

УДК 615.014

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-133-144

**ВЛИЯНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛИРОВАНИЯ
НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ТАБЛЕТОК
НА ПРИМЕРЕ ПАРАЦЕТАМОЛА**

**FORMULATION AND TECHNOLOGY INFLUENCE ON RELEASE RATE OF DRUG
FROM TABLETS IN CASE OF PARACETAMOL**

**Н.И. Филиппова, В.А. Вайнштейн, П.С. Грецов
N.I. Filippova, V.A. Vainshtein, P.S. Gretskov**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
Russia, 197376, Saint-Petersburg, Prof. Popov St., 14-A

E-mail: natalia.philippova@pharminnotech.com

Аннотация

На примере парацетамола исследовано влияние технологии гранулирования и содержания полимера-пролонгатора на технологические свойства получаемых гранул и высвобождение действующего вещества. Проведено сравнительное исследование трех видов внесения гранулирующего раствора полимера (ГПМЦ) в состав гранул: нанесение полимера на гранулы в пеллетизере; нанесение полимера в аппарате псевдоожиженного слоя (ПОС); гранулирование состава в скоростном миксере (модель High Shear). Изучены свойства получаемых гранул и таблеток из этих гранул. Исследована зависимость скорости и степени высвобождения парацетамола от технологии гранулирования и от количества внесенного в состав гранул полимера. Установлено, что способ гранулирования в миксере обеспечивает оптимальные технологические свойства гранул и таблеток и лучшую воспроизводимость технологического процесса. Внесение ГПМЦ в пределах 15–30% позволяет регулировать высвобождение действующего вещества в течение 2-4 часов, что является полезным фактором для субстанций нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), обладающих местнораздражающим действием.

Abstract

The influence of granulation technology and prolongation polymer content on technological properties of obtained granules and drug release was investigated on paracetamol.

The comparison of three introduction types of granulation polymer solution (HPMC) in granules formulations was researched. There are: polymer application on granules surface in pelletizer, polymer application in fluid bed dryer and formulation granulation in high-shear mixer. Properties of obtained granules and tablets from these granules were observed. The addiction of paracetamol release speed and rate from granulation technology and amount of polymer in granules formulation was investigated. It was found, that granulation method in mixer allowed getting granules and tablets with optimal technological properties and better reproducibility of technological process. The HPMC addition of within 15-30% permits to regulation of drug release in 2-4 hours. That is useful factor for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) substances having local irritating effect.



Ключевые слова: гранулирование, ПОС, миксер-гранулятор, ГПМЦ, парацетамол, замедление высвобождения

Keywords: granulation, fluid bed dryer, high-shear mixer, HPMC, paracetamol, sustain release

Введение

Гранулирование позволяет придать порошкам необходимые технологические свойства: сыпучесть, прессуемость, сниженная гигроскопичность, насыпная масса, которые являются необходимыми условиями достижения однородности дозирования при таблетировании [Chugh et.al, 2012].

Регулирование высвобождения на стадии гранулирования может быть достигнуто путем нанесения пленочного покрытия или введения полимера в состав гранул [Филиппова и др., 2017; Сон и др., 2017; Филиппова, Вайнштейн, 2017]. Такими полимерами могут являться, например, производные целлюлозы: ацетатфталатцеллюлозы (АФЦ), поливинилацетатфталат (ПВАФ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), полиметилметакрилаты (ПММА), шеллак и др [Иванов, Филиппова, 2015; Демина, 2016].

Нанесение пленочного покрытия может осуществляться на гранулы или таблетки, а также полимер может вводиться в состав гранулирующего раствора при получении гранул. Гранулы или пеллеты в дальнейшем могут быть помещены в твердые желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки [Shanmugam, 2015].

Цель

Определение влияния состава и технологии гранулирования на технологические свойства гранул и высвобождение действующего вещества (ДВ) из таблеток.

Материалы и методы

Материалы, использовавшиеся при изготовлении опытных образцов таблеток:

- ибупрофен (CAS № 15687-27-1, Sinoway Industrial Co., Ltd., Китай);
- микрористаллическая целлюлоза (МКЦ) (MICROCEL[®] MC-101) (CAS № 9004-34-6, Blanver Farmoquímica Ltda, Бразилия);
- лактозы моногидрат (CAS № 10039-26-6, Meelunie B.V., Нидерланды);
- крахмал картофельный, х.ч. (CAS № 9005-25-8, ЗАО «Вектон», Россия);
- гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ 6 cP) (CAS № 9004-65-3, Sensient Technologies Co., Великобритания);
- стеарат магния, х.ч. (РЕАКТИВ, Россия);
- твин-80 (CAS № 9005-65-6, ЗАО «Вектон», Россия); ПЭГ-1500 (CAS № 25322-68-3, ГК «Норкем», Россия).

