Разработка гранул цефекоксиба для получения капсул и таблеток пролонгированного высвобождения

А. Алходри^{1,2*}, С. Н. Суслина¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² LEM pharma, Медицинская компания, Сирия, г. Хама

* Контактное лицо: Алходри Ахмед. E-mail: Ahmedalkhodri@gmail.com

ORCID: А. Алходри – <https://orcid.org/0000-0001-5215-1079>; С. Н. Суслина – <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>.

Статья поступила: 17.08.2021

Статья принята в печать: 14.01.2022

Статья опубликована: 25.02.2022

Резюме

Введение. Для сокращения кратности приема цефекоксиба, как высокоэффективного средства последнего поколения для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, целесообразна разработка лекарственных форм с модифицированным высвобождением, что позволит снизить проявление побочных эффектов и затраты на лечение.

Цель. Разработка составов гранул цефекоксиба пролонгированного высвобождения.

Материалы и методы. Эксперименты проведены с материалами и на оборудовании научной лабораторий компании LEM pharma (г. Хама, Сирия). Физико-химические и технологические свойства экспериментальных образцов гранул и таблеток цефекоксиба определены по методикам Американской фармакопеи USP 41 NF 36 издания.

Результаты и обсуждение. Осуществлен подбор вспомогательных веществ, в частности целлюлозных полимеров для контроля высвобождения цефекоксиба и предложены составы шести модельных образцов гранул. Определены технологические характеристики образцов гранул (индексы Hausner, Carr, плотность распределения и влагосодержание), с помощью теста растворения установлена их пригодность для получения капсул и матричных таблеток пролонгированного высвобождения.

Заключение. Разработаны составы гранул с пролонгированным высвобождением цефекоксиба, которые могут быть использованы для получения капсул, а также матричных таблеток в качестве конечной фармацевтической формы.

Ключевые слова: цефекоксиб, гранулы, таблетки, капсулы с модифицированным высвобождением

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

Вклад авторов. А. Алходри и С. Н. Суслина придумали и разработали эксперименты. А. Алходри синтезировал составы, провел их технологические тесты и исследования методом спектрофотометрии и проводил теоретические расчеты. С. Н. Суслина проверяла качество составов и участвовала в обработке и написании данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Алходри А., Суслина С. Н. Разработка гранул цефекоксиба для получения капсул и таблеток пролонгированного высвобождения. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(1):68–73. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-68-73>

Development of Celecoxib Granules for Manufacturing of Prolonged Release Celecoxib Capsules and Tablets

Ahmed Alkhodri^{1,2*}, Svetlana N. Suslina²

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

² LEM pharma, Medical company, Hama, Syria

*Corresponding author: Ahmed Alkhodri. E-mail: Ahmedalkhodri@gmail.com

ORCID: Ahmed Alkhodri – <https://orcid.org/0000-0001-5215-1079>; Svetlana N. Suslina – <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>.

Received: 17.08.2021

Revised: 14.01.2022

Published: 25.02.2022

Abstract

Introduction. To reduce frequency of taking celecoxib dosage forms, as a highly effective drugs of the latest generation for the treatment of inflammatory diseases of the musculoskeletal system, it is advisable to develop pharmaceutical dosage form with modified release, which will reduce side effects and costs treatment.

Aim. The purpose of this study was to develop formulations of prolonged release celecoxib granules.

Materials and methods. Experiments were carried out with materials and equipments of the scientific laboratories of the company LEM pharma (Hama, Syria). The physico-chemical and technological properties of the experimental samples of granules and tablets of celecoxib were determined according to the methods of the American Pharmacopoeia USP 41 NF 36 edition.

Results and discussion. The choice of excipients, in particular, cellulosic polymers to control releasing celecoxib was carried out. The compositions of six model samples of celecoxib granules were proposed. The technological characteristics of the samples of granules (index Hausner, Carr ratio, Particle size distribution and moisture content) have been determined, using a dissolution test, their suitability for obtaining capsules and matrix tablets of prolonged release has been established.

