



А.В. Ефимов 
О.Н. Абросимова 

Разработка технологии получения капсул со сложным экстрактом заманихи, софоры и душицы с учетом риск-ориентированного подхода

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Ефимов Андрей Владимирович; andrei.efimov@spscpi.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Применение риск-ориентированного подхода к разработке технологии получения твердых желатиновых капсул (ТЖК) со сложным экстрактом позволяет определить критические параметры процесса и критические показатели качества, что является основой для создания инструментов управления качеством в производстве готовой лекарственной формы (ГЛФ) и соответствует современной концепции встроенного качества.

ЦЕЛЬ. Разработка технологии получения твердых желатиновых капсул со сложным экстрактом заманихи высокой, софоры японской и душицы обыкновенной с учетом риск-ориентированного подхода к качеству готовой лекарственной формы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сложный экстракт получали путем концентрирования водно-спиртового извлечения из смеси лекарственного растительного сырья: заманихи высокой корней и корневищ, софоры японской бутонов и душицы обыкновенной травы. Разработку состава гранулята проводили с применением математического планирования эксперимента. Гранулят дозировали в ТЖК. Стандартизацию ТЖК проводили по методикам Фармакопеи Евразийского экономического союза. Количественный анализ флавоноидов проводили методом спектрофотометрии, качественный анализ — методом тонкослойной хроматографии. Идентификацию рисков для качества ТЖК осуществляли с использованием диаграмм Исикавы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Предложена лабораторная технология густого экстракта заманихи, софоры и душицы методом 4-кратной ультразвуковой ремацерации этанолом 70% с делением экстрагента на части, которая позволяет получать экстракт со средним содержанием флавоноидов $2,63 \pm 0,16\%$. Разработаны состав и технология гранулята со сложным экстрактом методом влажного гранулирования с использованием доступных вспомогательных веществ. Получен гранулят со средним содержанием флавоноидов $1,85 \pm 0,04\%$. Предложена лабораторная технология ТЖК со средним содержанием флавоноидов $1,56 \pm 0,04\%$. Определены критические показатели качества и критические параметры процесса производства ГЛФ. Сложный густой экстракт, гранулят и ТЖК, полученные по разработанной технологии, соответствуют проектным и фармакопейным требованиям по исследованным показателям качества.

ВЫВОДЫ. Разработана технология получения ТЖК со сложным экстрактом заманихи, софоры и душицы с учетом идентификации рисков для качества ГЛФ. Предложенная технология ограничена предварительным лабораторным уровнем оценки параметров получения ТЖК. Результаты работы позволяют проводить последующее уточнение технологических параметров, подготовку опытно-промышленных серий и оценку рисков для качества в рамках фармацевтической разработки ГЛФ.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка; капсулы; заманиха высокая; софора японская; душица обыкновенная; идентификация рисков; критические параметры процесса; критические показатели качества; математическое планирование эксперимента; концепция встроенного качества

Для цитирования: Ефимов А.В., Абросимова О.Н. Разработка технологии получения капсул со сложным экстрактом заманихи, софоры и душицы с учетом риск-ориентированного подхода. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2026. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Andrei V. Efimov 
Olesya N. Abrosimova 

Development of the Technology for Producing Capsules with a Compound Extract of *Oplopanax elatus*, *Sophora japonica*, and *Origanum vulgare* Using a Risk-Based Approach

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov St., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, St. Petersburg
197022, Russian Federation

✉ **Andrei V. Efimov;** andrei.efimov@spcpu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The application of a risk-based approach to the development of a technology for producing hard gelatin capsules (HGC) with a compound extract allows the determination of critical process parameters and critical quality attributes, which forms the basis for creating quality management tools in the manufacture of the finished dosage form (FDF) and is consistent with the modern quality-by-design concept.

AIM. Development of a technology for producing hard gelatin capsules with a compound extract of *Oplopanax elatus*, *Sophora japonica*, and *Origanum vulgare* using a risk-based approach to the quality of the finished dosage form.

MATERIALS AND METHODS. The compound extract was obtained by concentrating a hydroalcoholic extract from a mixture of medicinal plant raw materials: roots and rhizomes of *Oplopanax elatus*, flower buds of *Sophora japonica*, and herb of *Origanum vulgare*. The granulate composition was developed using design of experiments. The granulate was filled into hard gelatin capsules. Standardization of the capsules was performed according to the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union (EAEU) methods. Quantitative analysis of flavonoids was carried out by spectrophotometry, and qualitative analysis by thin-layer chromatography (TLC). Risk identification for capsule quality was performed using Ishikawa (fishbone) diagrams.

RESULTS. A laboratory-scale technology for the thick extract of *Oplopanax*, *Sophora*, and *Origanum* is proposed, based on four-fold ultrasonic remaceration with 70% ethanol, dividing the extractant into portions. This method yields an extract with an average flavonoid content of $2.63 \pm 0.16\%$. The composition and technology of the granulate with the compound extract were developed using wet granulation with readily available excipients. The obtained granulate had an average flavonoid content of $1.85 \pm 0.04\%$. A laboratory technology for HGC with an average flavonoid content of $1.56 \pm 0.04\%$ is proposed. Critical quality attributes and critical process parameters for the FDF production were identified. The thick compound extract, granulate, and hard gelatin capsules obtained by the developed technology meet the design and pharmacopeial requirements for the quality attributes tested.

CONCLUSIONS. A technology for producing HGC with a compound extract of *Oplopanax*, *Sophora*, and *Origanum* has been developed, taking into account risk identification for FDF quality. The proposed technology is limited to the preliminary laboratory level of evaluating the parameters for HGC production. The results obtained allow further refinement of technological parameters, preparation of pilot batches, and assessment of quality risks within the framework of pharmaceutical development of the FDF.

