

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1579>
УДК 615.012



Оригинальная статья / Research article

Изучение влияния матрицеобразующих полимеров на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток

Ю. М. Коцур✉, Е. В. Флисюк, К. О. Сидоров, И. А. Титович, И. А. Наркевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Коцур Юлия Михайловна. E-mail: uliya.kocur@spcru.ru

ORCID: Ю. М. Коцур – <http://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

К. О. Сидоров – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>; И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 18.09.2023

Статья принята в печать: 15.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Технология влажного гранулирования представляет собой процесс направленного укрупнения частиц сыпучих материалов для придания удовлетворительных свойств таблеточным массам и, как следствие, достижения удовлетворительных характеристик целевых таблеток. Кроме того, в результате применения технологии влажного гранулирования при условии использования специальных вспомогательных веществ становится возможным управлять скоростью и кинетикой высвобождения активных фармацевтических субстанций из таблеток для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Цель. Изучение влияния матрицеобразующих компонентов, входящих в состав смесей для гранулирования, на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток.

Материалы и методы. Объектами исследования являлась оригинальная субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия, а также ряд вспомогательных веществ, к числу которых относились полимеры, применяемые для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, опудривающий компонент – стеарилфумарат натрия, а также порообразователи – ПВП и МКЦ. Ключевые параметры таблеток и кинетика растворения были изучены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XIV изд. и Фармакопеи ЕАЭС.

Результаты и обсуждение. Для всех таблеток удалось достичь пролонгированного высвобождения, однако более 90 % вещества через 12 часов высвобождали таблетки, содержащие этилцеллюлозу в качестве матрицеобразующего полимера. Высвобождение АФС из таблеток данного состава являлось наиболее равномерным и было приближено к кинетике нулевого порядка.

Заключение. Проведено изучение влияния матрицеобразующих компонентов, входящих в состав смесей для гранулирования, на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток. Наиболее равномерно и полно высвобождается АФС из таблеток, в которых матрицеобразующим полимером является этилцеллюлоза в количестве 27,7 %.

Ключевые слова: влажное гранулирование, скорость высвобождения, кинетика высвобождения, таблетки с пролонгированным высвобождением, 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия

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

Вклад авторов. Е. В. Флисюк и Ю. М. Коцур спланировали эксперимент. Ю. М. Коцур проводила запланированные исследования. К. О. Сидоров, И. А. Титович, И. А. Наркевич участвовали в обработке и интерпретации результатов. Все авторы участвовали в обработке данных, обсуждении результатов и написании статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Сидоров К. О., Титович И. А., Наркевич И. А. Изучение влияния матрицеобразующих полимеров на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):91–95. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1579>

Study of the Effect of Matrix-forming Polymers on the Release Rate of Sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate from Tablets

Yulia M. Kotsur✉, Elena V. Flisyuk, Kirill O. Sidorov, Irina A. Titovich, Igor A. Narkevich

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ Corresponding author: Yulia M. Kotsur. E-mail: uliya.kocur@spcru.ru

ORCID: Yulia M. Kotsur – <http://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

Kirill O. Sidorov – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>; Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 18.09.2023

Revised: 15.11.2023

Published: 24.11.2023

© Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Сидоров К. О., Титович И. А., Наркевич И. А., 2023

© Kotsur Yu. M., Flisyuk E. V., Sidorov K. O., Titovich I. A., Narkevich I. A., 2023

Abstract

Introduction. Wet granulation technology is a process of directed particle aggregation of powder materials to obtain required properties of tablet masses and, as a consequence, to achieve satisfactory characteristics of tablets. In this addition, as a result of wet granulation technology, if special excipients are used, it becomes possible to control the rate and kinetics of release of active pharmaceutical substances from tablets to achieve the desired therapeutic effect.

Aim. To study the effect of matrix-forming components included in the composition of mixtures for granulation on the rate of release of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate from tablets.

Materials and methods. The original substance sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate, as well as a number of excipients, which included polymers used for prolonged-release dosage forms, lubricant – sodium stearyl fumarate, as well as pore-forming agents – PVP and MCC, were the objects of the study. The key parameters of tablets and dissolution kinetics were studied in accordance with the requirements of State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition and Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union

Result and discussion. Prolonged release was achieved for all tablets, but more than 90 % of the substance was released after 12 hours in tablets containing ethylcellulose as a matrix-forming polymer. The release of APS from tablets of this formulation was the most prolonged.

Conclusion. The effect of matrix-forming components included in the composition of mixtures for granulation on the rate of release of 4,4'-(propanediamido)sodium dibenzoate from tablets has been studied. The most uniform and complete release of ASF from tablets in which the matrix-forming polymer is ethylcellulose in the amount of 27.7 %.

Keywords: wet granulation, release rate, release kinetics, tablets with prolonged release, sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate

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. Elena V. Flisyuk and Yulia M. Kotsur planned an experiment. Yulia M. Kotsur conducted the planned studies. Kirill O. Sidorov, Irina A. Titovich, Igor A. Narkevich participated in the processing and interpretation of the results. All authors participated in data processing, discussion of the results and writing of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Kotsur Yu. M., Flisyuk E. V., Sidorov K. O., Titovich I. A., Narkevich I. A. Study of the effect of matrix-forming polymers on the release rate of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate from tablets. *Drug development & registration*. 2023;12(4):91–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1579>

ВВЕДЕНИЕ

Технология влажного гранулирования представляет собой процесс направленного укрупнения частиц порошкообразных материалов с применением увлажнителей, целью которого является улучшение качества получаемых таблеточных смесей за счет повышения сыпучести, прессуемости, однородности частиц по размеру. Такие качества таблеточных смесей, в свою очередь, позволяют добиться однородности дозирования в таблетках, предотвратить расслоение таблеток и минимизировать проявление внешних дефектов, таких как сколы, трещины и пр. [1–3].

