

1 – ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

2 – Центр живых систем ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141700, Россия, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9, стр. 7

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow Institute of Physics and Technology (State University), 9/7, Institutskiy lane, Dolgoprudny, Moscow region, 141701, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: amn25@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОЙ МАТРИЦЫ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ НИМЕСУЛИДА

М.Н. Анурова^{1*}, Е.О. Бахрушина¹, С.П. Кречетов²

Резюме. В статье представлены результаты изучения реологических характеристик экспериментальных образцов пероральных пролонгированных гелей нимесулида на основе комбинированной матрицы. Оценено влияние структурно-механических свойств гелей на высвобождение нимесулида из лекарственной формы. Обоснован состав геля с оптимальными реологическими и биофармацевтическими показателями.

Ключевые слова: ротационная вискозиметрия, пролонгированный пероральный гель, производные акриловой кислоты, тиксотропия, кривые вязкости и течения, высвобождение нимесулида из лекарственной формы.

STUDY OF THE MATRIX STRUCTURE INFLUENCE ON THE RHEOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NIMESULIDE ORAL GEL EXPERIMENTAL SAMPLES

M.N. Anurova^{1*}, E.O. Bakhrushina¹, S.P. Krechetov²

Abstract. The article presents the results of the studying rheological characteristics of nimesulide oral gel experimental samples on the basis of the combined matrix. We have investigated influence of rheological properties of the nimesulide release from oral gels. We have established a gel with optimal rheological and biopharmaceutical characteristics.

Keywords: rotary viscosimetry, oral gel with prolonged release, derivatives of acrylic acid, thixotropy, curves of viscosity and flow, drug release of nimesulide gels.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение реологических свойств является неотъемлемой частью разработки мягких лекарственных форм, так как они активно влияют на стабильность лекарственного препарата в процессе хранения, на его технологические и потребительские характеристики [1].

Вязкость – показатель, рекомендуемый для контроля качества мягких лекарственных форм в соответствии с ОФС 1.4.1.0008.15 «Мази». ГФ XIII описывает капиллярные, ротационные вискозиметры, а также вискозиметры с падающим шариком для определения данного показателя. Для достоверной оценки реологических характеристик неньютоновских жидкостей, в том числе гелей, широко применяется ротационная вискозиметрия [2]. Для изучения структурно-механических свойств в широком диапазоне вязкостей используют ротационные вискозиметры с измерительной геометрией «цилиндр в цилиндре». Для высоковязких систем, близких к упругим телам, во избежание возникновения эффекта Вайсенберга, заключающегося в наматывании изучаемого образца на ротор

геометрии измерительного прибора, рекомендуется вискозиметрия с использованием геометрии «плита – плита».

Целью данной работы является изучение реологических характеристик экспериментальных образцов гелей нимесулида на основе комбинаций различных гелеобразователей.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования – экспериментальные образцы пролонгированных гелей нимесулида, представляющих собой комбинированные матричные системы с концентрацией лекарственного вещества 1% [3]. В качестве матрицеобразователя использовали полимер Kollicoat™ MAE 100 P (BASF), являющийся частично нейтрализованным сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1). Данный полимер обладает способностью к умеренному гелеобразованию, критическая концентрация гелеобразования, согласно экспериментальным данным, составляет $20,0 \pm 0,5\%$. Для повышения вязкости систем в состав образцов гелей вводили модификаторы вязкости: натрийкарбоксиметилцеллюлозу

(Blanose™, Ashland), гидроксипропилметилцеллюлозу (Benecel™ nonionic K414-PH-CR, Aqualon), гидроксипропилцеллюлозу (Natrosol™ 250 G, Ashland) и метилцеллюлозу (Bonucel™ D 1500 M, Bioground) в концентрации 2,0%. Поскольку лекарственная форма предназначена для перорального применения, в ее состав входят коррегенты органолептических свойств – аспартам 0,05% и ароматизатор «Апельсин» 0,01%, консервант – сорбиновая кислота в количестве 0,05%.