Conclusion. The compositions of granules celecoxib with modified release are developed, which can be used to obtain capsules, as well as matrix tablets as the final pharmaceutical form.

Keywords: celecoxib, granules, tablets, capsules with modified release

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ahmed Alkhodri and Svetlana Suslina invented and developed experiments. Ahmed Alkhodri synthesized the formulations, carried out their technological tests and studies by spectrophotometry and performed theoretical calculations. Svetlana Suslina checked quality of the formulations and participated in the processing and writing of the data. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Alkhodri A., Suslina S.N. Development of celecoxib granules for manufacturing of prolonged release celecoxib capsules and tablets. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2022;11(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-68-73>

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных форм (ЛФ) с модифицированным высвобождением осуществляется в отношении действующих веществ различных фармакотерапевтических групп (анальгетики, антигистаминные, цитостатики, нейролептики и др.), в том числе и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для которых важно обеспечить постоянство терапевтической концентрации в плазме, исключить возможные колебания, сократить частоту введения и общую дозировку, уменьшить затраты на лечение, в том числе за счет снижения побочных токсических явлений [1]. Всемирная организация здравоохранения в 2021 году констатирует заболевания опорно-двигательного аппарата у 1,71 миллиарда человек [2], ревматоидный артрит, например в США, зафиксирован у 63 миллионов человек с прогнозируемым ростом до 78 миллионов в 2040 году [3]. Основу терапии этих заболеваний составляют НПВС [4]. Некоторые препараты Целебрекс®, Мовалис®, Нимулид® обеспечивают быстрое облегчение симптомов, в том числе боли, а другие Вольтарен®, Ибутард®, Кеторол® обеспечивают пролонгированное действие за счет модифицированного высвобождения, что особенно важно для лечения болевого синдрома.

НПВС последнего поколения целекоксиб (4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид), практически нерастворим в воде [5], подавляет синтез простагландинов за счет влияния на циклооксигеназу-2 в терапевтических концентрациях и не затрагивает изофермент циклооксигеназу-1. Однако, в рекомендуемых схемах лечения от 50 до 400 мг 2–5 раз в день могут возникать побочные явления – инфаркт миокарда и увеличение свертываемости крови. На фармацевтическом рынке целекоксиб представлен дозировками 50, 100, 200, 400 мг в форме капсул (Celebrex® – Pfizer Pharmaceuticals, США) и таблеток (Celecoxib® – Niksan Pharmaceuticals, Индия). В составе твердых желатиновых капсул целекоксиб присутствует в виде гранул [6, 7], полученных методом влажной грануляции, а таблетки целекоксиба получают с предварительной сухой или влажной грануляцией [7]. В существующих ле-

карственных формах высвобождение целекоксиба имеет прямой характер и максимум концентрации в плазме достигается за 2–3 часа. Согласно информации о составе вспомогательных веществ (ВВ) зарегистрированных препаратов содержащих целекоксиб – в ЛФ присутствуют [7]: лактоза моногидрат – наполнитель, лаурил сульфат натрия – солюбилизатор облегчающий всасывание практически нерастворимого в воде действующего вещества целекоксиба, поливинилпирролидон выполняющий роль связующего компонента при грануляции, кроскармеллоза натрия – дезинтегрант, стеарат магния – скользящее, и/или авицел (марка микрокристаллической целлюлозы – МКЦ 102) в таблетках в качестве наполнителя и связующего агента. Согласно данным патента G.D. Searle & Co на составы содержащие целекоксиб 100 и 200 мг, количество ВВ одинаково за исключением лактозы обеспечивающей массу содержимого капсулы 270 мг, высвобождение около 50 % действующего вещества из таблеток происходит за 30–45 минут, а из капсул за 15–30 минут [7].

С помощью различных полимеров можно в значительной степени влиять на скорость и динамику высвобождения лекарств [8]. Производные целлюлозы гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и этилцеллюлоза (ЭЦ) [9], высоковязкая гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦв) и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) [10, 11] широко используются для контроля высвобождения лекарств, как и различные марки карбопола [12]. Таким образом данные об эффективности целекоксиба в лечении воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата предполагают создание ЛФ пролонгированного высвобождения с помощью различных полимеров.

