

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-131-137>
УДК 615.014.21



Оригинальная статья / Research article

Масштабирование процесса гранулирования в условиях GMP тренинг-центра и оценка возможных рисков

О. Н. Абросимова*, М. А. Буракова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Абросимова Олеся Николаевна. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

ORCID: О. Н. Абросимова – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>; М. А. Буракова – <https://orcid.org/0000-0002-3880-0359>.

Статья поступила: 12.05.2021

Статья принята в печать: 30.06.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

Резюме

Введение. В технологии твердых лекарственных форм часто используют стадию влажного гранулирования. К наиболее сложному с инженерной и технологической точки зрения способу ее реализации можно отнести метод влажной грануляции в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига. Смеситель-гранулятор имеет две мешалки, расположенные во взаимно перпендикулярных плоскостях. С помощью импеллера осуществляется смешивание сухих компонентов, а чоппер, включаясь при распылении увлажнителя, обеспечивает формирование гранулята. Задавая разную частоту вращения чоппера, можно получать гранулят разного размера. Данный гранулятор имеет следующие преимущества: обеспечивает высокий выход продукта ($\geq 99\%$), занимает небольшие рабочие пространства, а замкнутая конструкция обеспечивает защиту окружающей среды.

Цель. Цель исследования – масштабирование процесса гранулирования на примере технологии производства твердых лекарственных форм с использованием стадии влажного гранулирования в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига.

Материалы и методы. В качестве фармацевтической субстанции использовали сухой экстракт «N» и вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (MICROCEL® MC-102), крахмал картофельный, повидон (Plasdone™ K-29/32), стеарат кальция. Гранулят в условиях масштабирования получали в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига SMG3-6-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай). Технологические свойства сухого экстракта «N» и гранулята определяли по методикам, описанным в ГФ XIV.

Результаты и обсуждение. На основании проведенных экспериментальных исследований установлено, что полученный гранулят как и при получении в лабораторных условиях, так и в условиях масштабирования обладает хорошей сыпучестью, а также имеет однородный фракционный состав. Наличие чоппера в смесителе-грануляторе позволило получить более однородный фракционный состав гранулята. Увеличение загрузки в 10 раз не влияло на состав гранулята. При масштабировании процесса гранулирования был проведен анализ рисков, определены и структурированы факторы, влияющие на технологический процесс. Установлено, что наиболее важными являются стадии смешения и непосредственно гранулирование. Для получения однородной смеси была задействована дополнительная единица оборудования – смеситель.

Заключение. В результате масштабирования процесса гранулирования подобраны параметры проведения влажного гранулирования в смесителе-грануляторе (оптимальная загрузка, скорость вращения импеллера и чоппера), оценены технологические свойства полученного гранулята, риски, влияющие на технологический процесс, составлена причинно-следственная диаграмма (диаграмма Исикавы).

Ключевые слова: перенос технологии, масштабирование, гранулирование в смесителе-грануляторе, гранулят, диаграмма Исикавы

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

Вклад авторов. М. А. Буракова, О. Н. Абросимова сделали постановку задачи, выполнение эксперимента, обработку полученных данных, обсуждали результаты и написание текста статьи.

Для цитирования: Абросимова О. Н., Буракова М. А. Масштабирование процесса гранулирования в условиях GMP тренинг-центра и оценка возможных рисков. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):131–137. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-131-137>

Scaling of the Granulation Process in the Conditions of GMP Training Center and Assessment of Possible Risks

Olesya N. Abrosimova*, Marina A. Burakova

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

*Corresponding author: Olesya N. Abrosimova. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

ORCID: Olesya N. Abrosimova – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>; Marina A. Burakova – <https://orcid.org/0000-0002-3880-0359>.

Received: 12.05.2021

Revised: 30.06.2021

Published: 25.08.2021

Abstract

Introduction. The stage of wet granulation is often used in the technology of solids. The method of wet granulation in a mixer-granulator with high shear force can be regarded as the most complicated method of its implementation from the engineering and technological point of view. The mixer-granulator has two mixers located in mutually perpendicular planes. Using an impeller, dry components are mixed, and the chopper, turning on when spraying a humidifier, ensures the formation of granules. By setting different chopper rotational speed, granules of different sizes

© Абросимова О. Н., Буракова М. А., 2021

© Abrosimova O. N., Burakova M. A., 2021

can be obtained. This granulator has the following advantages: it provides a high product yield ($\geq 99\%$), takes up small workspaces, and the closed design ensures environmental protection.