Keywords: pharmaceutical development; capsules; *Oplopanax elatus*; *Sophora japonica*; *Origanum vulgare*; risk identification; critical process parameters; critical quality attributes; design of experiments; quality-by-design concept

For citation: Efimov A.V., Abrosimova O.N. Development of the technology for producing capsules with a compound extract of *Oplopanax elatus*, *Sophora japonica*, and *Origanum vulgare* using a risk-based approach. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания (острые инфекции верхних дыхательных путей, грипп, COVID-19 и др.) составляют одну из наиболее значимых групп среди всех инфекционных заболеваний по степени наносимого экономического ущерба в Российской Федерации и обладают сезонным характером, в связи с чем вопросы их терапии ежегодно остаются актуальными¹. В рамках терапии данных заболеваний важной задачей является предотвращение повторного заражения и повышение общей сопротивляемости организма в период реконвалесценции, который может сопровождаться реактивным астеническим синдромом [1]. В связи с этим особое значение приобретают препараты, содержащие биологически активные вещества (БАВ) с иммуностимулирующей и адаптогенной активностью. В частности, растет интерес к средствам с иммуномодулирующей активностью, в том числе растительным экстрактам, в рамках интегративного подхода к терапии COVID-19 [2]. В данной работе в качестве сырья для получения лекарственной формы (ЛФ) с указанной активностью предложено использовать смесь корней и корневищ заманихи высокой (*Oplopanax elatus* Nakai), бутонов софоры японской (*Sophora japonica* L.) и травы душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.).

Корни и корневища заманихи высокой являются источником суммы тритерпеновых сапонинов (до 6,9%), органических кислот и флавоноидов (кверцетин и кемпферол) [3, 4]. Водно-спиртовые извлечения заманихи высокой показали адаптогенную, иммуно- и психостимулирующую активность [3]. Их применение оказывает положительный эффект на пациентов в астеническом и астенодепрессивном состоянии. Препараты на основе корней заманихи высокой отличаются низкой токсичностью [3].

Бутоны софоры японской являются источником суммы флавоноидов (кверцетина, кемпферола,

их гликозидов), содержат до 30% рутина и являются наиболее богатым природным источником данного БАВ [5]. Благодаря высокому содержанию флавоноидов препараты софоры обладают Р-витаминной активностью [5, 6]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что извлечения из бутонов софоры обладают антиоксидантным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [6].

Трава душицы обыкновенной содержит комплекс нелетучих фенольных соединений, представленный, в частности, розмариновой кислотой (до 6,3%) и флавоноидами (лютеолин, апигенин и др.) [7]. Данные соединения обуславливают наличие у извлечений из травы душицы противовоспалительного и антиоксидантного действия, а также антимикробной активности против широкого перечня микроорганизмов [8].

В рамках настоящего исследования предложено применять смесь рассмотренных видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) для получения сложного экстракта в качестве фармацевтической субстанции растительного происхождения для производства твердых желатиновых капсул (ТЖК). Капсулы являются востребованной ЛФ в сегменте препаратов для снятия симптомов простудных заболеваний, при этом для исследования в качестве материала капсул выбран желатин².

Вместе с тем получение ТЖК с воспроизводимыми показателями качества требует риск-ориентированного подхода к их разработке. В соответствии с концепцией встроенного качества ("Quality-by-Design") необходим учет влияния критических показателей качества материалов и вспомогательных веществ, а также критических параметров процесса производства ЛФ на этапе разработки ее состава и технологии [9]. В рамках риск-ориентированного подхода, в соответствии с Руководством ICH Q9 по анализу

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: государственный доклад. 2025. https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171

² Capsule cold medicine market report: Trends, forecast and competitive analysis to 2031. <https://www.researchandmarkets.com/reports/6173998/capsule-cold-medicine-market-report-trends>

рисков, необходимо проведение идентификации рисков для качества³ готовой лекарственной формы (ГЛФ), которая делает возможной дальнейшую количественную оценку рисков.

Цель работы — разработка технологии получения твердых желатиновых капсул со сложным экстрактом заманихи высокой, софоры японской и душицы обыкновенной с учетом риск-ориентированного подхода к качеству готовой лекарственной формы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объект исследования. Использована смесь воздушно-сухого ЛРС (ООО «Компания Хорст», Россия): заманихи высокой корней и корневищ, софоры японской бутонов и душицы обыкновенной травы в массовом соотношении 2:2:1 соответственно.

Вспомогательные вещества. При разработке состава гранулята использовали вспомогательные вещества, такие как: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) марок МКЦ 101, МКЦ 102, МКЦ 112, МКЦ 200 (CAS № 9004-34-6, JRS Pharma GmbH & Co., Германия), МКЦ-Кармеллоза натрия (CAS № 9004-34-6/9004-32-4, JRS Pharma GmbH & Co., Германия); лактозы моногидрат (CAS № 10039-26-6, Meelunie B.V., Нидерланды), крахмал кукурузный (CAS № 9005-25-8, Roquette, Франция), крахмал кукурузный частично прежелатинизированный (CAS № 9005-25-8, Roquette, Франция); поливинилпирролидон (ПВП, CAS № 9003-39-8, Plasdone™ K-29/32, Ashland Inc., США); коллоидный диоксид кремния, аэросил Aerosil 300 (CAS № 7631-86-9, Evonik Industries AG, Германия).

Реактивы и стандартные образцы. При проведении качественного и количественного анализа использовали реактивы и стандартные образцы (СО): алюминий хлористый 6-водный (CAS № 7784-13-6; квалификация BP/USP, ООО «Альдоса», кат. № 01.0.8.0007.07); кислота серная (CAS 7664-93-9, х.ч., ООО «Альдоса»); СО рутина тригидрата (CAS № 207671-50-9; Rutin hydrate Sigma-Aldrich R5143, содержание действующего вещества не менее 95%, квалификация «для ВЭЖХ», Merck Life Science, LLC, Германия); СО кверцетина (CAS № 117-39-5; Quercetin Sigma-Aldrich Q4951, содержание действующего вещества не менее 95%, квалификация «для ВЭЖХ»,

Merck Life Science, LLC, Германия); СО лутеолина (CAS № 491-70-3; Luteolin Sigma-Aldrich 03880590, содержание действующего вещества не менее 95%, квалификация «для ВЭЖХ», Merck Life Science, LLC, Германия).

