. И. Ридванов – <https://orcid.org/0009-0003-3689-1757>;

Ж. Н. Исаев – <https://orcid.org/0009-0000-6832-6320>;

Г. Т. Жумашова – <https://orcid.org/0000-0002-5997-0584>;

Т. С. Бекежанова – <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>;

Р. И. Кулманбетов – <https://orcid.org/0000-0002-9631-0112>;

Е. В. Талгаева – <https://orcid.org/0009-0006-5143-2841>;

Ж. Ж. Туруспаева – <https://orcid.org/0009-0009-3052-8176>;

З. Б. Сакипова – <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>;

М. К. Сулейменов – <https://orcid.org/0009-0005-6902-6262>.

Статья поступила: 21.11.2025

Статья принята в печать: 30.01.2026

Статья опубликована: 30.01.2026

Резюме

Введение. В статье представлена разработка технологии получения таблеток для рассасывания методом прямого прессования с экстрактом сухим *Ajania fruticulosa*. Концепция Quality by Design (QbD) отражает современный подход к фармацевтической разработке, основанный на идентификации и контроле критических атрибутов качества (Critical Quality Attributes, CQA) и критических параметрах процесса (Critical Process Parameters, CPP), определяющих их вариабельность. Применение статистического планирования экспериментов (Design of Experiments, DoE) позволяет количественно оценить влияние технологических переменных и их взаимодействий, оптимизировать условия производства, снизить объем экспериментальных серий и обеспечить управляемость технологического процесса.

Цель. Разработка состава и технологии получения таблеток для рассасывания с экстрактом сухим *Ajania fruticulosa* методом прямого прессования с применением принципов концепции QbD и DoE.

Материалы и методы. В качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) использован стандартизированный согласно Фармакопее ЕАЭС экстракт сухой *Ajania fruticulosa*, полученный методом мацерации с ультразвуковой интенсификацией. Таблетки для рассасывания получены методом прямого прессования с варьированием концентрации талька (0,1–3,0 %), коповидона (2,0–5,0 %) и давления прессования (15–30 кН). В качестве CQA выбраны распадаемость и истираемость. Планирование эксперимента и статистический анализ проведены с использованием программного обеспечения Minitab Statistical Software 22.3.0 (LLC "Minitab", США) с применением модуля DoE. Распадаемость и истираемость определяли в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС на аппаратах ZT 320 и TAR 220 (ERWEKA GmbH, Германия).

Результаты и обсуждение. Оптимальная концентрация АФИ составила 1,5 %. Согласно результатам DoE, статистически значимое влияние на распадаемость оказывали содержание коповидона и давление прессования, в то время как вклад талька был незначительным. Оптимальные параметры: коповидон – 5 %, тальк – 2 %, давление прессования – 22 кН. При этих условиях распадаемость составила 12,9 мин, истираемость – 0,50 %, индекс общей желательности $D = 0,8168$.

© Джакиянов А. М., Ридванов Ч. И., Исаев Ж. Н., Жумашова Г. Т., Бекежанова Т. С., Кулманбетов Р. И., Талгаева Е. В., Туруспаева Ж. Ж., Сакипова З. Б., Сулейменов М. К., 2026

© Jakiyanov A. M., Ridvanov C. I., Issayev Zh. N., Zhumashova G. T., Bekezhanova T. S., Kulmanbetov R. I., Talgayeva Y. V., Turuspayeva Zh. Zh., Sakipova Z. B., Suleimenov M. K., 2026

Заключение. Реализация концепции QbD в сочетании с DoE обеспечила научно обоснованный подход к разработке таблеток для рассасывания с экстрактом сухим *Ajania fruticulosa*. Разработанные таблетки для рассасывания соответствуют требованиям Фармакопеи ЕАЭС и рекомендованы для масштабирования и промышленного производства.

Ключевые слова: *Ajania fruticulosa*, аяния кустарничковая, таблетки для рассасывания, прямое прессование, DoE, QbD

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

Вклад авторов. А. М. Джакиянову принадлежит концепция и дизайн работы, осуществление основных этапов исследования. З. Б. Сакипова, Г. Т. Жумашова, Т. С. Бекежанова осуществляли основные этапы исследования. Ч. И. Ридванов, Ж. Н. Исаев, Р. И. Кулманбетов проводили анализ и обработку полученных данных. М. К. Сулейменов, Е. В. Талгаева, Ж. Ж. Туруспаева участвовали в обсуждении результатов и интерпретации данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Джакиянов А. М., Ридванов Ч. И., Исаев Ж. Н., Жумашова Г. Т., Бекежанова Т. С., Кулманбетов Р. И., Талгаева Е. В., Туруспаева Ж. Ж., Сакипова З. Б., Сулейменов М. К. Разработка состава и технологии таблеток для рассасывания с экстрактом *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak с применением концепции Quality by Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(1):85–95. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2233>

Development of the formulation and manufacturing process of lozenges with *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak dry extract using the Quality by Design concept

Amangeldy M. Jakiyanov¹, Chakho I. Ridvanov², Zhanpeis N. Issayev³,
Gulsim T. Zhumashova¹, Tolkyn S. Bekezhanova¹, Ruslan I. Kulmanbetov¹,
Yelizaveta V. Talgayeva¹, Zhanel Zh. Turuspayeva¹,
Zuriyadda B. Sakipova¹, Marat K. Suleimenov¹✉

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University. 94, Tole bi str., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

² Limited Liability Partnership «ABDI IBRAHIM GLOBAL FARM». Building 282, section Promzona, village Mukhametzhan Tuimebaev, Ilisky district, Almaty region, 040703, Republic of Kazakhstan

³ Autonomous Organisation of Education "Nazarbayev University". 53, prospect Kabanbay Batyra, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

✉ **Corresponding author:** Marat K. Suleimenov. **E-mail:** suleimenov.m@kaznmu.kz

ORCID: Amangeldy M. Jakiyanov – <https://orcid.org/0000-0001-5239-9429>;
Chakho I. Ridvanov – <https://orcid.org/0009-0003-3689-1757>;
Zhanpeis N. Issayev – <https://orcid.org/0009-0000-6832-6320>;
Gulsim T. Zhumashova – <https://orcid.org/0000-0002-5997-0584>;
Tolkyn S. Bekezhanova – <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>;
Ruslan I. Kulmanbetov – <https://orcid.org/0000-0002-9631-0112>;
Yelizaveta V. Talgayeva – <https://orcid.org/0009-0006-5143-2841>;
Zhanel Zh. Turuspayeva – <https://orcid.org/0009-0009-3052-8176>;
Zuriyadda B. Sakipova – <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>;
Marat K. Suleimenov – <https://orcid.org/0009-0005-6902-6262>.