Методы, использовавшиеся при изготовлении и контроле опытных образцов таблеток:

1. Таблетирование.

Гранулят опудривали стеаратом магния. Таблетки прессовали на однопуансонной таблеточной машине (Single punch tablet press, KORSCH XP 1, Германия), диаметр таблетки 10 мм, средняя масса 400 мг.

2. Оценка полученных таблеток.

Влияние состава и технологии гранулирования на высвобождение оценивали с применением теста «Растворение».

3. Тест «Растворение».

Тест «Растворение» выполняли на приборе «Растворение» USP тип II (Erweka DT 728, Frankfurt, Германия), параметры, указаны в таблице 1:

Таблица 1
Table 1

Параметры проведения теста «Растворение»
Parameters of the dissolution test

Параметр:	Значение:
Тип аппарата	Лопастная мешалка
Скорость вращения мешалки	50 об/мин
Продолжительность опыта	2 ч (гранулы), 4 ч (таблетки)
Температура среды для растворения	(37.0±0.1) °С
Объем среды для растворения	500 мл
Среда растворения	Фосфатный буфер (рН 7,2)
Отбор проб: - объем пробы; - разведение пробы; - временные интервалы: ▪ гранулы; ▪ таблетки.	1.5 мл 1:3 15; 30; 45; 60; 80; 100; 120 мин 15; 30; 45; 60; 90; 120; 240 мин
Фильтр	Millex 0,45 мкм
Метод количественного определения	УФ спектрометрия при 243 нм.

Экспериментальная часть

Составы и методы, использованные при изготовлении опытных образцов таблеток и гранул:

В качестве модельного вещества, позволяющего произвести сравнение исследуемых технологий гранулирования, был выбран парацетамол. Выбор парацетамола обусловлен тем, что он достаточно легко высвобождается, входит в состав многих лекарственных препаратов, обладает технологическими свойствами, присущими многим субстанциям нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Концентрация парацетамола легко определяется спектрофотометрически в средах высвобождения.

Схема эксперимента отражена на рисунке 1 и состоит из процессов получения первичных гранул, их модификации, которая заключалась в нанесении на первичные гранулы полимера, регулирующего высвобождение, и их анализе. С целью изучения влияния процесса гранулирования на высвобождение ЛВ модифицированные гранулы прессовали в таблетки, для которых затем проводили тест «Растворение».

В соответствии со схемой эксперимента (рис. 1) готовили первичные гранулы парацетамола (табл. 2), на которые затем осуществляли нанесение раствора или суспензии полимера в трех аппаратах. Полученные каждым из трех способов гранулы прессовали в таблетки для изучения высвобождения ДВ. Дозировка 20 мг/табл. выбрана потому, что она примерно соответствует дозировкам многих современных препаратов НПВС (мелоксикам, лорноксикам, индометацин, пироксикам и др.). Содержание парацетамола в составе таблетной смеси составляет 5%, что соответствует 20 мг на таблетку массой 400 мг.

Первичные гранулы, получали методом влажного ситового гранулирования.

Таблица 2
Table 2

Составы первичных гранул
Primary granules formulations

№ варианта	1	2	3
Состав гранул, %			
Парацетамол	5	5	5
Лактоза	71	60	49
МКЦ	24	20	16
ГПМЦ	-	15	30
Итого:	100	100	100