Растворители. Использовали растворители: аммиак водный (CAS 1336-21-6; ос.ч., ООО «Альдоса», Россия); бутан-1-ол (CAS 71-36-3; ОФС.1.3.0001)⁴; вода очищенная (ФС.2.2.0020)⁵; кислота соляная (CAS 7647-01-0; х.ч., АО «ВЕКТОН», Россия); уксусная кислота ледяная (CAS 64-19-7; х.ч., ООО «Альдоса», Россия); этанол (ФС 2.1.0036)⁶.

Оборудование. Экстракцию смеси ЛРС проводили с использованием ванны ультразвуковой объемом 2,8 л 35 кГц «Сапфир» (НПП «Сапфир», Россия). Дозирование гранулята в ТЖК осуществляли на капсулонаполнительном аппарате ProFiller 3600 (Торпас, США). Показатели качества гранулята и ТЖК определяли с использованием следующего оборудования: набор аналитических сит CISA (Cedacera Industrial SL, Испания), тестер насыпной плотности SVM 221 (ERWEKA GmbH, Германия), анализатор влажности «Эвлас-2М» (ООО ВПК «Сибагроприбор», Россия), тестер сыпучести GT (ERWEKA GmbH, Германия). Взвешивание проводили на аналитических весах CE 224-C (ООО «Сартогосм», Россия). Сушку гранулята и вспомогательных веществ проводили в сухожаровом шкафу LabTech LIB-030M (Daichan Labtech Co. Ltd., Республика Корея). Для количественного определения содержания флавоноидов использовали спектрофотометр СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) и набор кювет кварцевых с толщиной оптического слоя 10 мм (ООО «Экротхим», Россия). Хроматографическое разделение проводили на пластинках аналитических для высокоэффективной тонкослойной хроматографии Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ (ООО «ИМИД», Россия).

Методы

Количественное определение содержания флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии относительно внешнего стандарта — раствора СО кверцетина в этаноле 96% при длине волны 425 нм с добавлением раствора хлорида алюминия 2%. Хроматографическое разделение проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Пересчет содержания флавоноидов в образце

³ ICH Q9(R1) Quality risk management. 2023.

⁴ ОФС.1.3.0001 Реактивы. Индикаторы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ ФС.2.2.0020 Вода очищенная. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁶ ФС.2.1.0036 Спирт этиловый 95%, 96%. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

проводили в пересчете на кверцетин по величине оптической плотности раствора относительно оптической плотности раствора внешнего стандарта. При идентификации флавоноидов использовали систему растворителей бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5) относительно СО кверцетина, рутина и лютеолина с последующей обработкой пятен раствором алюминия хлорида 2% и просмотром в ультрафиолетовом свете. При идентификации сапонинов использовали систему бутанол–этанол–аммиак 25% (7:2:5) с последующим проявлением пятен 10% серной кислотой при нагревании. Показатели качества ЛРС, гранулята и ТЖК определяли согласно требованиям и по методикам, приведенным в соответствующих статьях Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС)⁷.

Планирование эксперимента. На первой стадии разработки состава гранулята применяли метод дизайна смеси массы для гранулирования при использовании симплекс-центроидного проекта. Фиксировали содержание МКЦ, ПВП, аэросила, изменяли массовое соотношение двух компонентов в смеси: лактоза и крахмал (нижний уровень содержания компонента в двухкомпонентной смеси – 40%, верхний – 60%). Также изменяли вид используемого крахмала (категориальный фактор): кукурузный (М) или кукурузный прежелатинизированный (Г). Применяли рандомизацию порядка выполнения экспериментов и в качестве анализируемых откликов использовали средние значения показателей качества гранулята. Сформулировали критерии выбора оптимального состава (рис. S1, а. Критерии выбора оптимального состава лактозы и крахмала в грануляте. Опубликовано на сайте журнала⁸).

На второй стадии разработки состава гранулята применяли метод дизайна смеси массы при использовании полного двухфакторного плана эксперимента. Первый фактор – марка МКЦ с пятью уровнями значений (МКЦ 101, 102, 112, 200, МКЦ-Кармеллоза натрия). Второй фактор – содержание лактозы и крахмала с двумя уровнями значений: 1) лактоза 100%, 2) смесь лактоза-крахмал в массовом соотношении, полученном на первой стадии разработки состава гранулята. Разработку состава проводили аналогично первой стадии и применяли рандомизацию порядка выполнения экспериментов. Сформулировали критерии выбора

оптимального состава (рис. S1, б. Критерии выбора оптимального состава микрокристаллической целлюлозы и лактозы в грануляте. Опубликовано на сайте журнала⁹).

Статистическую обработку результатов исследований проводили в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС¹⁰ с применением пакета программ Minitab 17 (Minitab Inc., США). Каждое испытание выполняли в пяти аналитических повторностях, результаты усредняли для каждого образца. Объем выборки (n , число независимых навесок, капсул) $n=10$, в рамках отдельных фармакопейных методик анализа размер выборки увеличивали в соответствии с нормативными требованиями при сохранении числа аналитических повторностей. С целью предварительной лабораторной оценки использованы доверительный интервал (Confidence Interval, CI; CI=0,90 (90%)) и t -распределение Стьюдента.

Для расчета доверительного интервала использовали формулу (1):

$$X \pm t_{0.1;df} \times \frac{SD}{\sqrt{n}}, \quad (1)$$

где X – выборочное среднее, $t_{0.1;df}$ – критическое значение t -распределения Стьюдента для уровня значимости $\alpha=0,1$ и числа степеней свободы $f=n-1$, SD – стандартное отклонение, n – объем выборки.

Результаты представляли в виде $X \pm \Delta X$, где X – среднее арифметическое значение показателя; ΔX – полуширина доверительного интервала.