Received: 21.11.2025

Accepted: 30.01.2026

Published: 30.01.2026

Abstract

Introduction. This article presents the development of a technology for obtaining lozenges containing *Ajania fruticulosa* dry extract using the direct compression method. The Quality by Design (QbD) concept reflects a modern approach to pharmaceutical development based on the identification and control of Critical Quality Attributes (CQA) and Critical Process Parameters (CPP) that determine their variability. The application of Design of Experiments (DoE) allows for the quantitative assessment of the influence of technological variables and their interactions, optimization of production conditions, reduction of experimental series volume, and ensuring the control of the technological process.

Aim. To develop the composition and technology of lozenges with *Ajania fruticulosa* dry extract using the direct compression method and applying the principles of the QbD concept.

Materials and methods. A standardized *Ajania fruticulosa* dry extract, obtained by maceration with ultrasonic intensification in accordance with the EAEU Pharmacopoeia, was used as the Active Pharmaceutical Ingredient (API). The lozenges were obtained by the direct compression method with varying concentrations of talc (0.1–3.0 %), copovidone (2.0–5.0 %), and compression pressure (15–30 kN). Disintegration time and friability were chosen as the CQAs. Experimental design and statistical analysis were performed using Minitab Statistical Software 22.3.0 (LLC "Minitab", USA) with the DoE module. Disintegration time and friability were determined in accordance with the requirements of the EAEU Pharmacopoeia using ZT 320 and TAR 220 apparatuses (ERWEKA GmbH, Germany).

Results and discussion. The optimal API concentration was 1.5 %. According to the DoE results, the copovidone content and compression pressure had a statistically significant effect on the disintegration time, while the contribution of talc was insignificant. The optimal parameters were: copovidone – 5 %, talc – 2 %, compression force – 22 kN. Under these conditions, the disintegration time was 12.9 min, friability was 0.50 %, and the overall desirability index $D = 0.8168$.

Conclusion. The implementation of the QbD concept in combination with DoE provided a scientifically grounded approach to the development of lozenges with *Ajania fruticulosa* dry extract. The developed lozenges meet the requirements of the EAEU Pharmacopoeia and are recommended for scale-up and industrial production.

Keywords: *Ajania fruticulosa*, lozenges, direct compression, DoE, QbD

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. Amangeldy M. Jakiyanov is credited with the concept and design of the work and carried out the main stages of the research. Zuriyadda B. Sakipova, Gulsim T. Zhumashova, Tolkin S. Bekezhanova, Ruslan I. Kulmanbetov carried out the main stages of the research. Chakho I. Ridvanov and Zhanpeis N. Issayev, performed the analysis and processing of the obtained data. Marat K. Suleimenov, Yelizaveta V. Talgayeva, and Zhanel Zh. Turuspayeva participated in the discussion of the results and interpretation of the data. All authors participated in the discussion of the results and the writing of the article text.

For citation: Jakiyanov A. M., Ridvanov C. I., Issayev Zh. N., Zhumashova G. T., Bekezhanova T. S., Kulmanbetov R. I., Talgayeva Y. V., Turuspayeva Zh. Zh., Sakipova Z. B., Suleimenov M. K. Development of the formulation and manufacturing process of lozenges with *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak dry extract using the Quality by Design concept. *Drug development & registration*. 2026;15(1):85–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2233>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

QbD (англ. Quality by Design)	Качество путем разработки
DoE (англ. Design of Experiments)	Моделирование/планирование экспериментов
CQA (англ. Critical Quality Attributes)	Критические атрибуты качества
CPP (англ. Critical Process Parameters)	Критические параметры процесса
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
RSM (англ. Response Surface Methodology)	Методология поверхности отклика
ICH Q8(R2) – Pharmaceutical development	ICH Q8(R2) «Фармацевтическая разработка»

ВВЕДЕНИЕ

Таблетки для рассасывания относятся к твердым лекарственным формам, широко применяемым при терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки. Фармакологическое действие достигается за счет высвобождения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) непосредственно в полости рта, что обеспечивает локальное воздействие на очаг воспаления [1, 2].

В качестве АФИ в настоящем исследовании выбран экстракт сухой из надземной части растения *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljakov – многолетнего растения семейства *Asteraceae*, произрастающего в южных и восточных регионах Казахстана [3]. Фитохимический профиль растения включает флавоноиды (в том числе ахилицин и кверцетин), терпеноиды (цинеол, борнеол, α -амирин) и фенольные кислоты, включая хлорогеновую. Комплекс биологически

активных веществ экстракта сухого *Ajania fruticulosa* определяет антибактериальную и противовоспалительную активность [4–7]. По результатам доклинических исследований субстанция отнесена к V классу опасности по ГОСТ 12.1.007–76 («практически неопасные вещества») при ЛД₅₀ 5000 мг/кг массы тела, что подтверждает благоприятный профиль безопасности и обосновывает использование экстракта сухого *Ajania fruticulosa* в качестве АФИ.

Современные подходы к фармацевтической разработке ориентированы на концепцию Quality by Design (QbD), изложенную в руководстве ICH Q8(R2)¹,

¹ ICH guideline Q8(R2) on pharmaceutical development. Step 5. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf. Accessed: 14.01.2025.

предусматривающую научно обоснованное проектирование качества лекарственной формы на основе глубокого понимания взаимосвязи между характеристиками исходного сырья, критическими параметрами процесса (Critical Process Parameters, CPP) и критическими атрибутами качества (Critical Quality Attributes, CQA). В рамках концепции QbD для количественной оценки влияния факторов состава и параметров прессования на CQA применяют планирование эксперимента (Design of Experiments, DoE), позволяющее построить статистические модели, выявить значимые переменные и оптимизировать состав и технологический процесс с минимальным числом экспериментальных серий [8–10].

Цель исследования – разработка состава и технологии получения таблеток для рассасывания с экстрактом сухим *Ajania fruticulosa* методом прямого прессования с применением принципов концепции QbD и DoE.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В качестве АФИ использован стандартизированный согласно Фармакопее ЕАЭС экстракт сухой *Ajania fruticulosa* (АФИ), полученный методом мацерации с ультразвуковой интенсификацией по технологии, защищенной патентом на полезную модель Республики Казахстан № 7449 от 16 сентября 2022 г. [7].

Вспомогательные вещества. 90%-й спирт этиловый, соответствующий нормам Государственной фармакопеи Республики Казахстан I (ГФ РК), т. 2 [с. 581–583] (ТОО «Талгар-Спирт», Казахстан); сорбитол, соответствующий нормам Ph. Eur. [с. 2963] (Roquette, Франция); тальк, соответствующий нормам Фармакопеи ЕАЭС, т. I, ч. 1 [с. 456] (Imerys, Италия); магния стеарат, соответствующий нормам ГФ РК I, т. 2 [с. 319] (Peter Greven Nederland C.V., Нидерланды); масло мяты перечной, соответствующее нормам Ph. Eur. [с. Монография 0405] (Symrise AG, Германия); коповидон (KoVidone® VA64), соответствующий нормам ГФ РК I, т. 3 [с. 442] (BASF SE, Германия).