Цель. Целью настоящего исследования являлась разработка составов гранул целекоксиба пролонгированного высвобождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты проведены на базе научных лабораторий медицинской компании LEM pharma (г. Хама, Сирия), использовано сертифицирован-

ное оборудование и валидированные в Сирийской Арабской Республике методики с использованием USP 41 NF 36 [13].

Материалы

Действующее вещество – цефекосиб и вспомогательные вещества представлены в таблице 1.

Методы

Фракционный состав образцов гранул определяли по методике «Particle size distribution estimation by analytical sieving 786» USP 41 NF 36, Том 4 [13] с использованием навески материала массой 20,0 г и сит с размерами отверстий: 90, 150, 180, 250, 500, 850 мкм на установке «Electromagnetic sieve shaker EMS-8» (Китай). Насыпную плотность гранул определяли по методике «Bulk Density and Tapped Density «616» USP 41 NF 36, Том 4 [13] на тестере SVM 222 (ERWEKA GmbH, Германия) используя навеску 2,0 г в стеклянном мерном цилиндре вместимостью 25 мл в трехкратной повторности. На основании значений насыпной плотности рассчитывали индексы Hausner и Carr. Индекс Hausner характеризует сыпучесть гра-

нул, которая считается приемлемой при значении менее 1,25. Индекс Carr позволяет оценить прессуемость гранул, которая, в диапазоне 5–15 % будет отличной, при добавлении скользящего вещества [14]. Влагосодержание определяли с помощью MA35 (Sartorius, Япония) при температуре 105 °С, точность определения 0,01 %/мин, анализировали по три образца каждого состава, массой 100 мг.

Грануляцию проводили вручную через сита с диаметром отверстий 600 мкм. Сушку гранул осуществляли в течение 30 минут при 55 °С в сушильном шкафу JSON-050 (JSR, Корея). Модельные таблетки для оценки достижимости предполагаемых характеристик высвобождения цефекосиба получали с предварительной влажной грануляцией с использованием изопропилового спирта (99 %) в качестве увлажнителя на прессе AR 402, 14 mm (ERWEKA GmbH, Германия). Определение технологических характеристик экспериментальных образцов таблеток проводили в соответствии со статьями USP 41 NF 36, Том 4, 5: однородность массы таблеток – «Weight variation of dietary supplements 2091» – весы TE1502S (Sartorius, Япония), прочность на раздавливание – «Breaking force 1217» – TBH 125 (ERWEKA GmbH, Гер-

Таблица 1. Субстанции используемые в работе

Table 1. Substances used in the work

Материал / CAS Material / CAS	Производитель Manufacturer	Страна Country	Торговое наименование Brand name	Серия Batch	Срок годности до Expiration date up to
Цефекосиб / 169590-42-5 Celecoxib / 169590-42-5	Chempfine chemicals	Индия India	Celecoxib®	1606036	11/2022
ГПМЦ-к100м / 9004-65-3 HPMC-к100м / 9004-65-3	SUNHERE	Китай China	Hypromellose® K100M/2208	171025	10/2020
ГПЦ _h / 9004-64-2 HPC _h / 9004-64-2	Nippon Soda	Япония Japan	NISSO HPC-H®	NEK-3231	10/2020
ЭЦ-10cps / 9004-57-3 EC-10cps / 9004-57-3	chemist group	Перу Peru	Ethyl cellulose®	A0421121	08/2025
КМЦ / 9004-32-4 CMC / 9004-32-4	Vega	Китай China	Tylose®	202003130201	05/2023
Карбопол-940 / 9003-01-4 Carbopol-940 / 9003-01-4	Medulla	Испания Spain	Carbomed 940®	0602176	01/2021
МКЦ-102 / 9004-34-6 MCC-102 / 9004-34-6	MINGTAI	Тайвань Taiwan	Comprecel®	C2006019	01/2023
Поливинилпирролидон-к30 / 9003-39-8 Polyvinylpyrrolidone-к30 / 9003-39-8	Farmasino	Китай China	Povidone®	20190621	06/2023
Лаурил сульфат натрия / 151-21-3 Sodium lauryl sulfate / 151-21-3	BASF	Сирия Syria	Kolliphor® SLS Fine	0021395716	11/2024
Лактоза моногидрат / 10039-26-6 Lactose monohydrate / 10039-26-6	DFE pharma	Германия Germany	PHARMATOSE® 200M	104PZFP	07/2022
Стеарат магния / 557-04-0 Magnesium stearate / 557-04-0	GREVEN	Малайзия Malaysia	Palmstar MGST®	C021078	04/2023
Изопропиловый спирт / 67-63-0 Isopropyl alcohol / 67-63-0	Merck	Германия Germany	Isopropyl alcohol®	170231	04/2025