Идентификацию рисков для качества фармацевтической субстанции растительного происхождения и ГЛФ проводили путем анализа разработанной в рамках исследования технологии получения ТЖК с целью выявления источников рисков для качества ГЛФ с учетом критических параметров процесса и показателей качества. Организацию данных об источниках рисков для качества проводили с применением инструмента идентификации рисков – диаграмм Исикавы в соответствии с Руководством ICH Q9¹¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования получали сложный густой экстракт. Проводили экстракцию смеси заманихи высокой, софоры японской и травы душицы обыкновенной спиртом этиловым 70%

⁷ Фармакопея ЕАЭС. М.; 2020.

⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906-annex>

⁹ Там же.

¹⁰ ФС.2.3.13.0 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Фармакопея ЕАЭС. 2020.

¹¹ ICH Q9(R1) Quality risk management. 2023.

методом четырехкратной ультразвуковой экстракции с делением экстрагента на части до достижения целевого значения степени извлечения флавоноидов не менее 80% по массе от общего содержания экстрактивных веществ в смеси ЛРС (в пересчете на кверцетин). Очистку извлечения проводили путем последовательного отстаивания при температуре 8–10 °С в течение суток и фильтрации с концентрированием фильтрата под вакуумом при температуре 55–60 °С во избежание термодеструкции БАВ. Определены критические параметры процесса (Critical Process Parameters) получения густого экстракта согласно предложенной технологии (табл. 1).

Определены критические характеристики (Critical Material Attribute) ЛРС и водно-спиртового извлечения (табл. 2).

На основе экспериментальных данных разработали проект спецификации показателей качества сложного густого экстракта (табл. 3) в роли инструмента для контроля фармацевтической субстанции растительного происхождения. Предложенная технология позволяет получать фармацевтическую субстанцию растительного происхождения, которая отвечает фармакопейным требованиям, является источником сапонинов и флавоноидов.

На втором этапе исследования проводили разработку качественного и количественного состава гранулята. Была составлена матрица эксперимента на первой стадии на основе полученных данных (рис. S2, а. Матрица эксперимента на первой стадии разработки состава гранулята. Опубликовано на сайте журнала¹²). Проводили анализ данных с использованием функции

Таблица 1. Критические параметры процесса получения сложного густого экстракта

Table 1. Critical process parameters for the production of a compound thick extract

Стадия процесса <i>Process stage</i>	Критические параметры процесса <i>Critical process parameters</i>
Экстракция сырья <i>Raw material extraction</i>	Температура: 30±2 °С <i>Temperature: 30±2 °C</i> Экстрагент: этанол 70% <i>Extractant: ethanol 70%</i> Частота ультразвука: 35 кГц <i>Ultrasound frequency: 35 kHz</i> Массовое соотношение ЛРС: 2:2:1 <i>Mass ratio of PRM: 2:2:1</i> Число ступеней экстракции: 4 <i>Number of extraction stages: 4</i> Соотношение сырья и экстрагента / время экстракции: 1:35 (общий) / 33 мин <i>Raw material-to-solvent ratio / extraction time: 1:35 (total) / 33 min</i> Первая ступень: 1:15 / 12 мин <i>First stage: 1:15 / 12 min</i> Вторая ступень: 1:10 / 8 мин <i>Second stage: 1:10 / 8 min</i> Третья ступень: 1:5 / 8 мин <i>Third stage: 1:5 / 8 min</i> Четвертая ступень: 1:5 / 5 мин <i>Fourth stage: 1:5 / 5 min</i>
Отстаивание извлечения <i>Extract sedimentation</i>	Температура: 8–10 °С <i>Temperature: 8–10 °C</i> Время: 24 ч <i>Time: 24 hours</i>
Фильтрация извлечения <i>Extract filtration</i>	Давление: 0,6–0,8 МПа <i>Pressure: 0.6–0.8 MPa</i> Температура: 25±2 °С <i>Temperature: 25±2 °C</i>
Сгущение извлечения <i>Extract concentration</i>	Температура: 55–60 °С <i>Temperature: 55–60 °C</i> Давление: 0,06–0,08 МПа <i>Pressure: 0.06–0.08 MPa</i> Время: 90±10 мин <i>Time: 90±10 min</i> Скорость перемешивания: 60±5 оборотов/мин <i>Stirring speed: 60±5 rpm</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ЛРС — лекарственное растительное сырье.

Note. PRM, plant raw material.

¹² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906-annex>

Таблица 2. Критические характеристики лекарственного растительного сырья и водно-спиртового извлечения

Table 2. Critical attributes of medicinal plant raw material and hydroalcoholic extract

Объект Material	Критические характеристики Critical attributes
Лекарственное растительное сырье Plant raw material	Средний диаметр частиц конечный: 1,0–2,0 мм Final mean particle size: 1.0–2.0 mm Содержание флавоноидов (в пересчете на кверцетин): не менее 8,20% Flavonoid content (in terms of quercetin): no less than 8.20%
Водно-спиртовое извлечение Hydroalcoholic extract	Содержание флавоноидов (в пересчете на кверцетин): не менее 0,22% Flavonoid content (in terms of quercetin): no less than 0.22%

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Таблица 3. Проект спецификации показателей качества сложного густого экстракта