Методы и оборудование

Получение таблеток для рассасывания методом прямого прессования

Таблетки для рассасывания получали методом прямого прессования в соответствии с технологией, защищенной патентом Республики Казахстан на полезную модель № 11229 от 3 октября 2025 г. [11]. Все твердые компоненты композиции – АФИ, сорбитол (наполнитель), коповидон (связующее), тальк (скользящее вещество) и магния стеарат (антифрикционное вещество) – предварительно просеивают через сито с размером ячеек 0,5 мм (АСВ-300, Россия) для обеспечения однородного гранулометрического состава.

Навески АФИ и части сорбитола взвешивают в соотношении 1:10 на аналитических весах AV264C Adventurer Pro (OHAUS Corporation, Швейцария) и загружают в двухконусный смеситель ERWEKA DKM с приводным блоком AR 403 (ERWEKA GmbH, Германия). Смешивание проводят до получения однородной смеси.

К полученной смеси последовательно добавляют оставшуюся часть сорбитола, коповидон, масло мяты перечной (корригент вкуса) и тальк. Смешивание осуществляют при температуре 30–40 °С до формирования однородной таблеточной массы. Затем вводят магния стеарат и проводят финальное смешивание в течение 5–10 мин с контролем влажности в пределах 2,5–3,0 %.

Полученную таблеточную массу подвергают прессованию на одностанционном таблеточном прессе CPR-6 (Dott. Bonapace & C. S.r.l., Италия) при давлении 15–30 кН. Средняя масса одной таблетки составляет 250 мг. Готовые таблетки упаковывают в блистерные упаковки из ПВХ/алюминиевой фольги и маркируют в соответствии с требованиями нормативной документации.

Планирование эксперимента DoE

Оптимизацию состава и параметров прямого прессования проводили с применением DoE в Minitab Statistical Software 22.3.0 (LLC "Minitab", США) с использованием подхода поверхности отклика (Response Surface Methodology, RSM). В качестве варьируемых факторов (X) выбраны следующие параметры: тальк в количестве 0,1–3,0 %, коповидон в количестве 2,0–5,0 % и давление прессования 15,0–30,0 кН. В качестве отклика (Y) выбраны распадаемость (мин) и истираемость (%). Диапазоны варьирования установлены по результатам предварительного скрининга и с учетом требований Фармакопеи ЕАЭС.

Статистическую значимость факторов и их взаимодействий оценивали на основании диаграмм Парето стандартизированных эффектов. Оптимизацию выполняли методом многокритериального отклика с одновременным учетом откликов распадаемости и истираемости.

Аналитические методы

Анализ распадаемости таблеток для рассасывания осуществляли по методике «Распадаемость таблеток и капсул» в соответствии с Фармакопеей ЕАЭС, т. I, ч. 1, 2.1.9.1 [302–304]. Для испытаний использовали тестер на распадаемость ZT320 (ERWEKA GmbH, Германия) [1].

Определение истираемости таблеток проводили в соответствии с методикой «Истираемость таблеток» согласно Фармакопее ЕАЭС, т. I, ч. 1, 2.1.9.6 [321], применяя аппарат TAR с 12-лопастным барабаном (ERWEKA GmbH, Германия) [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение оптимальной концентрации АФИ и выбор вспомогательных веществ

По результатам предварительных экспериментов оптимальная концентрация АФИ составила 1,5 %. Выбор данной концентрации обусловлен необходимостью достижения фармакологической активности при сохранении технологических параметров таблеточной массы, совместимых с методом прямого прессования. Снижение концентрации ниже 1,5 % приводило к уменьшению доли АФИ в единичной дозе без значимого улучшения CQA таблеток для рассасывания. При увеличении концентрации АФИ свыше 3 % наблюдалось ухудшение сыпучести и рост гигроскопичности таблеточной массы, что делает невозможным получение таблеток без дополнительных стадий гранулирования. Аналогичные технологические ограничения описаны в исследованиях по разработке таблеток, содержащих экстракт *Merremia tri-dentata* [12] и измельченный *Atriplex halimus* [13].

Выбор вспомогательных веществ основывался на особенностях растительного АФИ и фармакопейных требованиях к лекарственной форме для рассасывания. В качестве наполнителя использован сорбитол – водорастворимое вещество со сладким вкусом и высокой собственной текучестью, обеспечивающее равномерное распределение компонентов в таблеточной массе и приемлемые органолептические свойства [14]. Применение коповидона в качестве связующего обеспечивает необходимую прочность таблеток за счет высокой способности к пластической деформации, способствуя формированию прочной межчастичной связи при прессовании [15]. Тальк применяется в качестве смазывающего агента, способствующего снижению межчастичного трения и предотвращению прилипания таблеточной массы к рабочим поверхностям оборудования. Верхний предел содержания талька 3,0 % принят как технологическое ограничение, поскольку увеличение доли смазывающего компонента способно снижать проницаемость матрицы и замедлять распадаемость таблеток [1, 16]. Магния стеарат вводится в минимальной (0,1 %) концентрации, достаточной для снижения силы выталкивания и предупреждения адгезии таблеток к пуансонам [17]. Для маскировки горького вкуса растительной субстанции в состав включено эфирное масло мяты перечной.

Планирование эксперимента DoE

Планирование эксперимента выполнено в рамках концепции QbD с применением методологии DoE, направленной на количественную оценку влияния состава и параметров прямого прессования на CQA таблеток для рассасывания. Подход ориентирован на установление функциональных зависимостей «фактор – отклик», построение статистически значимых

моделей и последующее определение области рабочих параметров, обеспечивающей достижение целевых значений показателей качества.

Выбор CQA основан на рискориентированном анализе технологии прямого прессования таблеточной массы, содержащей гигроскопичную растительную субстанцию. В качестве откликов выбраны распадаемость и истираемость, отражающие соответственно способность прессованной матрицы к дезинтеграции после смачивания и механическую прочность таблеток при выталкивании, фасовке и транспортировании. Указанные показатели чувствительны к изменению состава и давления прессования и формализуют технологический компромисс между проницаемостью структуры и прочностью межчастичных связей [18, 19].

На основании анализа литературы, результатов предварительных скрининговых экспериментов и фармакопейных требований в качестве варьируемых факторов выбраны: содержание талька (0,1–3,0 %), содержание коповидона (2,0–5,0 %) и давление прессования (15–30 кН). Диапазоны факторов обеспечивают технологическую реализуемость процесса прямого прессования и соответствие требованиям Фармакопеи ЕАЭС. Комбинации, приводящие к превышению допустимого содержания талька более 3,0 %, из экспериментального плана исключены.