Реологические характеристики образцов изучали на ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Lamy Rheology, Франция) с помощью измерительных систем типа «цилиндр в цилиндре» ms-din 33 и ms-din 11 (объем ячейки 17 мл и 32 мл соответственно) при двух температурах – 20 ± 1 °C и 37 ± 1 °C. Динамическую вязкость рассматривали в системе «малый сдвиг – большой сдвиг – малый сдвиг» в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с^{-1} , а также в диапазоне от 0 до 10 с^{-1} в системе «малый сдвиг – большой сдвиг». Значения, полученные при начальных скоростях сдвига от 0 до 30 с^{-1} и от 0 до $2,5 \text{ с}^{-1}$ для интервалов скоростей сдвига от 0 до 300 с^{-1} и от 0 до 10 с^{-1} соответственно, не учитывались, как неточные, что связано с характерными для ротационной вискозиметрии инерционными эффектами [4], а также с тем, что напряжение сдвига меняется не мгновенно, а через определенные временные промежутки, установленные программным обеспечением.

Изучение высвобождения нимесулида из образцов гелей проводили на тестере растворения ERWEKA DT 600 (ERWEKA GmbH, Германия) по методике ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение» на аппарате 1 «Вращающаяся корзинка» с использованием двух сред: 1 час в растворе 0,1 М хлористоводородной кислоты с pH 1,2; затем в течение 6 часов в фосфатном буферном растворе с pH 7,5 с добавлением 1,5% полисорбата-80 [2]. Нимесулид относится к веществам второго класса согласно биофармацевтической классификационной системе и обладает низкой растворимостью в биорелевантных средах растворения [3]. Для таких веществ рекомендуется использование буферного раствора с pH не более 9,5 с добавлением поверхностно-активных веществ в концентрации не более 4% [4]. В работах Laís Bastosda Fonseca с соавторами [5] было показано, что растворимость нимесулида в среде фосфатного буферного раствора с pH 6,8 в два раза меньше, чем в среде фосфатного буферного раствора с pH 7,5 (0,03 мг/мл и 0,062 мг/мл соответственно). Таким образом, в качестве второй среды для проведения теста «Растворение» использовали фосфатный буферный раствор с pH 7,5. Объем сред растворения – 800 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, температура – $37 \pm 0,5$ °C. Количественное содержание нимесулида в среде растворения определяли по интенсивности поглощения растворов в УФ-области в кювете толщиной слоя 1 см при длине волны 305 ± 2 нм для раство-

ров с pH 1,2 и при 390 ± 2 нм для растворов с pH 7,5 в соответствии с построенными калибровочными графиками на спектрофотометре Analytik Jena AG Specord 250 (Analytik Jena AG, Германия), программное обеспечение WinAspect (Analytik Jena AG, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гели представляют собой мягкую лекарственную форму, обладающую упруго-пластичной консистенцией и способностью сохранять форму [1, 2]. Они являются трехмерной структурой из поперечно сшитых полимеров, нерастворимых в дисперсионной среде, но набухающих путем её поглощения. Наличие структуры дает возможность говорить о гелях как о неньютоновских жидкостях. Трехмерная структура гелей определяет вязкость при напряжениях ниже предела текучести, а также саму величину предела текучести. После прохождения предела текучести (преодоления «прочности» геля) вязкость системы определяется величиной вязкости дисперсионной среды [6].



Динамическая вязкость – приходящаяся на единицу поверхности тангенциальная сила, выраженная в паскалях, которую необходимо приложить для того, чтобы переместить слой жидкости площадью 1 м^2 со скоростью 1 метр в секунду, находящийся на расстоянии 1 метр относительно другого слоя, параллельно плоскости скольжения [2].

Пластическая вязкость – темп роста касательных напряжений сдвига при увеличении скорости сдвига, отражает вязкость раствора, экстраполированную на бесконечную скорость сдвига, исходя из математической трактовки модели Бингама или Кессона, расчетная величина [6].

Основными реологическими характеристиками, которые могут быть оценены у неньютоновских жидкостей с помощью ротационной вискозиметрии, являются динамическая и пластическая вязкость, напряжение сдвига, скорость сдвига, предел текучести (прочность), степень тиксотропии [2]. Эти показатели целесообразно определять на различных технологических стадиях, в процессе хранения и при моделировании процесса применения лекарственной формы.