Table 3. Draft specification of quality attributes for a compound thick extract

Показатель качества Quality attribute	Метод анализа Method of analysis	Результат испытания Test result	Критерии приемлемости Acceptance criteria
Описание Description	Органолептический Organoleptic	Густая вязкая масса темно-коричневого цвета со специфическим запахом Thick, viscous mass, dark brown in color, with a specific odor	
Подлинность Identification	Спектрофотометрия при 200–500 нм Spectrophotometry at 200–500 nm	Два максимума поглощения при $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ нм и $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ нм Two absorbance maxima at $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ nm and $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ nm	Не менее двух максимумов поглощения при $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ нм и $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ нм No less than two absorbance maxima at $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ nm and $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ nm
	ТСХ в системе бутанол–этанол–аммиак (7:2:5) TLC in butanol-ethanol-ammonia system (7:2:5)	Три пятна, соответствующие сапонинам, с $R_{f1} = 0,39 \pm 0,01$, $R_{f2} = 0,41 \pm 0,01$, $R_{f3} = 0,89 \pm 0,01$, Three spots corresponding to saponins with $R_{f1} = 0.39 \pm 0.01$, $R_{f2} = 0.41 \pm 0.01$, $R_{f3} = 0.89 \pm 0.01$	Не менее трех пятен, соответствующих сапонинам, с $R_{f1} = 0,39$, $R_{f2} = 0,41$, $R_{f3} = 0,89$ No less than three spots corresponding to saponins with $R_{f1} = 0.39$, $R_{f2} = 0.41$, $R_{f3} = 0.89$
	ТСХ в системе бутанол–уксусная кислота–вода (4:1:5) TLC in butanol-acetic acid-water system (4:1:5)	Три пятна, соответствующие флавоноидам, с $R_{f1} = 0,52 \pm 0,01$, $R_{f2} = 0,79 \pm 0,01$, $R_{f3} = 0,80 \pm 0,01$ Three spots corresponding to flavonoids with $R_{f1} = 0.52 \pm 0.01$, $R_{f2} = 0.79 \pm 0.01$, $R_{f3} = 0.80 \pm 0.01$	Не менее трех пятен, соответствующих флавоноидам, с $R_{f1} = 0,52$, $R_{f2} = 0,79$, $R_{f3} = 0,80$ No less than three spots corresponding to flavonoids with $R_{f1} = 0.52$, $R_{f2} = 0.79$, $R_{f3} = 0.80$
Содержание флавоноидов*, % Flavonoid content*, %	Спектрофотометрия с алюминия хлоридом 2% при длине волны 425 нм Spectrophotometry with 2% aluminum chloride at 425 nm	2,63±0,16	Не менее 2,45 No less than 2.45
Потеря в массе при высушивании, % Loss on drying, %	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.2.31 ¹³ Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.2.31		Не более 25 No more than 25
Тяжелые металлы, % Heavy metals, %	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.4.8, Метод А ¹⁴ Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.4.8, Method A		Не более 0,01 No more than 0.01

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ТСХ — тонкослойная хроматография; ЕАЭС — Евразийский экономический союз.

* Массовая доля флавоноидов (в пересчете на кверцетин) относительно массы экстракта.

Note. TLC, thin-layer chromatography; EAEU, Eurasian Economic Union.

* Mass fraction of flavonoids (in terms of quercetin) relative to the mass of the extract.

¹³ ФС.2.1.2.31. Потеря в массе при высушивании. Фармакопея ЕАЭС. 2020.¹⁴ ФС.2.1.4.8. Тяжелые металлы. Фармакопея ЕАЭС. 2020.

оптимизации откликов на основе критериев выбора оптимального состава (рис. S1, а. Критерии выбора оптимального состава лактозы и крахмала в грануляте. Опубликован на сайте журнала¹⁵) и построили график оптимизации откликов показателей качества гранулятов (рис. S3, а. Графики оптимизации на первой стадии разработки состава гранулята. Опубликован на сайте журнала¹⁶). Согласно результатам оптимизации установленным критериям по исследованным показателям среди рассмотренных составов в наибольшей степени удовлетворяет состав, содержащий смесь «лактоза – крахмал кукурузный» в массовом соотношении 60:40 соответственно, который применяли на второй стадии разработки состава гранулята.

Проводили определение состава гранулята на основе экспериментальных данных аналогичным образом на второй стадии разработки (рис. S1, б. Критерии выбора оптимального состава микрокристаллической целлюлозы и лактозы в грануляте. Опубликован на сайте журнала¹⁷), (рис. S2, б. Матрица эксперимента на второй стадии разработки состава гранулята. Опубликован на сайте журнала¹⁸) и построили график оптимизации откликов показателей качества гранулятов (рис. S3, б. Графики оптимизации

на второй стадии разработки состава гранулята. Опубликован на сайте журнала¹⁹). По итогам проведенного анализа установленным критериям по исследованным показателям среди рассмотренных составов в наибольшей степени удовлетворяет состав, представленный в таблице 4.

Приведенный состав относится к критическим характеристикам гранулята и включает в себя распространенные в промышленности вспомогательные вещества, что снижает риски для качества полупродукта, связанные с доступностью компонентов для гранулирования.

Полученный гранулят калибровали с использованием калибратора с диаметром отверстий сита 1,0 мм. Проводили стандартизацию калиброванного гранулята, на основе экспериментальных данных разработали проект спецификации показателей качества гранулята (табл. 5) как инструмент управления качеством полупродукта. Согласно экспериментальным данным предложенная технология позволяет получать гранулят, который отвечает фармакопейным требованиям.

На третьем этапе исследования проводили дозирование калиброванного гранулята в ТЖК размера 0. Определили критические параметры

Таблица 4. Разработанный состав гранулята со сложным экстрактом

Table 4. Developed formulation of granulate with a compound extract

Компонент <i>Component</i>	Состав сухого гранулята (на 100 г), г <i>Composition of dry granulate (per 100 g), g</i>
Густой экстракт <i>Thick extract</i>	5,0
Микрокристаллическая целлюлоза 102 <i>Microcrystalline cellulose 102</i>	59,0
Лактозы моногидрат <i>Lactose monohydrate</i>	30,0
Поливинилпирролидон <i>Polyvinylpyrrolidone</i>	5,0
Аэросил <i>Aerosil</i>	1,0
Суммарная масса, г <i>Total mass, g</i>	100,0
Содержание флавоноидов*, % <i>Flavonoid content*, %</i>	1,56±0,04

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

* Массовая доля флавоноидов (в пересчете на кверцетин) относительно суммарной массы.

* Mass fraction of flavonoids (in terms of quercetin) relative to the total mass.