мания), прочность на истирание – «Friability 1216» – TAR 220 (ERWEKA GmbH, Германия) в течение 4 минут в барабане с 12 лопастями при скорости вращения 25 об/мин. Количественное содержание и однородность дозирования цефекоксиба определяли методом спектрофотометрии по лабораторной методике при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм на приборе UV-1800 [2UV/33] (Shimadzu, Япония) USP 41 NF 36, Том 4 [13]. Высвобождение цефекоксиба (*in vitro*) из таблеток – «Dissolution 711» – оценивали в приборе с лопастной мешалкой Apparatus 2, Paddle Apparatus, DT 128 Light (ERWEKA GmbH, Германия) при 50 об/мин в 900 мл фосфатного буфера (pH 7,4) с 1 % лаурил сульфата натрия при температуре $37 \pm 0,5$ °C.

Результаты и обсуждение. На основе экспериментальных данных по подбору ВВ предложены составы гранул цефекоксиба, таблица 2.

Определены технологические характеристики 6 экспериментальных составов гранул цефекоксиба, представленные в таблицах 3–4.

Влажность гранул находится в допустимом диапазоне 1–4 %, что положительно отразится на стабильности действующего вещества и обеспечит приемлемые механические свойства образцов в течение срока годности [15]. Значения коэффициента Hausner гранул всех составов менее 1,25, что свидетельствует о приемлемой сыпучести для получения таблеток и наполнения капсул. Добавление скользящего вещества позволило значительно улучшить прессуемость и сыпучесть гранул всех составов, так как значения индекса Carr достигло диапазона 5–15.

Таблица 2. Модельные составы гранул цефекоксиба

Table 2. Model formulations of celecoxib granules

Ингредиенты, мг Material, mg	Состав Formulation					
	1	2	3	4	5	6
Цефекоксиб Celecoxib	200	200	200	200	200	200
ГПМЦ-к100м HPMC-к100м	120	90	100	–	–	–
ЭЦ-10cps EC-10cps	–	60	–	–	100	–
КМЦ CMC	–	–	40	–	–	–
Карбопол-940 Carbopol-940	–	–	–	90	–	–
ГПЦ _h HPC _h	–	–	–	–	–	150
Лаурил сульфат натрия Sodium lauryl sulfate	40	40	40	40	40	40
МКЦ-102 MCC-102	130	130	130	130	130	130
Лактоза моногидрат Lactose monohydrate	70	40	50	100	90	5
Поливинилпирролидон-к30 Polyvinylpyrrolidone-к30	20	20	20	20	20	20
Стеарат магния Magnesium stearate	20	20	20	20	20	25
Общая масса Total weight	600	600	600	600	600	600

Как видно из данных таблицы 6, наибольшее значение плотности распределения гранул каждого состава находится в диапазоне 180–250 микрон, таким образом частицы гранул каждого состава имеют пропорциональные размеры для обеспечения од-

Таблица 3. Технологические характеристики модельных составов гранул цефекоксиба

Table 3. Technological characteristics of model formulations of celecoxib granules