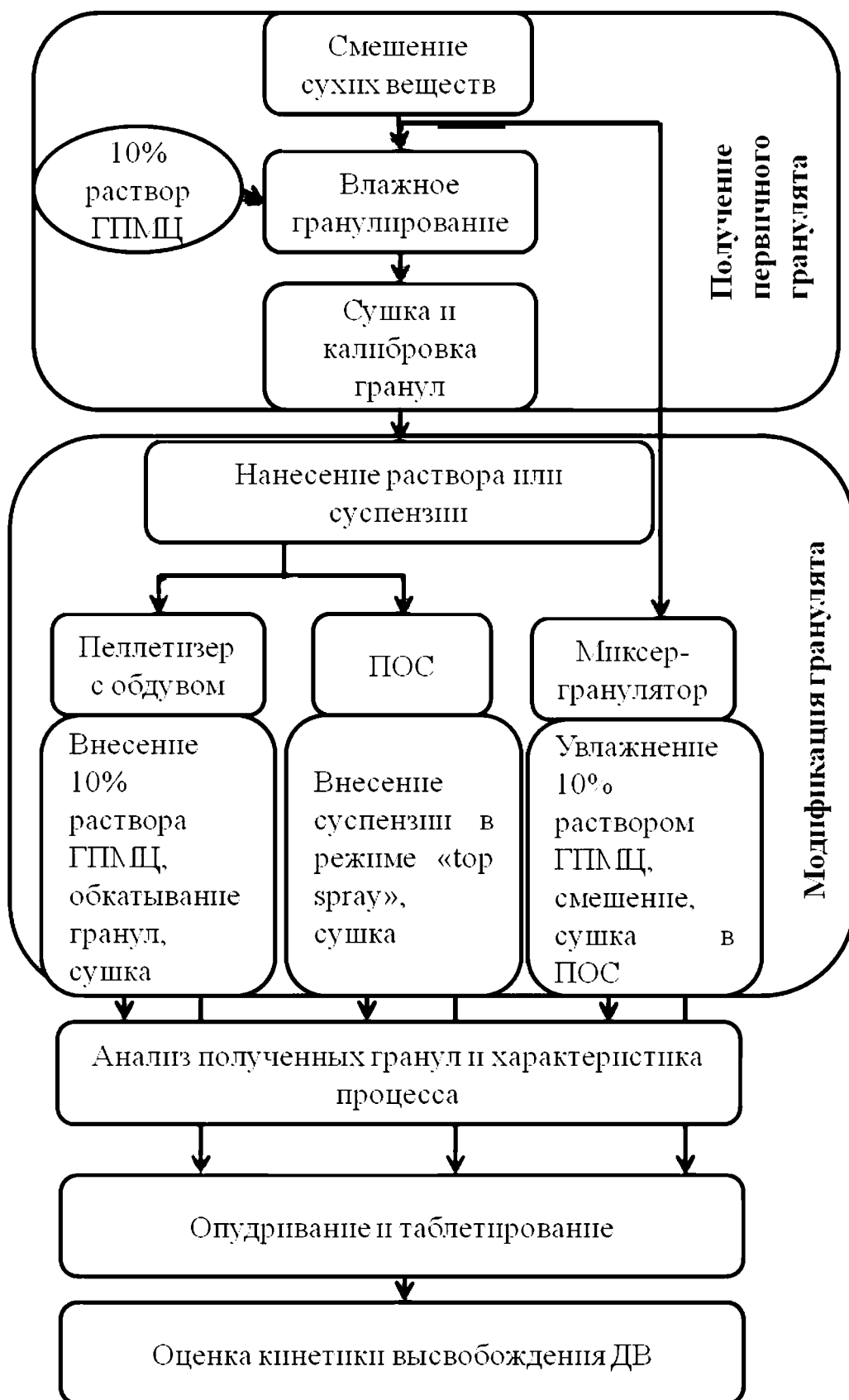


Рис. 1. Дизайн эксперимента
Fig. 1. The experiment design



1. Приготовление гранулирующего раствора (10% ГПМЦ):

10 г ГПМЦ точно взвешивали, помещали в стеклянную колбу на 200 мл и приливали 89 мл горячей воды, взбалтывали до получения однородной суспензии. Затем добавляли 1 мл твин-80 и перемешивали до полного растворения. Охлаждали до комнатной температуры.

Приготовление первичного гранулята:

Все ингредиенты просеивали через сито с размером отверстий 0.5 мм. Компоненты взвешивали в соответствии с таблицей 2, помещали в ступку и перемешивали. Увлажняли гранулирующим раствором (10% ГПМЦ) и тщательно перемешивали до получения однородной влажной массы. Затем массу протирали через сито с размером отверстий 3 мм и подсушивали (60°C, 10 мин), снова протирали (размер отверстий сита - 3 мм). Полученные гранулы сушили в сушильном шкафу ШС-80-01-СПУ (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия) при 60 ° С до постоянной массы. Потеря в массе при высушивании составляла не более 3.0%. Сухие гранулы калибровали на сите с размером отверстий 3 мм.

2. Гранулирование и нанесение полимера в пеллетизере:

10% раствор ГПМЦ наносили на первичные гранулы в пеллетизере с обдувом.

Перед началом работы, производили настройку аппарата. В котел засыпали навеску первичных гранул, включали привод. Регулировали скорость вращения вала и угол вращения котла. Первичный гранулят помещали в барабан пеллетизера, включали двигатель и подключали обдув (t=60°C), постепенно наносили гранулирующий раствор распылением на движущуюся массу. Для предотвращения образования агломератов дополнительно осуществляли периодическое перемешивание. Полученные гранулы перемещали на поддон и досушивали в сушильном шкафу (60°C, 20 мин). После окончания процесса сушки, осуществляли обкатку гранул. Характеристика процесса и полученных гранул приведена в таблице 4.

Лабораторная модель аппарата (пеллетизера) идентична предложенной компанией Eгweka.

Пеллетизер состоит из двух основных элементов: барабана и привода.