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906-annex>

¹⁶ Там же.

¹⁷ Там же.

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

Таблица 5. Проект спецификации показателей качества гранулята со сложным густым экстрактом

Table 5. Draft specification of quality attributes for granulate with a compound thick extract

Показатель качества <i>Quality attribute</i>	Метод анализа <i>Method of analysis</i>	Результат испытания <i>Test result</i>	Критерии приемлемости <i>Acceptance criteria</i>
Описание <i>Description</i>	Органолептический <i>Organoleptic</i>	Светло-коричневые гранулы неровной формы, без запаха, диаметром до 1,4 мм, растворимые в воде <i>Light brown granules of irregular shape, odorless, up to 1.4 mm in diameter, soluble in water</i>	
Подлинность <i>Identification</i>	Спектрофотометрия при 200–500 нм <i>Spectrophotometry at 200–500 nm</i>	Два максимума поглощения при $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ нм и $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ нм <i>Two absorbance maxima at $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ nm and $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ nm</i>	Не менее двух максимумов поглощения при $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ нм и $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ нм <i>No less than two absorbance maxima at $\lambda_{\max 1} = 256 \pm 2$ nm and $\lambda_{\max 2} = 371 \pm 2$ nm</i>
	ТСХ в системе бутанол–этанол–аммиак (7:2:5) <i>TLC in butanol-ethanol-ammonia system (7:2:5)</i>	Три пятна, соответствующие сапонидам, с $R_{f1} = 0,39 \pm 0,01$, $R_{f2} = 0,41 \pm 0,01$, $R_{f3} = 0,89 \pm 0,01$ <i>Three spots corresponding to saponins with $R_{f1} = 0.39 \pm 0.01$, $R_{f2} = 0.41 \pm 0.01$, $R_{f3} = 0.89 \pm 0.01$</i>	Не менее трех пятен, соответствующих сапонидам, с $R_{f1} = 0,39$, $R_{f2} = 0,41$, $R_{f3} = 0,89$ <i>No less than three spots corresponding to saponins with $R_{f1} = 0.39$, $R_{f2} = 0.41$, $R_{f3} = 0.89$</i>
	ТСХ в системе бутанол–уксусная кислота–вода (4:1:5) <i>TLC in butanol-acetic acid-water system (4:1:5)</i>	Три пятна, соответствующие флавоноидам, с $R_{f1} = 0,52 \pm 0,01$, $R_{f2} = 0,79 \pm 0,01$, $R_{f3} = 0,80 \pm 0,01$ <i>Three spots corresponding to flavonoids with $R_{f1} = 0.52 \pm 0.01$, $R_{f2} = 0.79 \pm 0.01$, $R_{f3} = 0.80 \pm 0.01$</i>	Не менее трех пятен, соответствующих флавоноидам, с $R_{f1} = 0,52$, $R_{f2} = 0,79$, $R_{f3} = 0,80$ <i>No less than three spots corresponding to flavonoids with $R_{f1} = 0.52$, $R_{f2} = 0.79$, $R_{f3} = 0.80$</i>
Потеря в массе при высушивании, % <i>Loss on drying, %</i>	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.2.311 ²⁰ <i>Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.2.311</i>	2,63±0,16	Не более 2,90 <i>No more than 2.90</i>
Распадаемость, мин <i>Disintegration, min</i>	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.9.1, Способ 1 ²¹ <i>Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.9.1, Method 1</i>	13,0±0,5	Не более 14,0 <i>No more than 14.0</i>
Растворимость <i>Solubility</i>	Фармакопея ЕАЭС, 2.3.6.0 ²² <i>Pharmacopoeia of the EAEU, 2.3.6.0</i>	Растворим в воде с образованием пенящегося при взбалтывании раствора <i>Soluble in water with the formation of a solution foaming upon shaking</i>	
Содержание флавоноидов*, % <i>Flavonoid content*, %</i>	Спектрофотометрия с алюминия хлоридом 2% при длине волны 425 нм <i>Spectrophotometry with 2% aluminum chloride at 425 nm</i>	1,85±0,04	Не менее 1,80 <i>No less than 1.80</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ТСХ – тонкослойная хроматография; ЕАЭС – Евразийский экономический союз.

* Массовая доля флавоноидов (в пересчете на кверцетин) относительно массы гранулята.

Note. TLC, thin-layer chromatography; EAEU, Eurasian Economic Union.

* Mass fraction of flavonoids (in terms of quercetin) relative to the mass of the granules.

процесса получения капсул с учетом стадии гранулирования (табл. 6).

Проводили стандартизацию полученных капсул. На основе экспериментальных данных разработали проект спецификации показателей качества ТЖК (табл. 7) как инструмент управления качеством готового продукта. Приведенная спецификация представляет собой критические

показатели качества (Critical Quality Attributes) ГЛФ. Согласно экспериментальным данным предложенная технология позволяет получать ТЖК, которые отвечают фармакопейным требованиям в рамках предварительной лабораторной оценки. Капсулы являются источником суммы сапонинов и флавоноидов, что дает основание прогнозировать потенциал данной ГЛФ

²⁰ ФС.2.1.9.1. Распадаемость таблеток и капсул. Фармакопея ЕАЭС. 2020.²¹ Там же.²² ФС.2.3.6.0. Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях. Растворимость. Фармакопея ЕАЭС. 2020.