Состав Formulation	Влажность, % Moisture, %	Насыпная плотность до утряски, г/см ³ Bulk density, g/cm ³	Насыпная плотность после утряски, г/см ³ Tapped density, g/cm ³	Коэффициент Hausner Hausner index	Индекс Carr, % Carr index, %
		Средние значения $\pm$ SD* Average values $\pm$ SD*			
1**	2,82 $\pm$ 0,12	0,559 $\pm$ 0,0001	0,673 $\pm$ 0,0002	1,203 $\pm$ 0,0003	16,974 $\pm$ 0,025
1***		0,561 $\pm$ 0,0001	0,665 $\pm$ 0,0002	1,185 $\pm$ 0,0007	15,652 $\pm$ 0,051
2	3,17 $\pm$ 0,095	0,564 $\pm$ 0,0003	0,689 $\pm$ 0,0004	1,221 $\pm$ 0,0001	18,161 $\pm$ 0,01
2^A		0,581 $\pm$ 0,0003	0,676 $\pm$ 0,0004	1,163 $\pm$ 0,0001	14,061 $\pm$ 0,0081
3	3,06 $\pm$ 0,11	0,571 $\pm$ 0,0004	0,682 $\pm$ 0,0004	1,194 $\pm$ 0,0002	16,276 $\pm$ 0,014
3^A		0,583 $\pm$ 0,0005	0,661 $\pm$ 0,0006	1,113 $\pm$ 0,0001	11,807 $\pm$ 0,01
4	2,98 $\pm$ 0,081	0,596 $\pm$ 0,0007	0,718 $\pm$ 0,0007	1,204 $\pm$ 0,0001	16,989 $\pm$ 0,0095
4^A		0,612 $\pm$ 0,0007	0,694 $\pm$ 0,0009	1,113 $\pm$ 0,0001	11,815 $\pm$ 0,014
5	3,18 $\pm$ 0,081	0,605 $\pm$ 0,0009	0,753 $\pm$ 0,0014	1,244 $\pm$ 0,0004	19,636 $\pm$ 0,029
5^A		0,621 $\pm$ 0,0009	0,725 $\pm$ 0,0013	1,167 $\pm$ 0,0003	14,347 $\pm$ 0,022
6	2,98 $\pm$ 0,079	0,599 $\pm$ 0,0010	0,741 $\pm$ 0,0016	1,236 $\pm$ 0,0005	19,143 $\pm$ 0,034
6^A		0,618 $\pm$ 0,0011	0,725 $\pm$ 0,0015	1,173 $\pm$ 0,0003	14,771 $\pm$ 0,027

Примечание. * Стандартное отклонение.

** Состав до добавления скользящего вещества.

*** Состав после добавления скользящего вещества.

Note. * Standard deviation.

** Composition before adding lubricant.

*** Composition after addition of lubricant.

Таблица 4. Плотность распределения гранул цефекоксиба всех составов

Table 4. Particle size distribution of celecoxib granules of all formulations

Поле размеров сита, микрон Sieve range size, micron		0–90	90–150	150–180	180–250	250–500	500–850
Средний размер, микрон Median, micron		45	120	165	215	375	675
Диапазон, микрон Range, micron		90	60	30	70	250	350
Процент оставшегося количества, % Percentage Remaining quantity, %	1	6,93	1,91	2,75	33,97	40,06	14,36
	2	3,61	1,13	4,24	30,85	46,42	13,73
	3	2,88	2,09	2,81	35,7	41,56	14,82
	4	1,97	2,56	3,57	34,18	46,98	10,74
	5	1,62	2,57	4,21	30,48	51,49	9,61
	6	1,13	1,65	3,22	26,92	52,13	14,93
Плотность распределения Particle size distribution	1	0,00077	0,00031	0,00091	0,0048	0,0016	0,00041
	2	0,0004	0,00018	0,0014	0,0044	0,0018	0,00039
	3	0,00032	0,00034	0,00093	0,0051	0,0016	0,00042
	4	0,00021	0,00042	0,0011	0,0048	0,0018	0,0003
	5	0,00018	0,00042	0,0014	0,0043	0,002	0,00027
	6	0,00012	0,00027	0,001	0,0038	0,002	0,00042

нородности дозирования действующего вещества и массы лекарственных форм.