Выбранный объем загрузки – 50÷100 г (что составляет 7÷15% от объема барабана); скорость вращения привода варьировали в пределах 50÷250 об/мин.; угол наклона составлял 30÷45°; для осуществления сушки в процессе гранулирования напротив аппарата размещается устройство для обдува тёплым воздухом.

3. Гранулирование и нанесение полимера в аппарате псевдооживленного слоя (ПОС):

Приготовление гранулирующей суспензии

С целью увеличения массы покрытия при гранулировании в ПОС в состав гранулирующей суспензии вводили ингредиенты состава гранул-ядер: лактозу и МКЦ.

Таблица 3
Table 3

Состав гранулирующей суспензии
Granulation suspension formulation

Гранулирующая суспензия	Состав ингредиентов в %
ГПМЦ	6.0
Твин-80	0.8
ПЭГ-1500	4.0
Лактоза	6.1
МКЦ	6.1
Вода	75.0
Итого:	100

Все ингредиенты просеивали через сито с размером отверстий 0.5 мм. Отвешивали необходимые количества лактозы и МКЦ (табл. 3) и смешивали. Затем взвешивали соответствующее таблице 3 количество ГПМЦ и ПЭГ, помещали в фарфоровый стакан на 1000 мл, приливали горячую воду, гомогенизировали до однородной суспензии. Вносили твин-80 и перемешивали до полного растворения. Охлаждали до комнатной температуры с периодическим взбалтыванием до получения прозрачного, вязкого раствора. К раствору небольшими порциями добавляли смесь лактозы и МКЦ, осуществляли интенсивное механическое перемешивание до получения однородной суспензии. Охлаждали на воздухе. Проверяли однородность суспензии и фильтровали через сито с размером отверстий 0.28 мм.

Первичный гранулят загружали в продуктовую камеру аппарата ПОС («Aeromatic-Fielder»). Гранулирующую суспензию подавали сверху через форсунку (top spray), посредством перистальтического насоса. С интервалом 30 минут установку отключали и проводили проверку на однородность покрытия гранул. Гранулирование проводили до образования гранул, избегая образования крупных агломератов. Высушивание производили в потоке воздуха после остановки подачи раствора. Цикл гранулирования проводили до израсходования расчетного раствора гранулирующей суспензии. Характеристика процесса и полученных гранул приведена в таблице 4.

4. Гранулирование и внесение полимера в высокоскоростном миксере-грануляторе:

Все ингредиенты просеивали через сито с размером отверстий 0.5 мм. Компоненты взвешивали в соответствии с таблицей 2, помещали в ступку и перемешивали. Увлажняли гранулирующим раствором (10% ГПМЦ) и тщательно перемешивали до получения однородной влажной массы. Увлажненную массу загружали в миксер-гранулятор (типа High Shear), закрывали крышкой и запускали мешалку. Процесс вели до образования однородных влажных гранул небольшого размера.

Лабораторная модель скоростного смесителя-гранулятора представляет собой емкостной аппарат вместимостью до 1 л, снабженный высокоскоростной мешалкой. Процесс образования гранул происходит в закрытой емкости. Мешалку включали периодически импульсами по 10-15 с. Полученные гранулы высушивали в ПОС. Характеристика процесса и полученных гранул приведена в таблице 4.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика гранул парацетамола, полученных с применением разного аппаратурного оформления процесса грануляции

Для сравнения процессов были выбраны аппараты, позволяющие осуществить гранулирование в лабораторном масштабе. Каждым из описанных методов были получены однородные гранулы, удобные как для фасовки в капсулы, так и для таблетирования.

Сравнительные характеристики полученных гранул представлены в таблице 4.

Процесс гранулирования в пеллетизере сравнительно длительный и трудоемкий, требует постоянного контроля температуры слоя гранулята, подачи гранулирующей жидкости, контроля за образованием агломератов. Гранулы, полученные в пеллетизере, имеют относительно крупные размеры, что связано, вероятно, с нанесением дополнительного слоя полимера и меньшей интенсивностью процесса истирания. Гранулы неправильной формы, обкатанные, с явно уплотненной наружной поверхностью. Однако, объем лабораторного пеллетизера и малая масса загрузки (менее 100 г) не позволяет осуществить достаточную обкатку поверхности гранул, необходимую для образования пеллет и получения пленочного покрытия.

Гранулирование в ПОС также является длительным процессом и сопровождается большими потерями (унос тонкой фракции и потери гранулирующей жидкости). Гранулят имеет однородный внешний вид, неравномерный полидисперсный фракционный состав и



менее плотную структуру, чем в пеллетизере. Получение сплошного покрытия также не достигается.

Однако при нанесении раствора/суспензии полимера в режимах пеллетизера и ПОС происходит насыщение наружного слоя гранул полимером, что может отразиться на скорости и степени высвобождения.