Величина диапазона скоростей сдвига от 0 до 300 с^{-1} , соответствующая условиям производства, была рассчитана по среднему градиенту скорости сдвига, описанному в работах О.А. Тишина, В.Н. Харитоновой и Е.А. Кирсанова, Ю.Н. Тимошина [7, 8]. Величина градиента зависит от объема реактора, вида перемешивающего устройства, частоты вращения и диаметра мешалки, а также плотности и структурной вязкости геля. Коэффициенты для расчета мощности перемешивания для различных типов мешалок приведены в работе «Перемешивание в жидких средах» [9]. Температура исследования, имитирующая условия производства геля, составляла 20 °C.

Диапазон скоростей сдвига от 0 до 10 с⁻¹ выбран для изучения поведения лекарственной формы в процессе хранения. С течением времени гель, как и любая дисперсная система, стремится к равновесию, изменяет свою микроструктуру: нековалентные связи разрушаются или перестраиваются. Однако в некоторых гелях из-за нестабильности происходят процессы ретроградации и синерезиса, реологически проявляющиеся повышением (ретроградация) или понижением (синерезис) вязкости в процессе хранения [10]. Температура, соответствующая условиям хранения, составляла 20 °С.

В процессе применения лекарственного препарата пациентом сдвиговое усилие к лекарственной форме прикладывается при экструзии из упаковки. Для пероральных гелей рассматривалась возможность применения однодозовой упаковки, дозирование из тубы в мерную ложку или с помощью шприца (рисунок 1).



Рисунок 1. Флакон темного стекла, снабженный мерным шприцем

Рассчитанная скорость сдвига в процессе экструзии укладывалась в диапазон от 0 до 10 с⁻¹ для всех видов упаковки [11]. Для прогнозирования поведения гелей в процессе применения структурно-механические характеристики изучали при температуре 37 °С при малых скоростях сдвига.

На первом этапе разработки пероральных пролонгированных гелей нимесулида получали образцы гелей на основе матрицеобразователя Kollicoat™ MAE 100 P в концентрациях от 5,0% до 15,0% с использованием Vlanose™ в качестве модификатора вязкости.

В координатах зависимости вязкости от скорости сдвига строили кривые вязкости для экспериментальных образцов, представленные на рисунках 2–3. В обоих диапазонах скоростей сдвига наблюдается зависимость значений динамической вязкости от концентрации матрицеобразующего полимера: чем выше концентрация полимера, тем выше динамическая

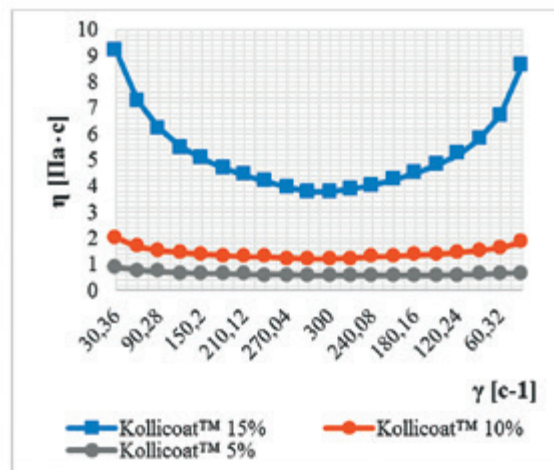


Рисунок 2. Кривые вязкости гелей на основе Kollicoat™ различных концентраций в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹ и от 300 до 0 с⁻¹