Aim. The aim of the research is to scale the granulation process, on the example of the solids production technology, using the wet granulation stage – in a mixer-granulator with high shear force.

Materials and methods. Dry extract «N» and auxiliary substances were used as a pharmaceutical substance: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (MCC) (MICROCEL® MC-102), potato starch, povidone (Plasdone™ K-29/32), calcium stearate. Granulate under scaling conditions was produced in a mixer-granulator with high shear force. Technological properties of dry extract «N» and granulate were determined by the methods described in National pharmacopeia XIV.

Results and discussion. On the basis of experimental studies, it was found that the resulting granulate, both when obtained under laboratory conditions and under scaling conditions, has good flowability, and also has a homogeneous fractional composition. The presence of a grinder in the mixer-granulator made it possible to obtain a more uniform fractional composition of the granulate. A 10-fold increase in loading did not affect the composition of the granulate. When scaling the pelletizing process, a risk analysis was carried out, factors influencing the technological process were identified and structured. It turned out that the most important stages are mixing and the actual granulation. To obtain a homogeneous mixture, additional equipment was used – a mixer.

Conclusion. As a result of scaling up the granulation process, the parameters of wet granulation in the mixer-granulator (optimal loading, impeller and grinder rotation frequency), technological properties of the resulting granulate, and risks affecting the technological process were selected. were evaluated and a causal diagram (Ishikawa diagram) was drawn.

Keywords: transfer of technology, scaling, granulation in a mixer-granulator, granulate, Ishikawa diagram

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. Marina A. Burakova, Olesya N. Abrosimova made the statement of the problem, implementation of the experiment, processing of obtained data, discussion of the results, and writing the text of the article.

For citation: Abrosimova O. N., Burakova M. A. Scaling of the granulation process in the conditions of GMP training center and assessment of possible risks. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-131-137>

ВВЕДЕНИЕ

В технологии твердых лекарственных форм (ТЛФ) часто используют стадию влажного гранулирования. К наиболее сложному, с инженерной и технологической точки зрения, способу ее реализации можно отнести метод влажной грануляции в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига. Смеситель-гранулятор имеет две мешалки, расположенные во взаимно перпендикулярных плоскостях. С помощью импеллера осуществляется смешивание сухих компонентов, а чоппер, включаясь при распылении увлажнителя, обеспечивает формирование гранулята. Задавая разную частоту вращения чоппера, можно получать гранулы разного размера [1]. Данный гранулятор имеет следующие преимущества: обеспечивает высокий выход продукта ($\geq 99\%$), занимает небольшие рабочие пространства, а замкнутая конструкция обеспечивает защиту окружающей среды. При переувлажнении смеси происходит остановка технологического процесса за счет остановки импеллера.

Трансфер технологии (передача технологии, technology transfer) – логическая процедура, которая обеспечивает передачу какого-либо процесса вместе с документацией и профессиональной экспертизой от разработчика к производителю [2, 3].

Важной частью переноса технологии является масштабирование процесса, которое в основном определяется как увеличение объема серии от лабораторного до промышленного [4, 5].

Как в российской, так и в международной практике выделяют три последовательные основные фазы масштабирования, каждая из которых имеет свои задачи и свое обоснование [4, 6].

Лабораторная фаза – стадия, на которой в лабораторных условиях проводятся научные исследования по разработке метода производства (технологического процесса) лекарственного средства. Как правило, лабораторный масштаб серии составляет от 1/1000 до 1/100 от промышленного масштаба [4].

Для серий промежуточного масштаба, необходимых для клинических исследований, часто используют *пилотную фазу*, в ходе которой лекарственное средство производится при помощи процедуры, полностью представляющей и воспроизводящей процесс, используемый для промышленных серий. Обычно пилотный масштаб составляет 1/10 промышленной серии [4].

Для производства коммерческих (товарных) серий процесс масштабируется до окончательного промышленного объема (*промышленная фаза*). В некоторых случаях изменение технологического процесса от лабораторного масштаба к промышленному требует изменения состава и содержания вспомогательных веществ по сравнению с заявленными при регистрации значениями. Эти изменения могут влиять на качество лекарственных препаратов [4].