Таблица 6. Критические параметры процесса производства твердых желатиновых капсул**Table 6.** Critical process parameters for the production of hard gelatin capsules

Стадия процесса <i>Process stage</i>	Критические параметры процесса <i>Critical process parameters</i>
Сушка вспомогательных веществ <i>Drying of excipients</i>	Температура: 55–60 °C <i>Temperature: 55–60 °C</i> Время: 55±5 мин <i>Time: 55±5 min</i> Давление: атмосферное <i>Pressure: atmospheric</i>
Влажное гранулирование <i>Wet granulation</i>	Температура: 25±2 °C <i>Temperature: 25±2 °C</i> Скорость перемешивания: 1000 об/мин <i>Stirring speed: 1000 rpm</i>
Сушка гранулята <i>Drying of granulate</i>	Температура: 55–60 °C <i>Temperature: 55–60 °C</i> Давление: 0,6–0,8 МПа <i>Pressure: 0.6–0.8 MPa</i> Время: 55±5 мин <i>Time: 55±5 min</i>
Калибровка гранулята <i>Granulate calibration</i>	Скорость ротора: 500 об/мин <i>Rotor speed: 500 rpm</i> Температура: 25±2 °C <i>Temperature: 25±2 °C</i> Размер отверстий сита: 1,0 мм <i>Sieve mesh size: 1.0 mm</i> Относительная влажность воздуха: не более 50% <i>Relative air humidity: no more than 50%</i>
Дозирование гранулята в капсулы <i>Dosing of granulate into capsules</i>	Температура: 25±2 °C <i>Temperature: 25±2 °C</i> Относительная влажность воздуха: не более 50% <i>Relative air humidity: no more than 50%</i> Масса дозирования: 460±18 мг <i>Dosing mass: 460±18 mg</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Таблица 7. Проект спецификации показателей качества твердых желатиновых капсул**Table 7.** Draft specification of quality attributes for hard gelatin capsules

Показатель качества <i>Quality attribute</i>	Метод анализа <i>Method of analysis</i>	Результат испытания <i>Test result</i>	Критерии приемлемости <i>Acceptance criteria</i>
Описание <i>Description</i>	Органолептический <i>Organoleptic</i>	Твердые капсулы желтого цвета без запаха <i>Hard capsules, yellow in color, odorless</i>	
Подлинность <i>Identification</i>	Спектрофотометрия при 200–500 нм <i>Spectrophotometry at 200–500 nm</i>	Два максимума поглощения при $\lambda_{\max 1}=256\pm 2$ нм и $\lambda_{\max 2}=371\pm 2$ нм <i>Two absorbance maxima at $\lambda_{\max 1}=256\pm 2$ nm and $\lambda_{\max 2}=371\pm 2$ nm</i>	Не менее двух максимумов поглощения при $\lambda_{\max 1}=256\pm 2$ нм и $\lambda_{\max 2}=371\pm 2$ нм <i>No less than two absorbance maxima at $\lambda_{\max 1}=256\pm 2$ nm and $\lambda_{\max 2}=371\pm 2$ nm</i>
	ТСХ в системе бутанол–этанол–аммиак (7:2:5) <i>TLC in butanol-ethanol-ammonia system (7:2:5)</i>	Три пятна, соответствующие сапонидам, с $R_{f1}=0,39\pm 0,01$, $R_{f2}=0,41\pm 0,01$, $R_{f3}=0,89\pm 0,01$ <i>Three spots corresponding to saponins with $R_{f1}=0.39\pm 0.01$, $R_{f2}=0.41\pm 0.01$, $R_{f3}=0.89\pm 0.01$</i>	Не менее трех пятен, соответствующих сапонидам, с $R_{f1}=0,39$, $R_{f2}=0,41$, $R_{f3}=0,89$ <i>No less than three spots corresponding to saponins with $R_{f1}=0.39$, $R_{f2}=0.41$, $R_{f3}=0.89$</i>
	ТСХ в системе бутанол–уксусная кислота–вода (4:1:5) <i>TLC in butanol-acetic acid-water system (4:1:5)</i>	Три пятна, соответствующие флавоноидам, с $R_{f1}=0,52\pm 0,01$, $R_{f2}=0,79\pm 0,01$, $R_{f3}=0,80\pm 0,01$ <i>Three spots corresponding to flavonoids with $R_{f1}=0.52\pm 0.01$, $R_{f2}=0.79\pm 0.01$, $R_{f3}=0.80\pm 0.01$</i>	Не менее трех пятен, соответствующих флавоноидам, с $R_{f1}=0,52$, $R_{f2}=0,79$, $R_{f3}=0,80$ <i>No less than three spots corresponding to flavonoids with $R_{f1}=0.52$, $R_{f2}=0.79$, $R_{f3}=0.80$</i>

Продолжение таблицы 7

Table 7 (continued)

Показатель качества <i>Quality attribute</i>	Метод анализа <i>Method of analysis</i>	Результат испытания <i>Test result</i>	Критерии приемлемости <i>Acceptance criteria</i>
Однородность массы, % <i>Uniformity of mass, %</i>	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.9.5 ²³ <i>Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.9.5</i>	3,70±0,12	Не более 7,50 <i>No more than 7.50</i>
Однородность массы дозирования, % <i>Uniformity of dosage units, %</i>	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.9.14 ²⁴ <i>Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.9.14</i>	99,4	Не менее 99,0 <i>No less than 99.0</i>
Распадаемость, мин <i>Disintegration, min</i>	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.9.1, Способ 1 ²⁵ <i>Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.9.1, Method 1</i>	19±1	Не более 30 <i>No more than 30</i>
Растворение, % <i>Dissolution, %</i>	Фармакопея ЕАЭС, 2.1.9.3 ²⁶ <i>Pharmacopoeia of the EAEU, 2.1.9.3</i>	95,02±4,11	Не менее 85,0 <i>No less than 85.0</i>
Содержание флавоноидов*, % <i>Flavonoid content*, %</i>	Спектрофотометрия с алюминия хлоридом 2% при длине волны 425 нм <i>Spectrophotometry with 2% aluminum chloride at 425 nm</i>	1,56±0,04	Не менее 1,50 <i>No less than 1.50</i>
Упаковка <i>Packaging</i>	По 10 капсул в блистер, по 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку <i>10 capsules per blister, 3 blisters together with a package leaflet in a cardboard pack</i>		
Условия хранения <i>Storage conditions</i>	Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С <i>Store in the original package at a temperature not exceeding 25 °C</i>		

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ТСХ – тонкослойная хроматография; ЕАЭС – Евразийский экономический союз.