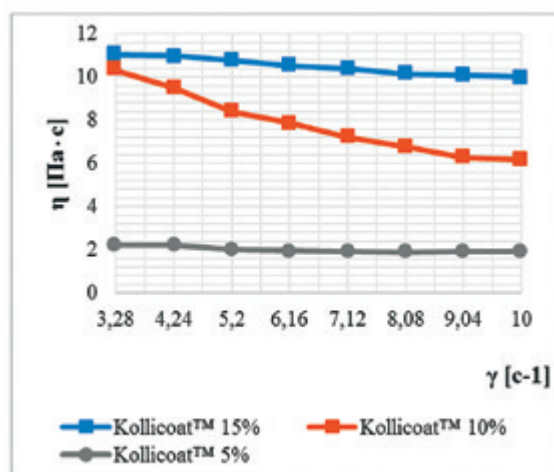


Рисунок 3. Кривые вязкости гелей на основе Kollicoat™ различных концентраций в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 10 с⁻¹

и пластическая вязкость. При высоких скоростях сдвига кривые вязкости для образцов с 5,0 и 10,0% содержанием Kollicoat™ MAE 100 P имеют сходный характер: динамическая вязкость незначительно меняется при разных скоростях сдвига, в то время как у образца с 15,0% концентрацией полимера вязкость постепенно падает, а затем возрастает до первоначального значения. При малых скоростях сдвига наблюдается иная картина: у образца с содержанием Kollicoat™ MAE 100 P 5,0% динамическая вязкость остается практически постоянной в данном диапазоне скоростей сдвига, а у образцов с 10,0 и 15,0% концентрацией матрицеобразователя – медленно падает.

Для матричных твердых лекарственных форм высвобождение лекарственного вещества значимо за

висит от концентрации матрицеобразователя, а также от толщины и вязкости гидрофильного слоя, образующегося на поверхности таблетки при попадании в желудочно-кишечный тракт [12]. В связи с тем, что пролонгированные пероральные гели также являются матричными системами, представляет интерес изучение влияния реологических параметров гелей на высвобождение. Возможно, что с увеличением вязкости геля замедляется высвобождение лекарственного вещества из него [10, 13].

Из результатов теста «Растворение» описанных выше образцов видно, что прямой зависимости между вязкостью гелей и высвобождением лекарственного вещества не наблюдается (рисунок 4). При проведении теста «Растворение» составы с содержанием матрицеобразующего полимера 5,0% и 15,0% демонстрируют сходные профили высвобождения. Это можно объяснить недостаточной для 5% геля или же чрезмерной для 15,0% геля Kollicoat™ MAE 100 P плотностью структуры полимерных цепей матрицеобразователя, когда лекарственному веществу, возможно, не удастся встроиться в матрицу геля. Высвобождение нимесулида из всех экспериментальных составов в кислой среде не превышало 4,0% в результате pH-зависимого растворения Kollicoat™ MAE 100 P. В среде фосфатного буферного раствора с pH 7,5 из образцов на основе Kollicoat™ MAE 100 P 5,0% за три и шесть часов эксперимента высвобождалось 87,4% и 100,0% нимесулида, из образцов на основе 10,0% Kollicoat™ MAE 100 P – 53,0% и 82,0%, из образцов с содержанием матрицеобразователя 15,0 – 83,9% и 90,3% действующего вещества соответственно. Таким образом, для дальнейшего исследования была выбрана концентрация Kollicoat™ MAE 100 P 10,0%, так как параметры высвобождения нимесулида из геля с таким количеством полимера наиболее близки к пролонгированному.

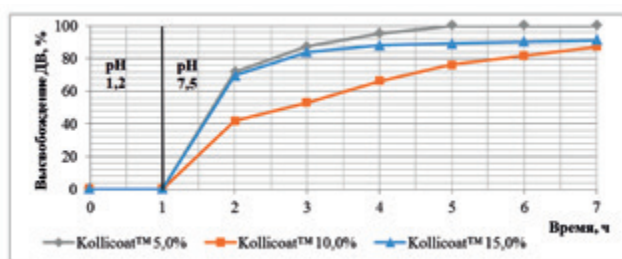


Рисунок 4. Профили растворения экспериментальных образцов пероральных гелей нимесулида на основе Kollicoat™ MAE 100 P различной концентрации

Следующим этапом исследования стал выбор модификатора вязкости для обеспечения оптимальных биофармацевтических характеристик готовой лекарственной формы. Для того чтобы объективно оценить влияние вида модификатора вязкости на реологичес-

кие свойства пероральных пролонгированных гелей, были изучены структурно-механические свойства образцов монокомпонентных гелей плацебо на основе производных целлюлоз в концентрации 2,0%. Реограммы приведены на рисунке 5.