Таблетки и капсулы являются наиболее часто используемыми лекарственными формами (ЛФ) при лечении и профилактике различных заболеваний. Пред-

почтительными методами получения указанных ЛФ являются прямое прессование и капсулирование, предусматривающие только смешение активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и вспомогательных веществ. Однако в технологическом процессе выпуска ТЛФ производители прибегают к стадии влажного гранулирования в силу таких причин, как высокое или низкое процентное содержание АФИ в ЛФ, сегрегация массы для таблетирования, плохая сыпучесть и/или прессуемость, высокая адгезия к прессующему инструменту [7]. Кроме того, метод влажного гранулирования позволяет свести содержание пылевой фракции к минимуму, что может снизить процент потерь [8, 9].

При разработке рецептуры и режимов гранулирования преимущественно учитывают: размер частиц гранулируемого материала, свойства связующего вещества (вязкость раствора, поверхностное натяжение) и его концентрацию в растворе, соотношение связующего вещества к гранулируемой массе и способ его введения, влияние скорости и длительности воздействия перемешивающих лопастей и чоппера.

Оснащение и мощность участка ТЛФ симуляционного GMP тренинг-центра Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (Россия) позволяет осуществить передачу технологии с лабораторной фазы на пилотное производство с масштабированием процесса.

Цель. Цель исследования – масштабирование процесса гранулирования на примере технологии производства ТЛФ с использованием стадии влажного гранулирования в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Сухой экстракт «N» (Россия), лактоза моногидрат (CAS № 10039-26-6, Meelunie B.V., Нидерланды), микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (MICROCEL® MC-102) (CAS № 9004-34-6, Blanver Farnuquimica Ltda, Бразилия), крахмал картофельный (CAS № 65996-62-5, Lyskeby Amylex, Чехия), повидон (Plasdone™ K-29/32) (CAS № 9003-39-8, Ashland Inc., США), стеарат кальция (х.ч., ООО «Реактив», Россия).

Методы

1. Получение гранулята в лабораторных условиях.

Сухой экстракт «N» и вспомогательные вещества просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм. Компоненты, входящие в состав гранулята, взвешивали на весах САРТОГОСМ СЕ 623-С (ООО «Сартогосм», Россия) с точностью 0,001 г, в лабораторном смесителе объемом 0,5 литра (Bosch GmbH, Германия) предварительно осуществляли смешение компонентов, а затем – влажное гранулирование. Смесь порошков увлажняли водой очищенной или спиртоводными растворами Plasdone™ K-29/32 различной концентрации. Расход

увлажнителя измеряли на весах САРТОГОСМ СЕ 623-С. Влажную массу гранулировали через сито с размером ячеек 2 мм, затем сушили до остаточной влажности 2 % в сушильном шкафу OF-12G (Jeio Tech, Корея) при температуре 50 °С. Высушенный гранулят калибровали через сито с размером ячеек 1 мм. Лубрикант (стеарат кальция) просеивали через сито с размером ячеек 0,25 мм. Гранулят перемешивали с лубрикантом в течение 5 минут. В лабораторных условиях получали 70,0 г гранулята.

2. Получение гранулята в условиях масштабирования.

Сухой экстракт «N» и вспомогательные вещества просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм. Лактозу, МКЦ, сухой экстракт «N», крахмал картофельный взвешивали на весах Sartorius LA16001S (Sartorius, Германия) с точностью 0,1 г, затем перемешивали в смесителе объемом 3 литра U&M-HD50 Hopper mixer (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай) в течение 15 минут. Гранулирование проводили в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига SMG3-6-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай) с объемом котла 3 литра. Смесь лактозы, МКЦ, крахмала картофельного и сухого экстракта увлажняли 5%-м раствором Plasdone™ K-29/32 при скорости работы импеллера 250–350 об/мин, при скорости чоппера 1500–2000 об/мин. Увлажнитель подавали через загрузочную воронку в емкость гранулятора. Влажный гранулят пропускали через конический калибратор ZLJ-125 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай) с ячейками квадратной формы 6 × 6 мм. Влажный гранулят сушили в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G при температуре в слое 50 °С до остаточной влажности 2 %. Высушенный гранулят пропускали через конический калибратор ZLJ-125 с круглыми ячейками диаметром 1 мм. Перемешивали гранулят со стеаратом кальция в смесителе U&M-HD50 Hopper mixer в течение 5 мин. При масштабировании получено 700,0 г гранулята.

3. Исследование технологических свойств сухого экстракта «N» и гранулята.