Таблица 4
Table 4

Технологические свойства гранул и характеристика процесса гранулирования
Technological properties of granules and granulation process characteristic

№ п.п.	Технология		Пеллетизер с обдувом	ПОС	Миксер-гранулятор
	Контролируемый параметр				
1	Загрузка, г		70	250	100
2	Характеристика процесса		длительный процесс, необходим контроль температуры материала и образования агломератов (дополнительное перемешивание)	длительный процесс, ограничен скоростью подачи гранулирующей жидкости и длительностью процесса сушки	быстрое увлажнение и перемешивание, длительность процесса сушки в ПОС составляет 30-40 мин
3	Общая продолжительность процесса, мин.		120	80	40-45
4	Насыпная плотность, кг/м ³		410±20	550±30	620±25
5	Прочность на истирание, %		97.3	96.5	99.6
6	Внешний вид гранул (в соответствии со шкалой желательности*)		2	3	4
7	Фракционный состав, %	0.5<d<1.0 мм	11.3–13.2	42.3–44.8	32.9–33.6
		1.0<d<3.0 мм	77.4–78.9	46.2–47.6	61.1–63.3
8	Выход целевой фракции (0.5-3.0 мм), %		88.7–92.1	88.5–92.4	94.0–96.9
Высвобождение парацетамола из гранул					
9	Количество высвободившегося парацетамола из составов с 30% ГПМЦ, %	10 мин	73	69	70
		60 мин	84	83	87
		240 мин	92	92	95

Примечание:

Для оценки внешнего вида полученных гранул нами предложена шкала желательности*:

5 – гранулы округлой формы, обкатанные, гладкие;

4 – гранулы неправильной формы, обкатанные, отсутствуют острые края;

3 – гранулы неправильной формы, неоднородные;

2 – гранулы неправильной формы, неоднородные, имеют выступы и острые края;

1 – гранулы неправильной формы, неоднородные, имеют выступы и острые края, рассыпаются при перемешивании.

Гранулирование в миксере-грануляторе, с последующей сушкой в ПОС позволяет получить гранулят с достаточной прочностью на истирание, однородным внешним видом и с фракционным составом, наиболее пригодным для прессования таблеток. Потери при использовании этого метода наименьшие из трёх исследуемых, метод является удобным и не требует больших временных затрат. В процессе гранулирования получаются плотные влажные гранулы, которые затем высушивают в кипящем слое. Однако даже с учетом времени высушивания процесс остаётся наименее длительным и трудозатратным.

Таким образом, гранулирование в миксере-грануляторе (типа High shear) с последующей сушкой в установке ПОС является предпочтительным. Такой способ технологически более простой и быстрый, требует меньшего расхода гранулирующей жидкости. Высокая скорость смешения позволяет достичь большей плотности и получить достаточно однородные по фракционному составу гранулы.

Было исследовано влияние трех методов гранулирования, а также содержания полимера-пролонгатора (ГПМЦ) на профиль высвобождения ДВ из таблеток.

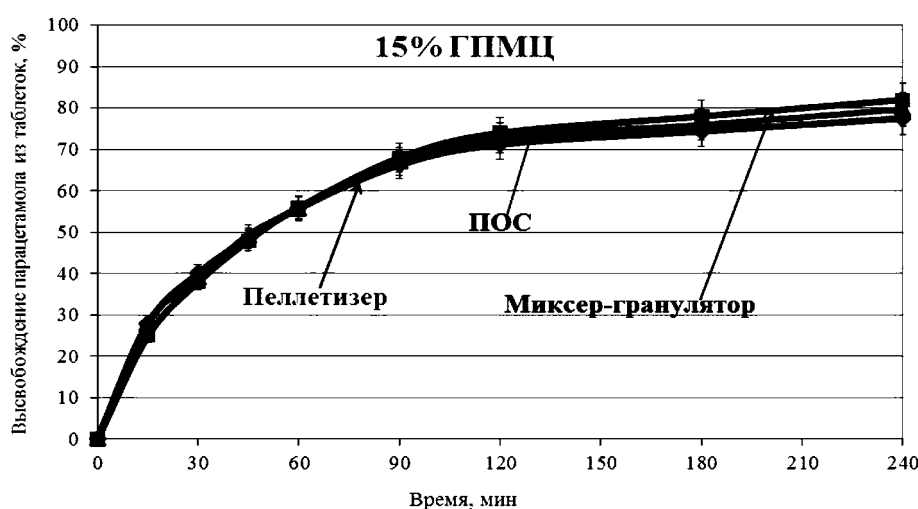


Рис. 2. Профили высвобождения парацетамола из таблеток, содержащих 15% ГПМЦ в составе первичных гранул и полученных в разных типах гранулирующих устройств
Fig. 2. Paracetamol dissolution profiles from tablets containing 15% HPMC in primary granules formulations and obtained in different granulation devices types