Экспериментальная матрица сформирована по методологии RSM и включает 20 экспериментальных серий с центральными точками для оценки нелинейных эффектов и воспроизводимости модели. План эксперимента приведен в таблице 1. Рандомизация последовательности экспериментов применена для минимизации систематических ошибок, связанных с изменением свойств таблеточной массы и параметров оборудования во времени.

Анализ влияния варьируемых факторов на CQA, оптимизация

Для интерпретации результатов Design of Experiments и идентификации факторов, оказывающих определяющее влияние на CQA таблеток для рассасывания, выполнено ранжирование стандартизированных эффектов с визуализацией в виде диаграмм Парето.

Анализ диаграммы Парето стандартизированных эффектов для распадаемости (рисунок 1, А) показал, что статистически значимое влияние на показатель оказывает содержание коповидона (фактор В), стандартизированный эффект которого превышает критическое значение $t = 2,262$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Вторым по значимости фактором выступает давление прессования (фактор С). Вклад талька (фактор А) в пределах исследуемого диапазона статистической значимости не достигал ($p > 0,05$). Существенная значимость квадратичных членов A^2 и C^2 ($p < 0,05$) указывает на наличие нелинейной зависимости распадаемости от уровня данных факторов и отражает

Таблица 1. Планирование экспериментов в процессе разработки состава и технологии получения таблеток для рассасывания

Table 1. Experimental Design in the Development of the Composition and Manufacturing Process of Lozenges

Порядок Run Order	Тип точки Pt Type	X			Y	
		Тальк, % Talcum, %	Коповидон, % Covopivodone, %	Давление, кН Pressure, kN	Распадаемость, мин Disintegration, min	Истираемость, % Friability, %
1	1	1,00000	5,00000	15,0000	11	0,55
2	1	3,00000	2,00000	30,0000	12	1,04
3	0	2,00000	5,00000	22,5000	13	0,47
4	0	2,00000	3,50000	22,5000	11	0,65
5	1	1,00000	2,00000	15,0000	9	1,21
6	1	3,00000	5,00000	30,0000	15	0,38
7	-1	3,68179	3,50000	22,5000	*	*
8	-1	2,00000	3,50000	35,1134	10	0,35
9	0	2,00000	5,00000	22,5000	13	0,47
10	0	2,00000	5,00000	22,5000	13	0,47
11	1	1,00000	2,00000	30,0000	9	0,90
12	1	3,00000	2,00000	15,0000	9	1,24
13	1	1,00000	5,00000	30,0000	15	0,62
14	-1	2,00000	3,50000	9,8866	8	1,80
15	-1	0,31821	3,50000	22,5000	12	0,62
16	0	2,00000	5,00000	22,5000	13	0,47
17	-1	2,00000	0,97731	22,5000	7	1,35
18	1	3,00000	5,00000	15,0000	12	1,10
19	-1	2,00000	6,02269	22,5000	14	0,54
20	0	2,00000	3,50000	22,5000	12	0,79

Примечание. * Серия не изготавливалась вследствие превышения допустимого содержания талька (>3,0 %).

Note. * The batch was not manufactured due to exceeding the permissible talc content (>3.0 %).

существование оптимального диапазона параметров, за пределами которого наблюдается замедление дезинтеграции. Взаимодействия между факторами А, В и С статистически значимыми не являлись и из итоговой предиктивной модели исключены.

По диаграмме Парето стандартизованных эффектов (рисунок 1, Б) установлено, что на истираемость статистически значимое влияние оказывает фактор коповидон (В), чей стандартизованный эффект существенно превышает критическое значение $t = 2,262$ (при $\alpha = 0,05$). Вторым по значимости фактором является давление прессования (С). Влияние талька (А) оказалось статистически незначимым ($p > 0,05$) в пределах исследуемого диапазона. В отличие от модели времени распадаемости, квадратичные члены A^2 , B^2 , C^2 и взаимодействия АВ, АС, ВС не демонстрировали статистической значимости ($p > 0,05$), что указывает на преимущественно линейный характер зависимости истираемости от факторов в изученной области параметров.

Контурные графики при фиксированном содержании талька 2%-го иллюстрируют согласованную направленность влияния коповидона и давления прессования на оба отклика (рисунок 2, А, Б). Для распадаемости (рисунок 2, А) повышение концентрации коповидона и давления прессования сопровождалось увеличением времени, что согласуется с уплотнением матрицы таблетки и усилением межчастичных связей, ограничивающих доступ среды к внутреннему объему. Минимальные значения времени распадаемости формируются в области низких уровней обоих факторов. Характер изолиний подтверждает преимущественно аддитивное влияние без выраженного взаимодействия.

Для истираемости (рисунок 2, Б) увеличение концентрации коповидона и давления прессования приводило к снижению истираемости, что отражает рост механической прочности таблеток. Область минимальной истираемости располагается при высоких уровнях обоих факторов. При низкой концентрации коповидона и недостаточном давлении прессования формируются таблетки с повышенной истираемостью вследствие ограниченного развития связующей сетки и недостаточной структурной целостности.

Для истираемости (рисунок 2, Б) увеличение концентрации коповидона и давления прессования приводило к снижению истираемости, что отражает рост механической прочности таблеток. Область минимальной истираемости располагается при высоких уровнях обоих факторов. При низкой концентрации коповидона и недостаточном давлении прессования формируются таблетки с повышенной истираемостью вследствие ограниченного развития связующей сетки и недостаточной структурной целостности.