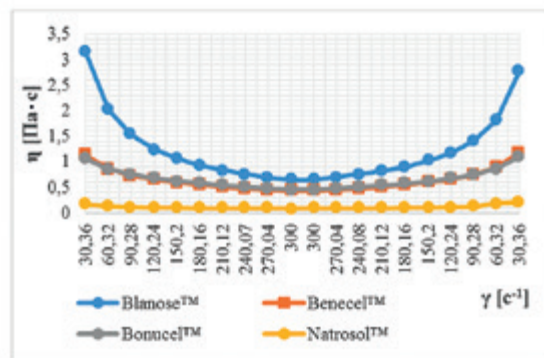


Рисунок 5. Кривые вязкости монокомпонентных гелей плацебо на основе модификаторов вязкости в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹ и от 300 до 0 с⁻¹

Все представленные образцы гелей целлюлоз имеют сходный вид кривых вязкости, однако пластическая вязкость образцов значительно различается в связи с различным строением полимеров. Максимальной пластической вязкостью 1,42 Па·с обладает натрийкарбоксиметилцеллюлоза марки Blamose™, минимальной (0,08 Па·с) – гидроксипропилцеллюлоза марки Natrosol™ G 250.

Затем изучали структурно-механические свойства образцов пероральных пролонгированных гелей с использованием в качестве модификаторов вязкости изучаемых видов целлюлоз. На рисунках 6 и 7 видно,

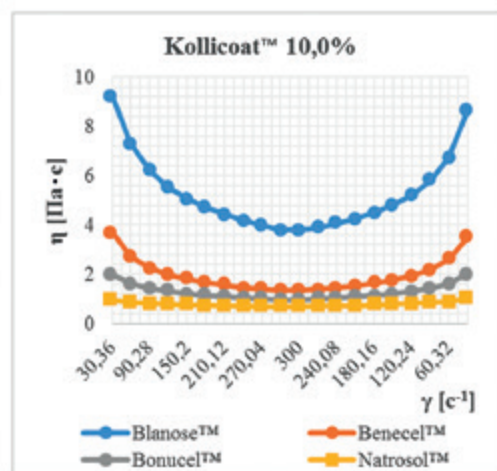


Рисунок 6. Кривые вязкости гелей на основе Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% с различными модификаторами вязкости в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹ и от 300 до 0 с⁻¹

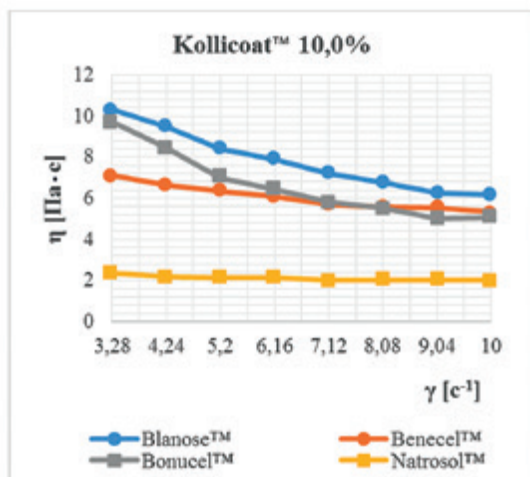


Рисунок 7. Кривые вязкости гелей на основе Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% с различными модификаторами вязкости в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 10 с⁻¹

что поведение гелей в диапазонах больших и малых скоростей сдвига схоже. Наибольшей пластической вязкостью обладает образец с Blanose™ (0,882 Па·с), а наименьшей – с Natrosol™ (0,36 Па·с), что соотносится с данными по изучению реологических свойств монокомпонентных гелей целлюлоз. На вязкость комбинированной матрицы наибольшее влияние оказывают модификаторы вязкости, а не матрицеобразователь – в связи с его относительно невысокой способностью к гелеобразованию.