Из исследованных и удовлетворяющих технологическим критериям приемлемости гранулятов были получены образцы таблеток и установлены их технологические характеристики: средняя масса $596,65 \pm 10,99$ – $607,8 \pm 7,61$ мг, значения твердости в диапазоне $8,89 \pm 0,57$ – $11,61 \pm 0,34$ кг/см², тест на истираемость показал результат менее 1 %, среднее содержание цефекоксиба в таблетках составило 100,076–103,61 %, что соответствует требованиям статьи «Uniformity of Dosage Units 905» USP 41 NF 36, Том 4 [13]. На рисунке 1 представлены результаты кинетики высвобождения всех составов в качестве таблеток в течение указанного времени в щелочной среде.

Все составы высвобождают цефекоксиб по типу контролируемой эрозии (Case II relaxation release). Составы 1, 2 и 3 показали высвобождение действующего вещества 93,02, 81,47 и 86,56 % соответственно в течение максимально длительного времени. Из состава 6 цефекоксиб высвобождается лишь на 53,56 %

в течение 20 часов, что обусловлено высокой вязкостью ГПЦ и требует дальнейшего изучения для создания системы, обеспечивающей высвобождение в течение 2 суток [16]. Таким образом, составы 1, 2 и 3 перспективны для дальнейшего изучения стабильности и сравнительных испытаний фармакокинетики на животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны составы гранул с модифицированным высвобождением цефекоксиба, которые могут быть использованы для получения капсул, а также матричных таблеток в качестве конечной фармацевтической формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Н.Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):44–50. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.

Рисунок 1. Кинетика высвобождения цефекоксиба из модельных составов в качестве таблеток в фосфатной среде – pH 7,4

Figure 1. Kinetics of celecoxib release from model formulations as tablets in a phosphate medium – pH 7.4