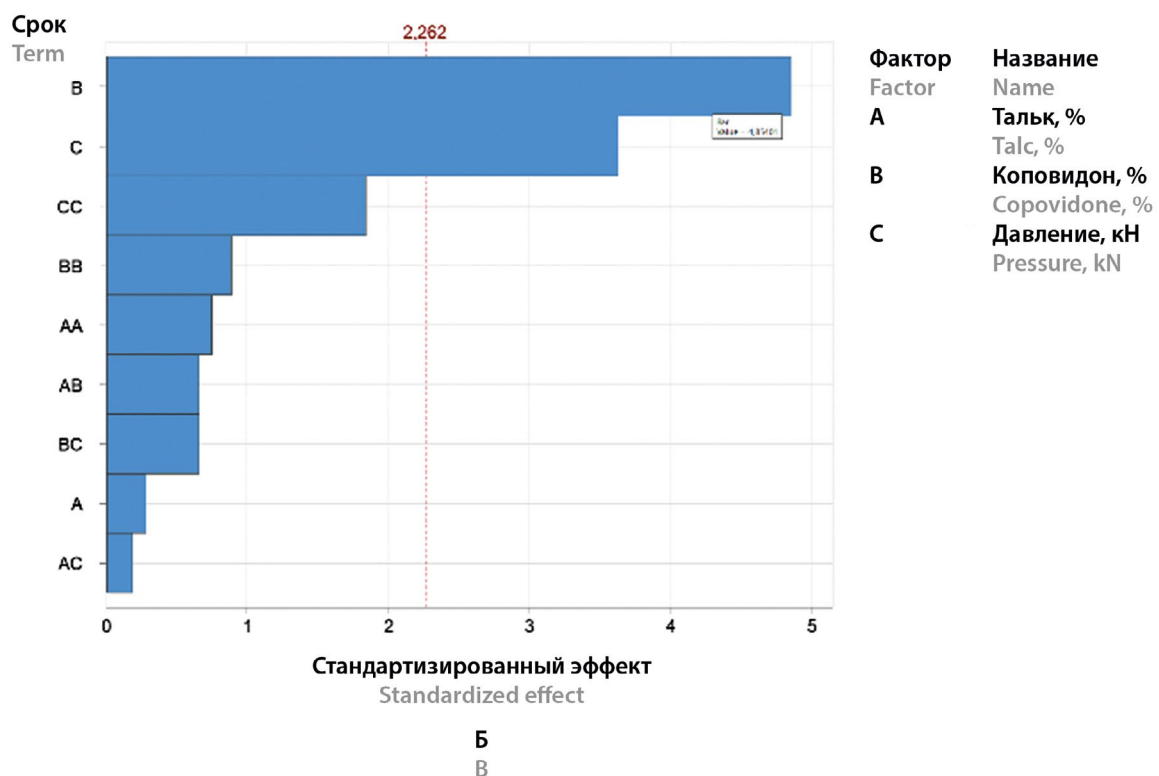
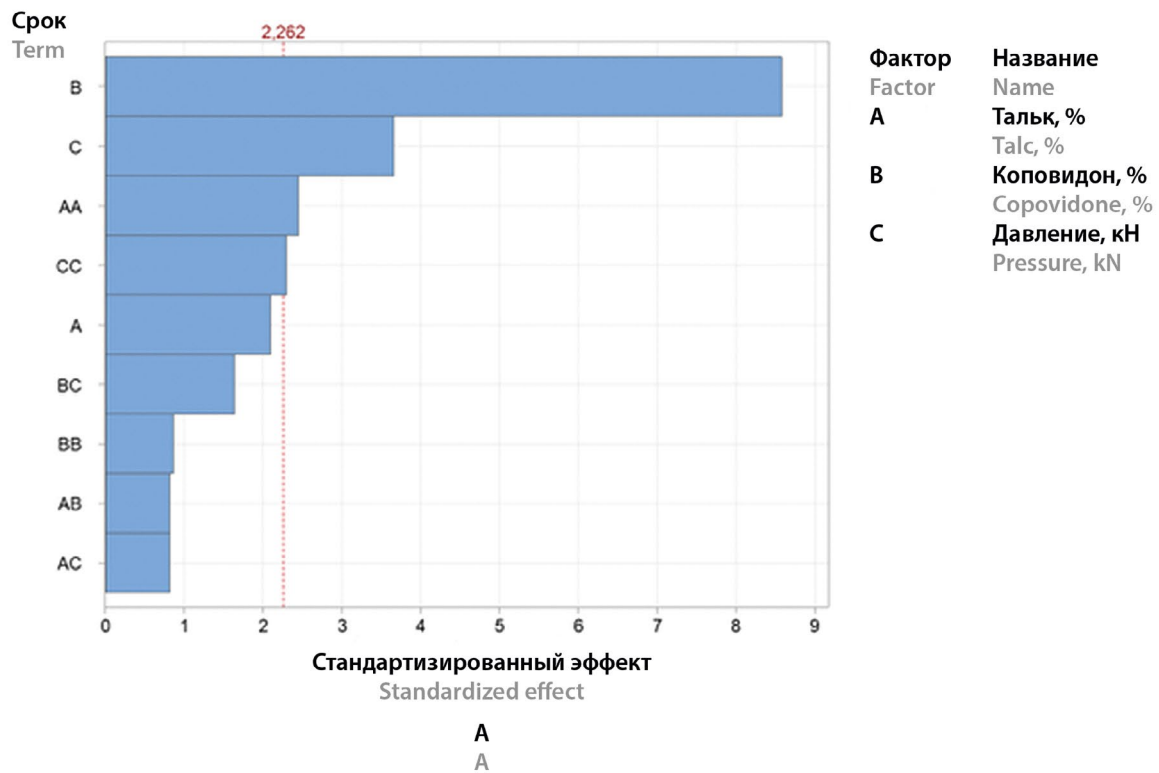


Рисунок 1. Диаграмма Парето стандартизированных эффектов факторов, влияющих на А – распадаемость; Б – истираемость

Figure 1. Pareto chart of standardized effects of factors influencing: А – disintegration time; В – friability