* Массовая доля флавоноидов (в пересчете на кверцетин) относительно массы экстракта.

Note. TLC, thin-layer chromatography; EAEU, Eurasian Economic Union.

* Mass fraction of flavonoids (in terms of quercetin) relative to the mass of the extract.

к иммуностимулирующему и Р-витаминному действию соответственно.

На четвертом этапе исследования проводили идентификацию рисков для качества густого экстракта как фармацевтической субстанции растительного происхождения и ТЖК как ГЛФ с применением диаграмм Исикавы (рис. S4. Диаграмма Исикавы рисков для качества густого экстракта. Опубликовано на сайте журнала²⁷; рис. S5. Диаграмма Исикавы рисков для качества твердых желатиновых капсул. Опубликовано на сайте журнала²⁸). Данные диаграммы разработаны на основе технологии, предложенной в настоящей работе, с учетом установленных показателей качества и критических параметров процесса получения ТЖК (табл. 1, 2, 4, 6). Приведенные данные по идентификации рисков можно использовать в качестве основы для количественной оценки рисков в процессе получения ТЖК.

ВЫВОДЫ

1. Разработана технология получения ТЖК со сложным экстрактом заманихи высокой, софоры японской и душицы обыкновенной, позволяющая получать лекарственную форму, соответствующую установленным проектным требованиям по исследованным показателям в рамках предварительной лабораторной оценки.
2. Определены критические характеристики используемых материалов, критические параметры процессов и критические показатели качества готового продукта как инструменты управления качеством при получении ГЛФ.
3. Разработаны проекты спецификаций показателей качества фармацевтической субстанции растительного происхождения, полупродукта и ГЛФ как инструменты контроля качества.
4. Проведена идентификация рисков для качества в рамках предложенной технологии.

²³ ФС.2.1.9.5. Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата. Фармакопея ЕАЭС. 2020.²⁴ ФС.2.1.9.14. Однородность дозированных единиц. Фармакопея ЕАЭС. 2020.²⁵ ФС.2.1.2.31. Потеря в массе при высушивании. Фармакопея ЕАЭС. 2020.²⁶ ФС.2.1.9.3. Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Фармакопея ЕАЭС. 2020.²⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906-annex>²⁸ Там же.

Предложенная технология ограничена предварительной лабораторной оценкой параметров получения ТЖК. Результаты работы могут быть использованы в целях последующей количественной оценки рисков для качества ГЛФ, поз-

воляют в дальнейшем уточнить технологические параметры и подготовить опытно-промышленные серии в рамках фармацевтической разработки ТЖК со сложным экстрактом заманихи высокой, софоры японской и душицы обыкновенной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nowalk MP, Balasubramani GK, Sax TM, et al. Physical health and mental health functional status during and following hospitalization for an acute respiratory illness. *Brain Behav Immun Health*. 2020;1:100004. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100004>
2. Khatun MS, Rahman MA, Sohel M, et al. Plant-derived therapeutics for COVID-19: Clinical effectiveness and research evolution through bibliometric mapping. *J Herb Med*. 2026;58:101103. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2026.101103>
3. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, et al. *Oplopanax elatus* (Nakai) Nakai: Chemistry, traditional use and pharmacology. *Chin J Nat Med*. 2014;12(10):721–9. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(14\)60111-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(14)60111-4)
4. Казеев ИВ, Ионов НС, Шевченко ВЕ и др. Вторичные метаболиты *Oplopanax elatus*: возможности стандартизации мультитроадаптогена для профилактической онкологии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(1):29–36. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2023-57-1-29-36> Kazeev IV, Ionov NS, Shevchenko VE, et al. Secondary metabolites of *Oplopanax elatus*: Possibilities for standardization of a multitytroadaptogen for preventive oncology. *Pharm Chem J*. 2023;57(1):75–82. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02853-w>
5. Guo N, Chen Z, Cao SC, Shang FD. *Sophora japonica* L. bioactives: Chemistry, sources, and processing techniques. *Food Front*. 2024;5(3):1166–87. <https://doi.org/10.1002/fft2.367>
6. Ghatti SA, Garagaet M, Chatterjee A. A comprehensive review on *Sophora japonica*: Ethnomedicinal, phytochemistry & pharmacological aspects. *Nat Prod J*. 2024;14(4):1–18. <https://doi.org/10.2174/0122103155271056230927105208>
7. Soltani S, Shakeri A, Iranshahi M, Boozari M. A review of the phytochemistry and antimicrobial properties of *Origanum vulgare* L. and subspecies. *Iran J Pharm Res*. 2021;20(2):268–85. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.113874.14539>
8. Al-Snafi AE. Traditional uses, bioactive constituents and pharmacological importance of *Origanum vulgare* – A review. *IJBPSA*. 2024;8(2):79–95. <https://doi.org/10.53771/ijbpsa.2024.8.2.0088>
9. Aru PB, Gulhane MS, Katekar VA, Deshmukh SP. Quality by Design (QbD) in pharmaceutical development: A comprehensive review. *GSC Biol Pharm Sci*. 2024;26(1):328–40. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2024.26.1.0019>

Дополнительная информация. Рисунки S1–S5 размещены на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Ефимов — работа с источниками литературы, подготовка и проведение эксперимента, написание текста рукописи, формулировка выводов; О.Н. Абросимова — концепция работы, участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Supplementary information. Figures S1–S5 are available on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-906-annex>

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Andrei V. Efimov worked with literature sources, prepared and conducted the experiment, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Olesya N. Abrosimova conceptualized the study, participated in formulating the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ефимов Андрей Владимирович / Andrei V. Efimov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9853-6552>

Абросимова Олеся Николаевна, канд. фарм. наук, доцент / **Olesya N. Abrosimova**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>

Поступила 21.04.2026

После доработки 23.07.2026

Принята к публикации 18.08.2026

Online first 10.09.2026

Received April 21, 2026

Revised July 23, 2026

Accepted August 18, 2026

Online first September 10, 2026