Технологические свойства сухого экстракта «N» и гранулята: фракционный состав – ситовой анализ [электромагнитный ситовой шейкер RP 200N (CISA, Испания)], степень сыпучести и угол естественного откоса [тестер сыпучести ERWEKA GT D-63150 (ERWEKA GmbH, Германия)], насыпная плотность [тестер насыпной плотности ERWEKA SVM 221 (ERWEKA GmbH, Германия)], прессуемость [тестер твердости таблеток ERWEKA TBH 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия)], остаточная влажность [анализатор влажности MA-45 (Sartorius, Германия)] – определяли по методикам, описанным в ГФ XIV [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью теоретического обоснования состава гранулята были изучены технологические свойства АФИ – сухого экстракта «N», результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Технологические свойства сухого экстракта «N»

Table 1. Technological properties of dry extract «N»

Показатель качества Level of quality		Сухой экстракт «N» Dry extract "N"	
Описание Description		Аморфный порошок коричневого цвета со сладким запахом, гигроскопичный Amorphous brown powder with a sweet odor, hygroscopic	
Остаточная влажность, % Residual moisture, %		4,67 ± 0,23	
Сыпучесть, с/100 г (насадка 2) Looseness, s/100 g (nozzle 2)		20,5 ± 2,3 с перемешиванием with stirring	
Насыпная плотность, г/см³ Bulk density, g/cm³	ρ ₀	0,33 ± 0,02	
	ρ ₁₂₅₀	0,49 ± 0,02	
Коэффициент прессуемости (индекс Карра) Compression ratio (Carr index)		18 средняя average	
Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °		50–55 неудовлетворительная сыпучесть unsatisfactory flowability	
Фракционный состав, % Fractional composition, %			
Размер The size	> 1 мм > 1 mm	6,00 ± 0,30	
	1...0,710 мм 1...0,710 mm	6,40 ± 0,32	
	0,710...0,500 мм 0,710...0,500 mm	5,55 ± 0,28	
	0,500...0,355 мм 0,500...0,355 mm	74,85 ± 3,74	
	< 0,355 мм < 0,355 mm	7,20 ± 0,36	

По результатам исследования технологических свойств установлено, что сухой экстракт «N» имеет среднюю прессуемость. При изучении сухого экстракта был определен угол естественного откоса (50–55°), что свидетельствует о неудовлетворительной сыпучести порошка, поэтому тест проводили при дополнительном перемешивании во время открытия воронки.

Для улучшения сыпучести и снижения гигроскопичности гранулируемого материала [11] использовали такие наполнители, как лактоза моногидрат [11] и МКЦ (MICROCEL® MC-102).

В качестве связующего вещества был выбран 5%-й раствор Plasdone™ K-29/32 (повидон). Преимуществами использования Plasdone™ K-29/32 является легкая растворимость в воде и спирте, а также способность улучшать растворение и биодоступность лекарственных веществ за счет образования водорастворимых комплексов [12].

Так как сухой экстракт «N» плохо растворим в воде, то необходимо введение в состав гранулята дезинтегрантов. В качестве дезинтегранта использовали крахмал картофельный. В таблице 2 приведен состав гранулята и фактическое количество АФИ и вспомогательных веществ на загрузку.

Таблица 2. Состав гранулята

Table 2. Granulate composition

№	Компонент Component	Количество на загрузку в лабораторных условиях, г Quantity per load in laboratory conditions, g	Фактическое количество на загрузку, г Actual amount per load, g
1	Сухой экстракт «N» Dry extract «N»	3,5	35,0
2	Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	42,0	420,0
3	Микрокристаллическая целлюлоза MICROCEL® MC-102 Microcrystalline cellulose MICROCEL® MC-102	20,3	203,0
4	Крахмал картофельный Potato starch	3,5	35,0
5	Стеарат кальция Calcium stearate	0,7	7,0
Итого: Total		70,0	700,0

Расход 5%-го раствора Plasdone™ K-29/32 в условиях масштабирования составил 250,0, а в лабораторных – 25,0.

Мэппинг (визуализация) процесса гранулирования представлена на рисунке 1.

Технологические свойства гранулята, полученного в лабораторных условиях и при масштабировании, представлены в таблице 3.

На основании проведенных экспериментальных исследований установлено, что полученный гранулят в условиях масштабирования обладает хорошей сыпучестью. В ходе технологического процесса скорость вращения чоппера постепенно увеличивали (1500–1600–1700–1800–1900–2000 об/мин), что позволило получить более однородный фракционный состав гранулята. Увеличение загрузки в 10 раз не повлияло на состав гранулята. Полученный гранулят является полупродуктом для ТЛФ.