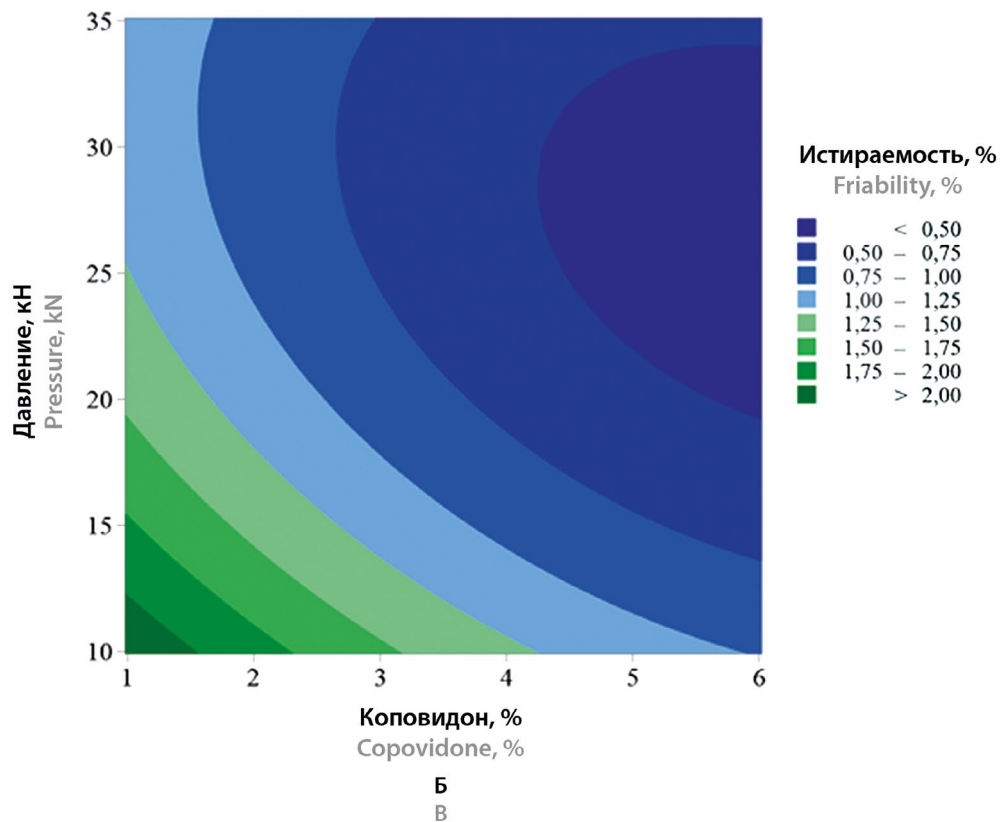
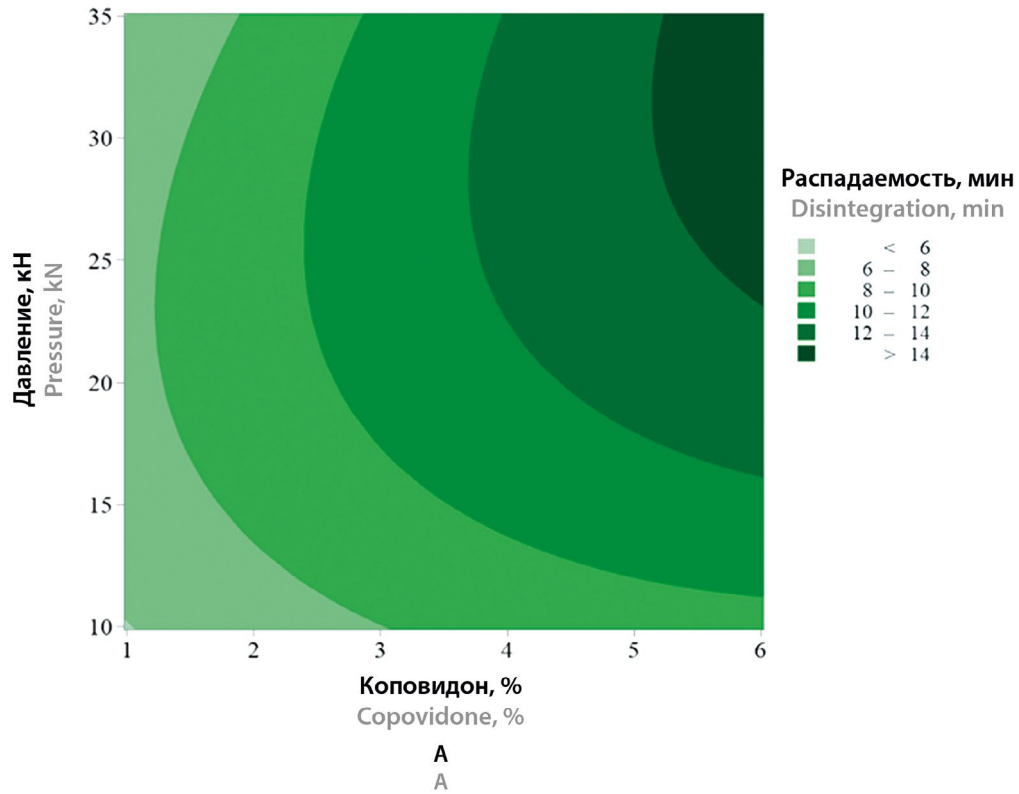


Рисунок 2. Влияние концентрации коповидона и давления прессования на CQA таблеток для рассасывания:
А – распадаемость; Б – истираемость

Figure 2. Effect of copovidone concentration and compression force on CQA of lozenges:
А – disintegration time; Б – friability

Совместная интерпретация моделей распадаемости и истираемости подтверждает конкурирующую направленность влияния факторов. Повышение концентрации коповидона и давления прессования способствует снижению истираемости, одновременно приводя к увеличению распадаемости вследствие роста плотности и снижения проницаемости структуры таблетки.

С учетом выявленного технологического компромисса выполнена многокритериальная оптимизация с применением функции общей желательности и анализа профилей отклика (рисунок 3). Оптимальные уровни факторов составили: тальк – 2,0 %, коповидон – 5,0 %, давление прессования – 22 кН. Индекс общей желательности $D = 0,8168$; прогнозируемые значения откликов – 12,9 мин для времени распадаемости и 0,50 % для истираемости, что соответствует

установленным критериям качества и требованиям Фармакопеи ЕАЭС [1].

Выбранные условия обеспечивают сбалансированное сочетание механической прочности и способности к дезинтеграции. Давление прессования 22 кН формирует достаточную прочность таблеток без перехода в область избыточного уплотнения, тогда как концентрация коповидона 5,0%-го обеспечивает развитие устойчивых межчастичных связей, ограничивая истираемость при сохранении распадаемости в целевом интервале. Содержание талька на уровне 2,0 % повышает технологичность процесса за счет улучшения реологических и трибологических характеристик таблеточной массы, при этом вклад в формирование целевых CQA в пределах исследуемого диапазона статистической значимости не достигал.