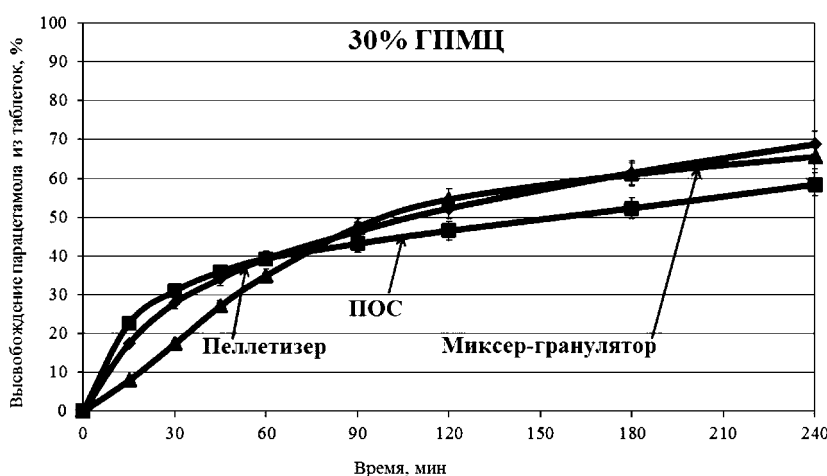


Рис. 3. Профили высвобождения парацетамола из таблеток, содержащих 30% ГПМЦ в составе первичных гранул, и полученных в разных типах гранулирующих систем
Fig. 3. Paracetamol dissolution profiles from tablets containing 30% HPMC in primary granules formulations and obtained in different granulation devices types



Независимо от способа гранулирования высвобождение парацетамола из таблеток в течение 4 ч составляет: при 15% ГПМЦ –78÷82%, а при 30% ГПМЦ –58÷68% (рис. 2, 3). При этом воспроизводимость процесса по скорости и степени высвобождения для таблеток, содержащих 15% ГПМЦ выше, чем с 30% ГПМЦ.

Таким образом, введение ГПМЦ в состав таблеток в количестве 15-30% позволяет регулировать степень высвобождения ДВ, что существенно для НПВС, оказывающих местнораздражающее действие.

Аппаратурное оформление процесса гранулирования не оказывает значительного влияния на профиль высвобождения парацетамола из таблеток. Следовательно, выбор технологии гранулирования может быть произведен исходя из технологических и экономических соображений.

На основании комплексной оценки всех вышеизложенных параметров (характеристика процесса, свойства полученных гранул, степень высвобождения ДВ) можно заключить, что гранулы состава 3, полученные с применением миксера-гранулятора являются предпочтительными. Гранулы имеют хорошие технологические свойства (низкая истираемость, хорошая насыпная плотность) и позволяют осуществить регулирование высвобождения в период до 4 ч. По технологическим свойствам этот вариант пригоден как для фасовки гранул в саше-пакетики по 1 г и твёрдые желатиновые капсулы, так и для прессования таблеток.

Изучение влияния содержания ГПМЦ в составе таблеток на высвобождение парацетамола

Степень и скорость высвобождения зависят от содержания ГПМЦ в составе таблеток. Для изучения влияния содержания ГПМЦ на кинетику высвобождения образцы готовили следующим образом:

- 1) получали гранулы двух типов: А – не содержащие ГПМЦ (с быстрым высвобождением), и Б – содержащие 30% ГПМЦ (с медленным высвобождением) (табл. 5);
- 2) гранулы типов А и Б (с разным содержанием ГПМЦ) смешивали в различных соотношениях (%) (табл. 6);
- 3) прессовали таблетки (400 мг, 10 мм).

Таблица 5
Table 5

Составы гранул быстрого и медленного высвобождения
Immediate and sustained release granules formulations

Состав гранул, %	А	Б
Парацетамол	5	5
Лактоза	59	43
Крахмал картофельный	30	-
МКЦ	-	15
ГПМЦ	-	30
ГПМЦ (в составе гранул. р-ра)	-	5
Твин-80 (в составе гранул. р-ра)	-	1
Лактоза (в составе гранул. р-ра)	5	-
Магния стеарат	1	1
Итого	100	100

Таблица 6
Table 6Составы экспериментальных образцов с разным содержанием ГПМЦ
Experimental formulations with different HPMC content

Образец	1	2	3	4	5	6
Составы, %						
А	100	75	50	25	10	0
Б	0	25	50	75	90	100
Итого ГПМЦ в составе таблетки, %	0	7.5	15	22.5	27	30

Результаты теста «Растворение» таких таблеток представлены на рисунке 4.