В соответствии с моделью эксперимента изучали высвобождение нимесулида из образцов гелей на комбинированной матрице с различными модификаторами вязкости. Образец на основе Bonucel имеет наиболее высокие показатели высвобождения: за 2 ч эксперимента в раствор переходит 57,74±1,8% лекарственного вещества, а за 4 ч высвобождение достигает 100%. У образца на основе Natrosol™ высвобождение лекарственного вещества выходит на плато к 5 часу эксперимента и не превышает 75%. У образцов на основе BeneceI™ и Blanose™ наблюдается постепенное высвобождение нимесулида из геля: за 2 ч в раствор переходит 39,00±1,7% и 21,17±1,5% нимесулида соответственно, за 4 часа – 66,24±1,5% и 55,91±1,6%, за 7 часов – 87,33±1,5% и 79,87±1,8%. Таким образом, удовлетворительным с точки зрения полноты и скорости можно считать высвобождение из образцов на основе BeneceI™ и Blanose™. Как видно из рисунка 8, не наблюдается полного соответствия вязкости образцов и параметров высвобождения. Так, наименьшая скорость высвобождения (0,029 мкг·мин/мл за 240 мин) – у образца с наибольшей пластической вязкостью (0,882 Па·с) на основе Blanose™, максимальной скоростью раство-

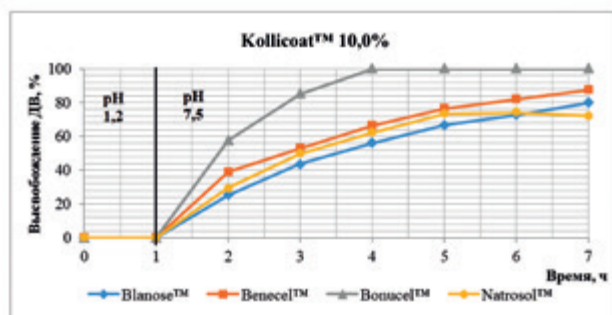


Рисунок 8. Профили растворения экспериментальных составов пероральных гелей нимесулида на основе Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% и различных модификаторов вязкости

рения (0,052 мкг·мин/мл за 240 мин) обладает образец на основе Bonucel™, обладающий пластической вязкостью 0,593 Па·с, что выше, чем у образца на основе Natrosol™ (0,36 Па·с).

По результатам теста «Растворение» выбрано два состава с удовлетворительными биофармацевтическими показателями, на следующем этапе исследования изучали данные образцы гелей. Для пероральных матричных систем на основе Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% BeneceI™ 2,0% и Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Blanose™ 2,0% строили кривые вязкости в двух температурных режимах, определяли предел текучести и вязкость по модели Кессона с целью выбора состава с оптимальными реологическими характеристиками [6, 14].

На рисунке 9 представлены кривые вязкости образца состава Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Blanose™ 2,0% в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 10 с⁻¹ при температурах 20 и 37 °С. Температура гелеобразования натрийкарбоксиметилцеллюлозы находит-

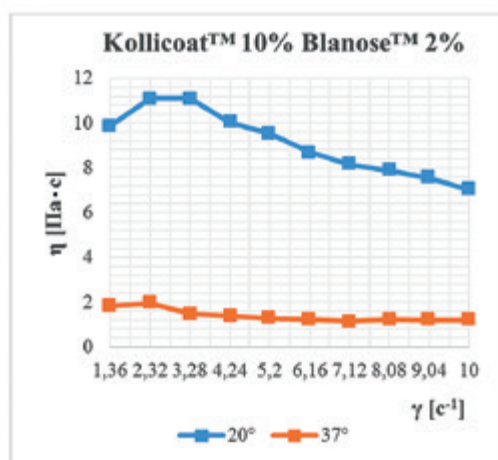


Рисунок 9. Кривые вязкости образца состава Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Blanose™ 2,0% при температуре 20 и 37 °С в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 10 с⁻¹

ся в интервале 20–25 °С, при повышении температуры вязкость гелей на основе данного производного целлюлозы снижается [13], что наблюдается на графике: пластическая вязкость при 20 °С составляет 2,09 Па · с, а при 37 °С – 1,23 Па · с. Вязкость образца при температуре 20 °С практически не меняется, а при 37 °С вязкость растет, а затем при скорости сдвига в 3,28 с⁻¹ начинает падать, что связано с достижением предела текучести геля.