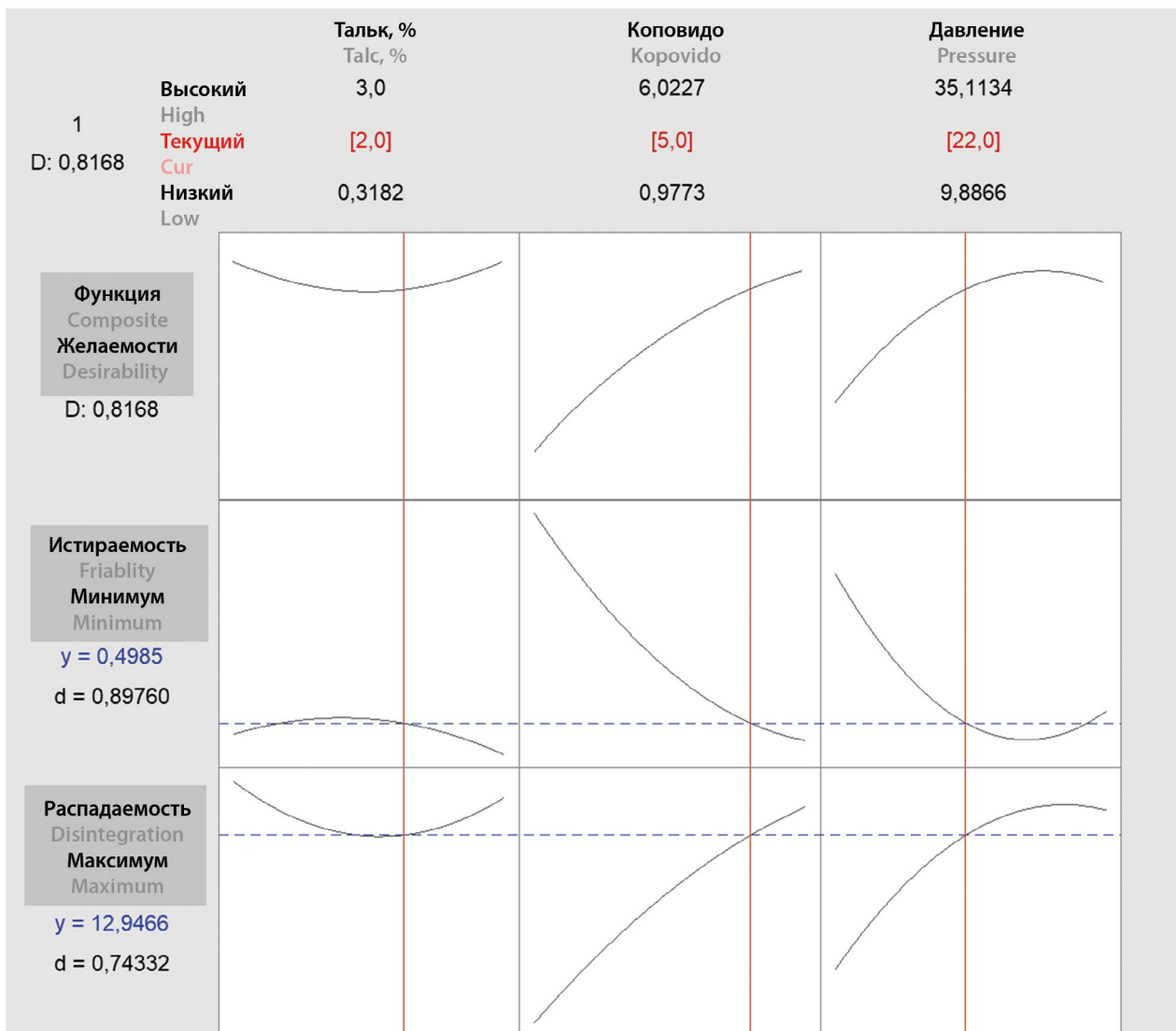


Рисунок 3. График оптимизации откликов, отражающий влияние содержания талька и коповидона, давления прессования на истираемость и распадаемость таблеток для рассасывания

Figure 3. Response optimization plot of the effects of talc and copovidone contents, compression force on lozenge friability and disintegration time

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований выполнена успешная разработка состава и технологии получения таблеток для рассасывания с экстрактом сухим *Ajania fruticulosa* по методологии DoE с использованием подхода QbD. В ходе работы установлены CQA, среди которых распадаемость и истираемость таблеток, и оценено влияние факторов, таких как концентрация талька, коповидона и давление прессования.

Результаты DoE показали, что наибольшее влияние на технологические свойства лекарственной формы оказывают концентрация коповидона и давление прессования. Установлены оптимальные технологические параметры: содержание коповидона – 5 %, талька – 2 %, давление прессования – 22 кН. При этих условиях обеспечивается достижение целевых показателей качества: распадаемость – 12,9 мин, истираемость – 0,50 %.

Полученные результаты подтверждают эффективность и научную обоснованность применения статистических методов моделирования эксперимента и концепции QbD для разработки лекарственных форм на основе растительной субстанции. Разработанный состав на основе экстракта сухого *Ajania fruticulosa* и вспомогательных веществ, совместимых с прямым методом прессования, позволяет получить технологически воспроизводимую и соответствующую требованиям Фармакопеев ЕАЭС лекарственную форму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакопея Евразийского экономического союза. Том 1, часть 2. М.: Евразийская экономическая комиссия; 2023. 460 с.
2. Ghourichay M. P., Kiaie S. H., Nokhodchi A., Javadzadeh Y. Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *BioMed Research International*. 2021;2021:6618934. DOI: 10.1155/2021/6618934.
3. Байтенов М. С. Флора Казахстана. В 2-х томах Т. 2. Родовой комплекс флоры. Алматы: Ғылым; 2001. 280 с.
4. Liang J.-Y., Lu P.-Y., Ning A.-Q., Yang Y.-Y., Shao Y.-Z., Xu J. Chemical constituents from the aerial parts of *Ajania fruticulosa*. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2020;92:104124. DOI: 10.1016/j.bse.2020.104124.
5. Min X., Chen J., Mu W., Huang J., Huang G., Cao J. A new dimeric sesquiterpenoid from *Ajania fruticulosa*. *Phytochemistry Letters*. 2025;66:60–65. DOI: 10.1016/J.PHYTOL.2025.02.001.
6. Sampietro D. A., Gomez A. de los A. Gomez A., Jimenez C. M., Lizarraga E. F., Ibatayev Z. A., Suleimen Y. M., Catalán C. A. Chemical composition and antifungal activity of essential oils from medicinal plants of Kazakhstan. *Natural Product Research*. 2017;31:1464–1467. DOI: 10.1080/14786419.2016.1258560.
7. Джакиянов А. М., Сакипова З. Б., Жумашова Г. Т., Кәрім О. А. Способ получения экстракта из растительного сырья. Патент РК на полезную модель № 7449. 16.09.2022. Доступно по: <https://gosreestr.kazpatent.kz/Utilitymodel/Details?docNumber=354942>. Ссылка активна на 14.01.2026.
8. Gurski C. S., Edison Luna Lazo R., Aparecida Gelinski M., Antunes Alves L., Schastai Sovinsk M., Henrique Marcondes Sari M., Hiemisch Lobo Borba H., Stumpf Tonin F., Pontarolo R., Mota Ferreira L. Quality by Design applied to pediatric-friendly formulations: a scoping review-based manufacturing process mapping for solid dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2025;108:106915. DOI: 10.1016/j.jddst.2025.106915.
9. Shahab M., Bachawala S., Gonzalez M., Nagy Z., Reklaitis G. A hybrid system for design space estimation in a rotary tablet press. *International Journal of Pharmaceutics*. 2025;678:125663. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.125663.
10. Geremia M., Bezzo F., Ierapetritou M. G. Design space determination of pharmaceutical processes: Effects of control strategies and uncertainty. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023;194:159–169. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.008.
11. Джакиянов А. М., Сакипова З. Б., Ибрагимова Л. Н., Ибраева М. Б., Калдыбаева А. М., Енсебаева Г. Б. Фармацевтическая композиция из растительной субстанции с антибактериальным и противогрибковым действием и способ ее получения. Патент РК на полезную модель № 11229. 03.10.2026. Доступно по: <https://gosreestr.kazpatent.kz/Utilitymodel/Details?docNumber=429851>. Ссылка активна на 14.01.2026.
12. Pham E. C., Van V. V. L., Nguyen C. V., Nguyen Duong N. T., Le Thi T. V. Formulation development, optimization, in vivo antidiabetic effect and acute toxicity of directly compressible herbal tablets containing *Merremia tridentata* (L.) extract. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;84:104445. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104445.
13. Nait Bachir Y., Said R. M., Terki N. Z., Antar R., Slamani M., Gharbi D., Foligni R. Biopharmaceutical and Pharmacotechnical Characterization of Plant Powder Tablets Obtained by Direct Compression Process: The Case of *Atriplex halimus*. *Applied Sciences*. 2025;15:8623. DOI: 10.3390/app15158623.
14. Bolhuis G. K., Rexwinkel E. G., Zuurman K. Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009;35:671–677. DOI: 10.1080/03639040802587799.
15. Chaudhary R. S., Patel C., Sevak V., Chan M. Effect of Kollidon VA[®]64 particle size and morphology as directly compressible excipient on tablet compression properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;44:19–29. DOI: 10.1080/03639045.2017.1371735.
16. Ribet J., Poret K., Arseguet D., Chulia D., Rodriguez F. Talc functionality as lubricant: texture, mean diameter, and specific surface area influence. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2003;29:1127–1135. DOI: 10.1081/DDC-120025870.
17. Lakio S., Vajna B., Farkas I., Salokangas H., Marosi G., Yli-ruusi J. Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14:435–444. DOI: 10.1208/s12249-013-9927-3.
18. Tafere C., Yilma Z., Abrha S., Yehualaw A. Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating co-trimoxazole tablet by direct compression. *PLOS ONE*. 2021;16:e0246648. DOI: 10.1371/journal.pone.0246648.
19. Naman S., Madhavi N., Singh B., Madan J., Baldi A. Implementing risk-based quality by design for development and optimization of flavored oral disintegrating mini tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;66:102799. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102799.