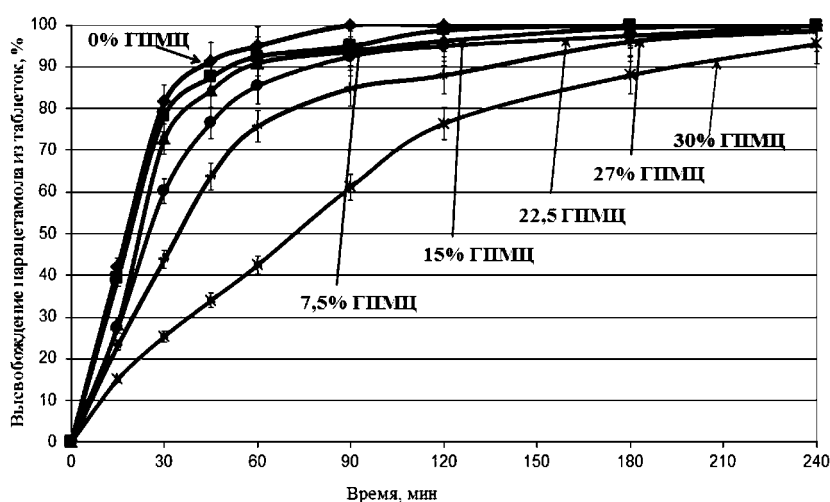


Рис. 4. Влияние содержания ГПМЦ на кинетику высвобождения парацетамола из таблеток (составы 1-6, таблица 6)

Fig. 4. The HPMC containing influence on paracetamol release kinetic from tablets (formulations 1-6, table 6)

Введение ГПМЦ в количестве до 20 % в таблетки, полученные с использованием гранулирования в миксере-грануляторе, практически не влияет на скорость высвобождения ДВ. Дальнейшее увеличение содержания ГПМЦ в составе таблеток приводит к замедлению высвобождения ДВ. Следует отметить высокую воспроизводимость профилей высвобождения ДВ из таблеток, полученных с использованием гранулирования в миксере-грануляторе.

Образец 6, содержащий 30% ГПМЦ, показывает наиболее равномерное высвобождение в течение 2-4 ч.

Заключение

Установлено, что гранулирование в миксере-грануляторе с последующей сушкой в ПОС позволяет получить гранулы с заданными технологическими параметрами. Такой способ также является наиболее технологичным из исследованных, а получаемые гранулы обладают наилучшими технологическими свойствами.

Все три технологии, разработанные на примере таблеток парацетамола, обеспечивают сходные кинетики высвобождения ДВ.

Изучение влияния содержания ГПМЦ в составе на кинетику высвобождения парацетамола из таблеток показало, что увеличение содержания полимера позволяет осуще-

ствить регулирование высвобождения ДВ из таблеток. Определены составы и технология модельных таблеток на примере парацетамола, позволяющие осуществить регулирование высвобождения в заданном временном интервале.

Список литературы References

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сизяков С.А., Машутин А.Б., Алексеева С.К., Дитковская А.Г. 2009. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением. Фармация, 6: 49–55.
Alekseev K.V., Blynskaia E.V., Sizjakov S.A., Mashutin A.B., Alekseeva S.K., Ditkovskaja A.G. 2009. Vspomogatel'nye veshhestva v tehnologii tabletok s modifitsirovannym vysvobozhdeniem [Excipients in the technology of modified-release tablets]. Farmacija, 6: 49–55. (in Russian)
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., т.2 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/849/z
State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed., vol. 2 [Electronic resource]. Access mode: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/849/z (in Russian).
3. Демина Н.Б. 2016. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор). Химико-фармацевтический журнал, 50 (7): 74–80.
Demina N.B. 2016. Sovremennye tendencii razvitija tehnologii matrichnyh lekarstvennyh form s modifitsirovannym vysvobozhdeniem (obzor) [Modern trends in the development of matrix dosage forms with modified release technology (review)]. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal]. 50 (7): 74–80. (in Russian)
4. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. 2009. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. Успехи современного естествознания, 10: 30–33.
Egoshina U.A., Potselueva L.A. 2009. Sovremennye vspomogatel'nye veshhestva v tabletochnom proizvodstve [Modern excipients for tablet production]. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya, 10: 30–33. (in Russian)
5. Журавлева М.В., Обжерина А.Ю. 2011. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2: 31–34.
Zhuravleva M.V., Obzherina A.Ju. 2011. Aktual'nye voprosy povyshenija bezopasnosti primenija nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: znachenie farmakogeneticheskikh issledovanij [Current issues of increasing NSAIDs safety: the importance of pharmacogenetic studies]. Vedomosti nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya, 2: 31–34. (in Russian)
6. Иванов П.С., Филиппова Н.И. 2015. Регулирование высвобождения нестероидных противовоспалительных средств из твердых лекарственных форм с целью снижения раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В кн.: Сборник материалов V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2015 г.). Санкт-Петербург, Изд-во СПбХФА: 285–289.
Ivanov P.S., Filippova N.I. Regulirovanie vysvobozhdenija nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv iz tverdyyh lekarstvennyh form s cel'ju snizhenija razdrzhajushhego dejstvija na slizistuju obolochku zheludochno-kishechnogo trakta. [NSAIDs release regulation from solid dosage forms with aim of GIT mucos irritating effect decreasing]. In: Sbornik materialov V Jubilejnoj Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaja farmacija – potencial budushhego» [Digest of V Anniversary All-Russian science conference of students and post-graduate students with international participation «Young pharmacy – future potential»] (Saint-Petersburg, 20-21 April 2015 г.). Saint-Petersburg, SPCPA Publishing House: 285–289.
7. Смахова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А., Родыгина А.Н., Турецкова Н.Н. 2013. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств, 2 (1): 26–30.
Smehova I.E., Petrova U.M., Kondrat'eva I.A., Rodygina A.N., Tureckova N.N. 2013. Test «Rastvorenie» i sovremennye podhody k ocenke jekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov (obzor) [Dis-