Для оценки тиксотропных свойств гелей на основе комбинированной матрицы строили реограммы в условиях циклических сдвиговых деформаций («малый сдвиг – большой сдвиг – малый сдвиг»), когда структура геля сначала разрушается на нисходящей ветви диаграммы, а затем восстанавливается на восходящей части (рисунок 10). Тиксотропия – это способность мягких лекарственных форм восстанавливать свою структуру после приложения силы. Как видно из рисунка 10, вязкость данного образца постепенно снижается, а затем возрастает и достигает первоначальных значений, что говорит о высокой степени тиксотропности геля [6, 14].

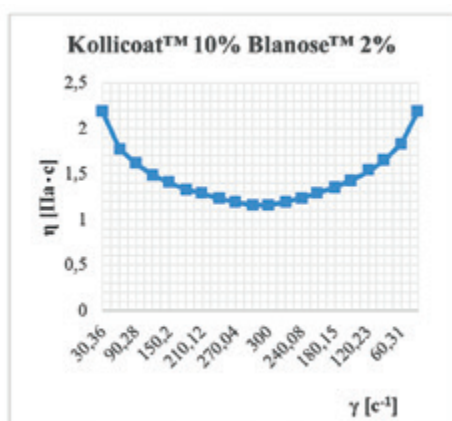


Рисунок 10. Кривая вязкости образца состава Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Blanose™ 2,0% при температуре 20 °С в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹

Реограмма образца Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Benecel™ 2,0%, полученная при измерении в диапазоне малых сдвиговых усилий (рисунок 11), имеет существенные отличия от предыдущего образца. При температуре 37 °С пластическая вязкость перорально-продолженного геля более чем в два раза выше, чем при температуре 20 °С. Это обусловлено тем, что температура гелеобразования гидроксиметилпропилцеллюлозы составляет 40–50 °С [10, 13]. Из представленных диаграмм видно, что вязкость геля практически постоянна при температуре 20 °С, а при 37 °С растет в диапазоне скоростей сдвига от 1,3 до

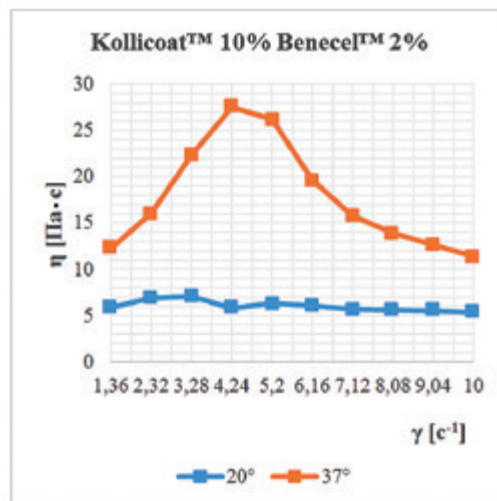


Рисунок 11. Кривые вязкости образца состава Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Benecel™ 2,0% при температуре 20 и 37 °С в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 10 с⁻¹

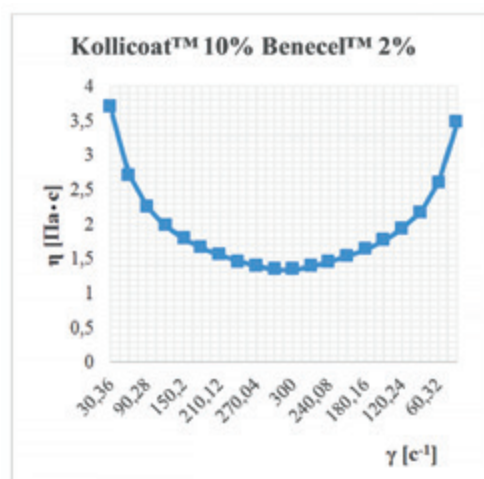


Рисунок 12. Кривая вязкости образца состава Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Benecel™ 2,0% при температуре 20 °С в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹

5,2 с⁻¹, затем снижается в связи с уменьшением прочности геля.