При масштабировании процесса гранулирования был проведен анализ рисков, определены и структурированы параметры, влияющие на технологический процесс, что является важной частью процесса трансфера технологии, а также основополагающей фазой предстоящей валидации оборудования и технологического процесса. Результаты представлены в виде диаграммы Исикавы (рисунок 2).

На основании диаграммы Исикавы можно сделать следующие выводы.

При получении гранулята наиболее важными являются стадии:

- 1) смешения (время, скорость, порядок введение компонентов в смесь), поэтому при масштабировании процесса гранулирования была задействована дополнительная единица оборудования – смеситель U&M-HD50 Hopper mixer;



Рисунок 1. Маппинг процесса гранулирования



Figure 1. The granulation process mapping

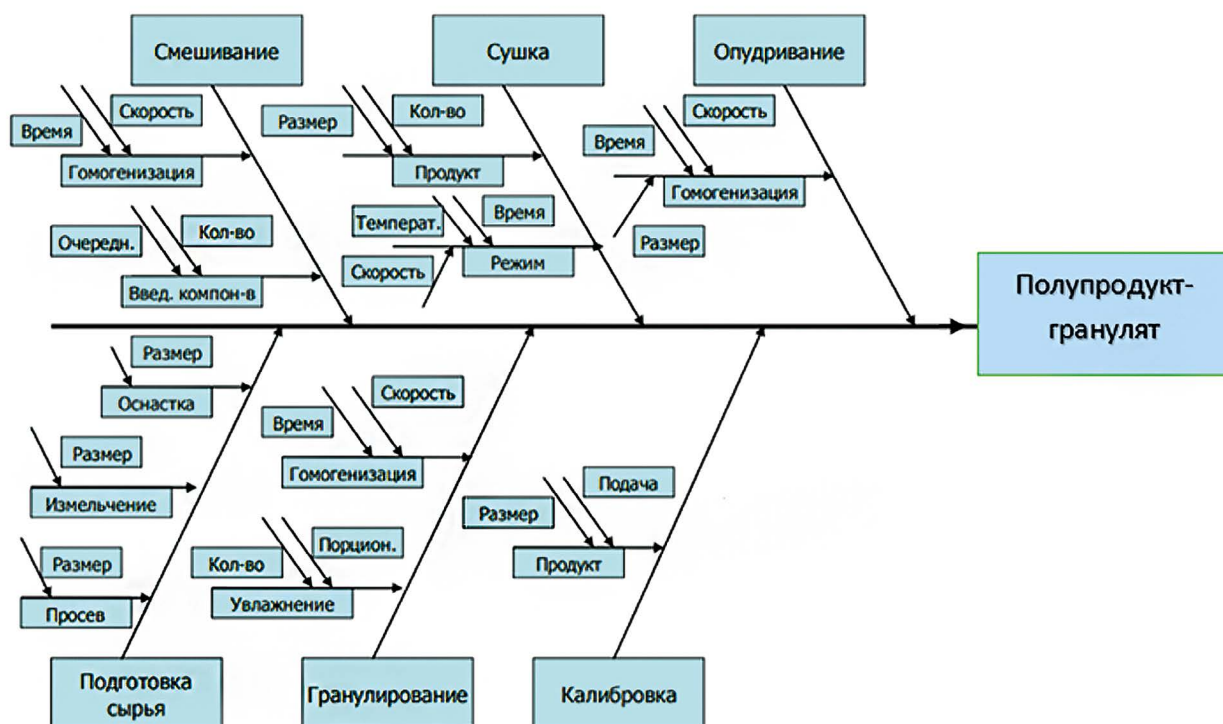


Рисунок 2. Диаграмма Исикавы процесса гранулирования

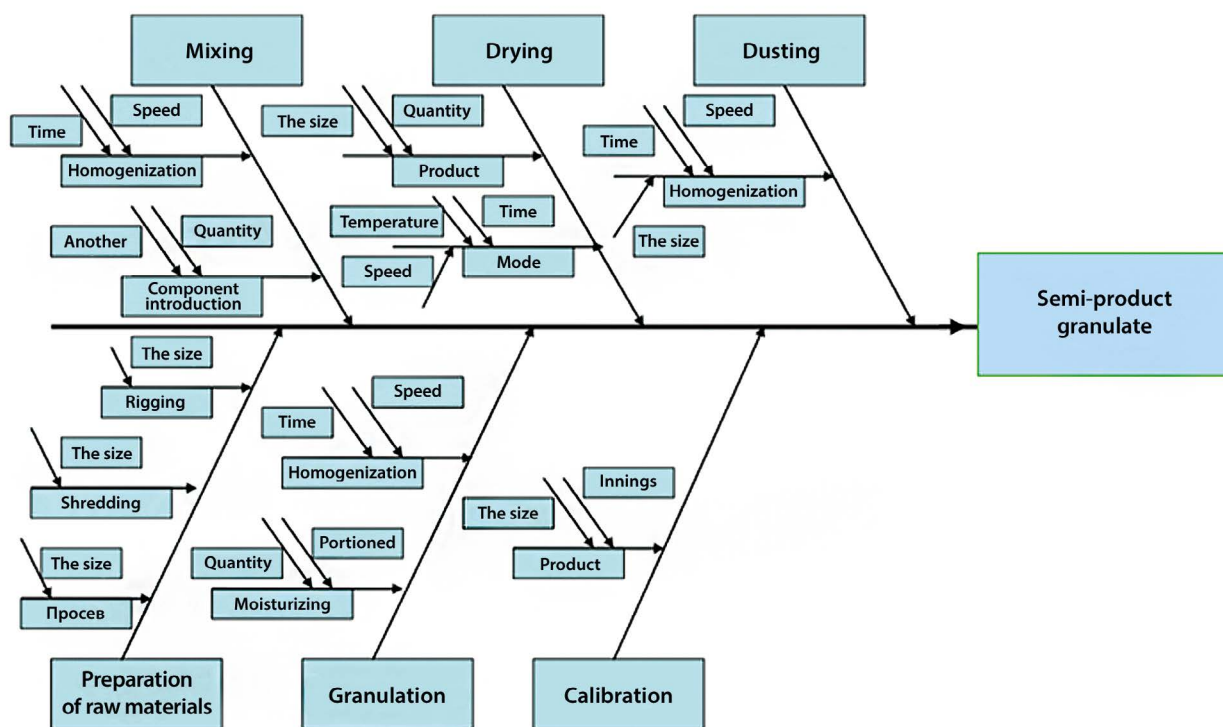


Figure 2. Ishikawa diagram of the granulation process

- 2) непосредственно гранулирование (время гранулирования, скорость вращения импеллера и чоппера). Однородность фракционного состава гранулята напрямую зависит от скорости вращения чоппера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате масштабирования процесса гранулирования подобраны параметры проведения влажного гранулирования в смесителе-грануляторе (оп-