solution test and modern approaches to evaluation of drugs equivalence (an review)]. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*, 2 (1): 26–30. (in Russian)

8. Сон А.В., Филиппова Н.И., Вайнштейн В.А. 2017. Регулирование профиля растворения матричных таблеток парацетамола на основе карбомеров. *Химико-фармацевтический журнал*. 51 (5): 51–55.

Son A.V., Filippova N.I., Vainshtein V.A. 2017. Regulirovanie profilja rastvorenija matrichnyh tabletok paracetamola na osnove karbomerov [Controlled profile of paracetamol release from matrix tablets based on carbomers]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal]. 51 (5): 51–55. (in Russian)

9. Филиппова Н.И., Вайнштейн В.А. 2017. Матричные таблетки на основе карбомеров: регулирование высвобождения мелоксикама. *Фармация*. 66 (7): 22–25.

Filippova N.I., Vainshtein V.A. 2017. Matrichnye tabletki na osnove karbomerov: regulirovanie vysvobozhdenija meloksikama [Carbomer-based matrix tablets: control of meloxicam release]. *Farmaciya*. 66 (7): 22–25. (in Russian)

10. Филиппова Н.И., Вайнштейн В.А., Сон А.В., Минина С.А. 2017. Регулирование высвобождения ибупрофена из матричных таблеток на основе карбопола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 18 (1): 58–64.

Filippova NI, Vainshtein VA, Son AV, Minina SA. 2017. Regulirovanie vysvobozhdenija ibuprofena iz matrichnyh tabletok na osnove karpopola [Regulation of ibuprofen release rate from matrix tablets]. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. 18 (1): 58–64. (in Russian)

11. ФС 42-0268-07. Парацетамол. Субстанция-порошок. Дата введения 06.10.2007.

PhS 42-0268-07. Paracetamol. Substance-powder. Date of introduction 06.10.2007. (in Russian)

12. Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В. 2012. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов. *Фундаментальные исследования*, 52: 436–440.

Khadzhieva Z.D., Kyznecov A.V., Birukova D.V. 2012. Tehnologicheskie aspekty ispol'zovanija vspomogatel'nyh veshhestv v proizvodstve lekarstvennyh preparatov [Technological aspects of use of auxiliary substances in manufacture of medical products]. *Fundamental'nye issledovanija* [Fundamental research], 52: 436–440.

13. Aulton ME. 2008. *Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacture of Medicines*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone Elsevier: 99–102.

14. Bhowmik D., Gopinath H.B.P., Lumar, Duraival S., Kumar K.P.S. 2012. Controlled Release drug delivery system. *The Pharma innovation*, 1: 322–324.

15. Chugh I., Seth N., Rana A.C., Gupta S. 2012. Oral sustained release drug delivery system: an overview. *International research journal of pharmacy*, 3 (5): 57–62.

16. Li H., Hardy R.J., Gu X. 2008. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets. *AAPS PharmSciTech*, 9 (2): 437–443.

17. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK (2009).

18. Shanmugam S. 2015. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*. 5 (1): 55–63.

19. Thombre A.G. 2005. Assessment of the feasibility of oral controlled release in an exploratory development setting. *Drug Discov. Today*, 10 (17): 1159–1166.

20. Wen H., Park K. 2010. *Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice*. Canada: John Wiley & Sons Inc., 364 p.