2. World health organization (WHO). Musculoskeletal conditions. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>. Accessed: 08.02.2021.
3. Hootman J. M., Helmick C. G., Barbour K. E., Theis K. A., Boring M. A. Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US adults, 2015–2040. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(7):1582–1587. DOI: 10.1002/art.39692.
4. Самарцев И. Н., Живолупов С. А., Нажмудинов Р. З. Идентификация нестероидных противовоспалительных средств как основа концепции необходимости соотношения эффективности и рисков. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2019;119(12):124–131. DOI: 10.17116/jnevro2019119121124.
5. Meng F., Ferreira R., Zhang F. Effect of surfactant level on properties of celecoxib amorphous solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;49:301–307. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.11.026
6. CELECOXIB COMPOSITIONS – Patent Pfizer company in USA No. RE44048. Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=793>. Accessed: 04.03.2013.
7. CELECOXIB COMPOSITIONS – European Patent Office – EP 1049467 B1. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/1f/12/8b/0d155cbe051c78/EP1049467B1.pdf>. Accessed: 09.10.2002.
8. Григорьева М. В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений. *Биотехнология*. 2011;4(2):9–23.
9. Salve P., Aherrao S., Bali N. Development and Evaluation of Sustained Release Dosage Form using Hydrophilic and Hydrophobic Materials. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2016;9(5):481–489. DOI: 10.5958/0974-360X.2016.00089.5.
10. Qi X., Chen H., Rui Y., Yang F., Ma N., Wu Z. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent. *International journal of pharmaceutics*. 2015;489(1–2):210–217. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.007.
11. Abdulhameed K. A. A., Salih N. A. Controlled Release of Cefixime using Sodium Carboxymethyl Cellulose Polymer. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(9):4073–4079. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00701.7.
12. Zhang F., Meng F., Wang Z. Y., Na W. Interpolymer complexation between copovidone and carbopol and its effect on drug release from matrix tablets. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(2):190–203. DOI: 10.1080/03639045.2016.1230625.
13. USP 41 – NF 36 (2018) The United States Pharmacopeial Convention, USA. Available at: <https://www.uspnf.com/notices/usp-41-nf-36-online-table-contents-admissions>. Accessed: 04.03.2013.
14. Fonteyne M., Soares S., Vercruysse J., Peeters E., Burggraef A., Vervaeke C., De Beer T. Prediction of quality attributes of continuously produced granules using complementary pat tools. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2012;82(2):429–436. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.07.017.
15. Thapa P., Lee A. R., Choi D. H., Jeong S. H. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder technology*. 2017;310:92–102. DOI: 10.1016/j.powtec.2017.01.021.
16. Fitriani L., Abdillah R., Ben E. S. Formulation of Metformin HCl Floating Tablet using HPC, HPMC K100M, and the Combinations. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2017;4(1):79–82. DOI: 10.29208/jsfk.2017.4.1.201.
2. World health organization (WHO). Musculoskeletal conditions. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>. Accessed: 08.02.2021.
3. Hootman J. M., Helmick C. G., Barbour K. E., Theis K. A., Boring M. A. Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US adults, 2015–2040. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(7):1582–1587. DOI: 10.1002/art.39692.
4. Samartsev I. N., Zhivolupov S. A., Nazhmudinov R. Z. Identification of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a necessity basis of effectiveness and risk correlation conception. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. CC Korsakova*. 2019;119(12):124–131. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2019119121124.
5. Meng F., Ferreira R., Zhang F. Effect of surfactant level on properties of celecoxib amorphous solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;49:301–307. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.11.026
6. CELECOXIB COMPOSITIONS – Patent Pfizer company in USA No. RE44048. Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=793>. Accessed: 04.03.2013.
7. CELECOXIB COMPOSITIONS – European Patent Office – EP 1049467 B1. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/1f/12/8b/0d155cbe051c78/EP1049467B1.pdf>. Accessed: 09.10.2002.
8. Grigor'yeva M. V. Polymer systems with controlled release of bioactive compounds. *Biotechnologia*. 2011;4(2):9–23. (In Russ.)
9. Salve P., Aherrao S., Bali N. Development and Evaluation of Sustained Release Dosage Form using Hydrophilic and Hydrophobic Materials. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2016;9(5):481–489. DOI: 10.5958/0974-360X.2016.00089.5.
10. Qi X., Chen H., Rui Y., Yang F., Ma N., Wu Z. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent. *International journal of pharmaceutics*. 2015;489(1–2):210–217. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.007.
11. Abdulhameed K. A. A., Salih N. A. Controlled Release of Cefixime using Sodium Carboxymethyl Cellulose Polymer. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(9):4073–4079. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00701.7.
12. Zhang F., Meng F., Wang Z. Y., Na W. Interpolymer complexation between copovidone and carbopol and its effect on drug release from matrix tablets. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(2):190–203. DOI: 10.1080/03639045.2016.1230625.
13. USP 41 – NF 36 (2018) The United States Pharmacopeial Convention, USA. Available at: <https://www.uspnf.com/notices/usp-41-nf-36-online-table-contents-admissions>. Accessed: 04.03.2013.
14. Fonteyne M., Soares S., Vercruysse J., Peeters E., Burggraef A., Vervaeke C., De Beer T. Prediction of quality attributes of continuously produced granules using complementary pat tools. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2012;82(2):429–436. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.07.017.
15. Thapa P., Lee A. R., Choi D. H., Jeong S. H. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder technology*. 2017;310:92–102. DOI: 10.1016/j.powtec.2017.01.021.
16. Fitriani L., Abdillah R., Ben E. S. Formulation of Metformin HCl Floating Tablet using HPC, HPMC K100M, and the Combinations. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2017;4(1):79–82. DOI: 10.29208/jsfk.2017.4.1.201.

REFERENCES