тимальная загрузка, скорость импеллера, чоппера), оценены технологические свойства полученного гранулята, проведен анализ рисков, влияющих на технологический процесс и составлена причинно-следственная диаграмма (диаграмма Исикавы).

Таблица 3. Технологические свойства гранулята

Table 3. Technological properties of granulate

Показатель качества Level of quality		Результаты Results	
		в лабораторных условиях in laboratory conditions	в условиях масштабирования in terms of scaling
Остаточная влажность, % Residual moisture, %		2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Сыпучесть, с/100 г Looseness, s/100 g		3,20 ± 0,16	2,80 ± 0,14
Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °		36–45 (удовлетворительная) (satisfactory)	31–35 (хорошая) (good)
Насыпная плотность, г/см³ Bulk density, g/cm³	ρ ₀	0,59 ± 0,03	0,61 ± 0,03
	ρ ₁₂₅₀	0,72 ± 0,04	0,75 ± 0,04
Коэффициент прессуемости (индекс Карра) Compression ratio (Carr index)		22,00	24,00
Фракционный состав, % Fractional composition, %	> 1 мм > 1 mm	25,00 ± 1,25	10,85 ± 0,54
	1...0,710 мм 1...0,710 mm	30,18 ± 1,51	71,10 ± 3,56
	0,710...0,500 мм 0,710...0,500 mm	24,59 ± 1,23	10,52 ± 0,53
	0,500...0,355 мм 0,500...0,355 mm	16,00 ± 0,80	5,30 ± 0,27
	< 0,355 мм < 0,355 mm	4,23 ± 0,21	2,23 ± 0,11