REFERENCES

1. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Volume 1, part 2. Moscow: The Eurasian Economic Commission; 2023. 430 p. (In Russ.)
2. Ghourichay M. P., Kiaie S. H., Nokhodchi A., Javadzadeh Y. Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *BioMed Research International*. 2021;2021:6618934. DOI: 10.1155/2021/6618934.
3. Baitenov M. S. Flora of Kazakhstan. In 2 volumes. Vol. 2. Generic complex of flora. Almaty: Gylym; 2001. 280 p. (In Russ.)
4. Liang J.-Y., Lu P.-Y., Ning A.-Q., Yang Y.-Y., Shao Y.-Z., Xu J. Chemical constituents from the aerial parts of *Ajania fruticulosa*. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2020;92:104124. DOI: 10.1016/j.bse.2020.104124.
5. Min X., Chen J., Mu W., Huang J., Huang G., Cao J. A new dimeric sesquiterpenoid from *Ajania fruticulosa*. *Phytochemistry Letters*. 2025;66:60–65. DOI: 10.1016/J.PHYTOL.2025.02.001.
6. Sampietro D. A., Gomez A. de los A. Gomez A., Jimenez C. M., Lizarraga E. F., Ibatayev Z. A., Suleimen Y. M., Catalán C. A. Chemical composition and antifungal activity of essential oils from medicinal plants of Kazakhstan. *Natural Product Research*. 2017;31:1464–1467. DOI: 10.1080/14786419.2016.1258560.
7. Jakiyanov A. M., Sakipova Z. B., Zhumashova G. T., Karim O. A. Method of obtaining an extract from plant raw materials. Utility model patent of the Republic of Kazakhstan No. 7449. 16.09.2022. Available at: <https://gosreestr.kazpatent.kz/Utilitymodel/Details?docNumber=354942>. Accessed: 14.01.2026. (In Russ.)
8. Gurski C. S., Edison Luna Lazo R., Aparecida Gelinsk M., Antunes Alves L., Schastai Sovinsk M., Henrique Marcondes Sari M., Hiemisch Lobo Borba H., Stumpf Tonin F., Pontarolo R., Mota Ferreira L. Quality by Design applied to pediatric-friendly formulations: a scoping review-based manufacturing process mapping for solid dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2025;108:106915. DOI: 10.1016/j.jddst.2025.106915.
9. Shahab M., Bachawala S., Gonzalez M., Nagy Z., Reklaitis G. A hybrid system for design space estimation in a rotary tablet press. *International Journal of Pharmaceutics*. 2025;678:125663. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.125663.
10. Geremia M., Bezzo F., Ierapetritou M. G. Design space determination of pharmaceutical processes: Effects of control strategies and uncertainty. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023;194:159–169. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.008.
11. Jakiyanov A. M., Sakipova Z. B., Ibragimova L. N., Ibraeva M. B., Kaldybaeva A. M., Ensebaeva G. B. Pharmaceutical composition from plant substance with antibacterial and antifungal action and method of its preparation. Utility model patent of the Republic of Kazakhstan No. 11229. 03.10.2026. Available at: <https://gosreestr.kazpatent.kz/Utilitymodel/Details?docNumber=429851>. Accessed: 14.01.26. (In Russ.)
12. Pham E. C., Van V. V. L., Nguyen C. V., Nguyen Duong N. T., Le Thi T. V. Formulation development, optimization, in vivo antidiabetic effect and acute toxicity of directly compressible herbal tablets containing *Merremia tridentata* (L.) extract. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;84:104445. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104445.
13. Nait Bachir Y., Said R. M., Terki N. Z., Antar R., Slamani M., Gharbi D., Foligni R. Biopharmaceutical and Pharmacotechnical Characterization of Plant Powder Tablets Obtained by Direct Compression Process: The Case of *Atriplex halimus*. *Applied Sciences*. 2025;15:8623. DOI: 10.3390/app15158623.
14. Bolhuis G. K., Rexwinkel E. G., Zuurman K. Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009;35:671–677. DOI: 10.1080/03639040802587799.
15. Chaudhary R. S., Patel C., Sevak V., Chan M. Effect of Kollidon VA[®]64 particle size and morphology as directly compressible excipient on tablet compression properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;44:19–29. DOI: 10.1080/03639045.2017.1371735.
16. Ribet J., Poret K., Arseguet D., Chulia D., Rodriguez F. Talc functionality as lubricant: texture, mean diameter, and specific surface area influence. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2003;29:1127–1135. DOI: 10.1081/DDC-120025870.
17. Lakio S., Vajna B., Farkas I., Salokangas H., Marosi G., Yli-ruusi J. Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14:435–444. DOI: 10.1208/s12249-013-9927-3.
18. Tafere C., Yilma Z., Abrha S., Yehualaw A. Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating co-trimoxazole tablet by direct compression. *PLOS ONE*. 2021;16:e0246648. DOI: 10.1371/journal.pone.0246648.
19. Naman S., Madhavi N., Singh B., Madan J., Baldi A. Implementing risk-based quality by design for development and optimization of flavored oral disintegrating mini tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;66:102799. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102799.