В диапазоне высоких скоростей сдвига образец состава Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Benecel™ 2,0% демонстрирует высокую степень тиксотропии (рисунок 12).

Для аппроксимации полученных результатов измерения зависимости вязкости от скорости сдвига была выбрана модель Кэссона [6, 14], обсчет данных проводили с помощью программного обеспечения RHEOMATIC (ver. T, LamyRheology, Франция) путем экстраполяции экспериментальных точек. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Значения пластической вязкости и пределов текучести измеряемых образцов, рассчитанные по уравнению Кэссона

| Показатель | Пластическая вязкость, Па · с | Предел текучести, Па |
|---|-------------------------------|----------------------|
| Состав комбинированной матрицы | | |
| Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Blanose™ 2,0% | 0,888 | 7,93 |
| Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Benecel™ 2,0% | 0,581 | 23,2 |

Как видно из таблицы 1, пластическая вязкость образцов различается не более чем в 1,5 раза, тогда как предел текучести у образца на основе гидроксиметилпропилцеллюлозы почти в три раза выше, что говорит о том, что данная система более устойчива к деформациям.

Таким образом, можно сказать, что оба выбранных образца геля нимесулида, обладающих пролонгированным высвобождением, являются высокотиксотропными и имеют выраженный предел текучести, однако более прочной структурой обладает гель на основе гидроксиметилпропилцеллюлозы, кроме того, он имеет более низкую вязкость, что обеспечивает удобство для производства и применения лекарственной формы, а также стабильность в процессе хранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены реологические характеристики экспериментальных образцов пероральных пролонгированных гелей нимесулида. Показано влияние состава комбинированной матрицы перорального геля на его структурно-механические свойства. Обоснован выбор состава с оптимальными биофармацевтическими и реологическими характеристиками – образца на основе Kollicoat™ MAE 100 P 10,0% Benecel™ 2,0%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М.: Перо, 2015. 472 с.

2. Государственная фармакопея, XIII изд. URL: <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения 04.02.2016).
3. М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина. Разработка состава и технологии перорального пролонгированного геля нимесулида // Фармация. 2016. № 6. С. 35–39.
4. И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева, А.Н. Родыгина, Н.Н. Турецкова. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1(2). С. 50–61.
5. L.B. da Fonseca, M. Labastie, V.P. de Sousa, N.M. Volpato. Development and Validation of a Discriminative Dissolution Test for Nimesulide Suspensions // AAPS PharmSciTech. 2009. № 10(4). P. 1145.
6. А.Я. Малкин, А.И. Исаев. Реология: концепции, методы, приложения: пер. с англ. – СПб.: Профессия. 2010. 560 с.
7. О.А. Тишин, В.Н. Харитонов. Перемешивание и быстрая химическая реакция // Сборник статей конференции «Modern problems and ways of their solution in science, transport, production and education». 17–28 июня 2014, Харьков.
8. Е.А. Кирсанов, Ю.Н. Тимошин. Место обобщенного уравнения течения среди других реологических уравнений // Жидкие кристаллы и их практическое использование. 2010. № 4(34). С. 38–47.
9. Л.Н. Брагинский, В.И. Бегачев, В.И. Барабаш. Перемешивание в жидких средах. – Л.: Химия. 1984. 520 с.
10. С.М. Ofner, С.М. Klech-Gelotte. Gels and jellies // Encyclopedia of Pharmaceutical Technolog. 3rd ed. / Ed. by J. Swarbrick. – New York: Informa Health Care, 2007. P. 1875
11. Многокомпонентные полимерные системы / Под ред. Р.Ф. Голда. – М.: Химия. 1974. 328 с.
12. Н.Б. Демина. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 7. С. 44–50.
13. К.В. Алексеев, И.А. Грицкова, С.А. Кедик. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие. – М.: 2011. 511 с.
14. В.Н. Матвеев, Е.А. Кирсанов. Вязкость и структура дисперсных систем // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2011. Т. 52. № 4. С. 243–276.