ЛИТЕРАТУРА

- Могилук В. Смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига в производстве твердых лекарственных форм, разработке и масштабировании. *Фармацевтическая отрасль*. 2015;2(49):30–35.
- Резцов Е., Могилук В., Рябко Д. Трансфер технологий в фармацевтической отрасли. *Фармацевтическая отрасль*. 2010;2(19):49–52.
- Рудько А. И., Конилов Д. Л., Сидоров К. О., Ильинова Ю. Г. Ставка на трансфер: развитие регуляторной базы для развития фармацевтической промышленности. *Фармация*. 2020;69(7):5–9. DOI: 10.29296/25419218-2020-07-01.
- Береговых В. В., Спицкий О. Р. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(12):49–57.
- Власенко Ю. В. Проектно-ориентированный подход к разработке готовых лекарственных средств на примере дженерикового многокомпонентного препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):30–36.
- Демина Н. Б. Фармацевтическая разработка: обзор оборудования для лабораторной разработки и наработки опытных партий твердых лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):38–46.

- Филиппова Н. И., Вайнштейн В. А., Грецков П. С. Влияние состава и технологии гранулирования на высвобождение лекарственного вещества из таблеток на примере парацетамола. *Актуальные проблемы медицины*. 2018;41(1):133–144. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-133-144.
- Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Biopacts*. 2015;5(1):55–63. DOI: 10.15171/bi.2015.04.
- Блынская Е. В., Юдина Д. В., Алексеев К. В., Алексеев В. К., Минаев С. В. Сравнительное изучение прессуемости таблеточных смесей ГМЛ-1, полученных технологией влажного гранулирования. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019;3:49–54.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 25.05.2021.
- Новикова Е. К., Чачин Д. А., Каухова И. Е., Минина С. А. Разработка и стандартизация гранул в твердых желатиновых капсулах на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):44–48.
- Егошина Ю. А., Поцелуева Л. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. *Успехи современного естествознания*. 2009;10:30–33.

REFERENCES

- Mogilyuk V. Smesiteli-granulyatory s vysokim usiliem sdviga v proizvodstve tverdykh lekarstvennykh form, razrabotke i masshtabirovani. [High shear mixer granulators in solid dosage formulation, design and scale-up]. *Farmatsevticheskaya otrasl' = Pharmaceutical industry*. 2015;2(49):30–35. (In Russ.)
- Reztsov E., Mogilyuk V., Ryabko D. Transfer tekhnologiy v farmatsevticheskoy otrasli [Technology transfer in the pharmaceutical industry]. *Farmatsevticheskaya otrasl' = Pharmaceutical industry*. 2010;2(19):49–52. (In Russ.)
- Rudko A. I., Konikov D. L., Sidorov K. O., Ilyinova Ju. G. Stake on transfer: evolution of a regulatory framework for the development of the pharmaceutical industry. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2020;69(7):5–9. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2020-07-01.
- Beregovykh V. V., Spitskiy O. R. Technology Transfer to the Facility for Production of Medicines. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 68(12):49–57. (In Russ.)
- Vlasenko Yu. V. Project-oriented approach to finished pharma product development in the context of generic polycarbonate drug containing amoxicillin and clavulanic acid. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;(1):30–36. (In Russ.)
- Diomina N. B. Pharmaceutical development: review of equipment for laboratory development and pilot batches production of solid dosage forms. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;(1):38–46. (In Russ.)
- Filippova N. I., Vainshtein V. A., Gretskov P. S. Formulation and technology influence on release rate of drug from tablets in case of paracetamol. *Aktual'nye problemy meditsiny = Challenges in modern medicine*. 2018;41(1):133–144. (In Russ.) DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-133-144.
- Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Biopacts*. 2015;5(1):55–63. DOI: 10.15171/bi.2015.04.
- Blinskaya E. V., Yudina D. V., Alekseyev K. V., Alekseyev V. K., Minaev S. V. Comparative compressibility study of tablet GML-1 mixtures obtained by wet granulation technology. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Scientific Research*. 2019;3:49–54. (In Russ.)
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdanie [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition]. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Accessed: 25.05.2021. (In Russ.)
- Novikova E. K., Chachin D. A., Kaukhova I. E., Minina S. A. Development and standardization of granules in hard gelatin capsules based on the composition of dry extracts of Bidens Tripartita, Solidago Canadensis L. and Agrimonia Eupatoria herbs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2018;(4):44–48. (In Russ.)
- Egoshina Yu. A., Potselueva L. A. Modern tablet excipients. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2009;10:30–33. (In Russ.)