Помимо прочего, технологию влажного гранулирования применяют и при разработке таблеток с модифицированным высвобождением, например пролонгированным. Применение данной технологии позволяет включить АФС в матричный носитель, образованный полимером с необходимыми свойствами. Тип полимера, его природа и свойства, а также процентное содержание в таблетке позволяют задать требуемую скорость и кинетику высвобождения АФС

для достижения оптимального терапевтического эффекта [4–6].

Цель работы. Изучение влияния матрицеобразующих компонентов, входящих в состав смесей для гранулирования, на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась оригинальная АФС, 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия, обладающая антистеатозным и гепатопротекторным действием.

В качестве материалов для замедленного высвобождения ЛВ применяли гидрофильные и инертные полимеры: ГПМЦ торговой марки VIVAPHARM® (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия); карбомер торговой марки Carbopol® 71G NF (Lubrizol Corporation, США); ЭЦ торговой марки BonuCel® (BIOGRUND GmbH, Германия).

В качестве порообразующих и дополнительных связующих компонентов использовали ПВП торговой марки Kollidon® CL (BASF, Германия) и МКЦ Microcel® 101 (Roquette, Франция).

Таблица 1. Составы таблеточных смесей

Table 1. Compositions of tablet mixtures

Компонент, % Ingredient %	Состав 1 Mixture 1	Состав 2 Mixture 2	Состав 3 Mixture 3	Состав 4 Mixture 4	Состав 5 Mixture 5	Состав 6 Mixture 6
4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия Sodium 4,4'-(propanediamido)di-benzoate	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
VivaPharm®	27,7	40,0				
BonuCel®			27,7	40,0		
Carbopol® 71					27,7	40,0
Kollidon CL	11,3	5,0	11,3	5,0	11,3	5,0
Microcel® 101	10,0	4,0	10,0	4,0	10,0	4,0
Стеарилфумарат натрия Sodium stearyl fumarate	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Итого Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

В качестве лубриканта применяли стеарилфумарат натрия PRUV® (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия). На момент исследования АФС и ВВ имели неистекшие сроки годности.

Полимеры в состав смеси вводили в количестве 27,7 и 40 % от массы таблетки, что обусловлено предварительными исследованиями, а также данными литературы¹ [4, 5]. Составы таблеточных смесей в процентном содержании на одну таблетку приведены в таблице 1. Для исследования получали таблетки по следующей технологии.

Компоненты смеси каждого состава отвешивали исходя из загрузки массой 100,0 г, а затем просеивали на сите с размером отверстий 0,5 мм.

Все компоненты таблеточной смеси, кроме опудривающего, помещали в ротационный смеситель типа «пьяная бочка» DGN-II и проводили смешение при скорости вращения ротора 45 об/мин в течение 10 мин.

Операцию гранулирования проводили в миксере-грануляторе SMG3-6-1 (Chongqing Jingong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd, Китай) при скорости вращения импеллера 500–600 об/мин, скорость вращения чоппера – 1200 об/мин. Смесь компонентов увлажняли водой очищенной (около 20 мл) до получения слегка влажной, не пристающей к стенкам аппарата и мешалкам массы. Влажные гранулы высушивали в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G (Jeio Tech Co., Ltd., Корея) до остаточной влажности $(1,5 \pm 0,5) \%$.

Полученный гранулят калибровали в коническом калибраторе ZLJ-125 с использованием сита с диаметром отверстий 1,0 см. Гранулят опудривали стеарилфумаратом натрия при скорости вращения ротора 45 об/мин в течение 5 мин.

Из гранулятов получали таблетки массой 0,360 г и диаметром 10 мм на однопуансонном таблеточном прессе ERWEKA EP-1 при усилии прессования (0,2–0,5) кН. Полученные таблетки контролировали по показателям: описание, однородность массы, прочность на раздавливание – в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. и Фармакопеи ЕАЭС² [7].

Изучение кинетики высвобождения проводили на приборе для теста «Растворение» DT620 (ERWEKA GmbH, Германия) в условиях, моделирующих движение таблетки по ЖКТ: в первые два часа 0,01 М раствор соляной кислоты – для имитации прохождения через желудок, далее со 2 по 12 час – фосфатный буферный раствор pH 6,8. Объем среды растворения составлял 1000 мл при температуре $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Для проведения испытания применяли прибор I «Вращающаяся корзинка» со скоростью вращения 100 об/мин. Каждый из 6 сосудов наполняли соответствующей средой растворения. 6 таблеток по одной помещали в каждый аппарат «Вращающаяся корзинка» и проводили испытание. По прошествии 2 часов производили полную замену среды растворения. Отбирали пробы по 10 мл по истечении 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часов с восполнением среды растворения. Отобранную пробу фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Брали аликвоту 5 мл и помещали в мерную колбу на 50 мл, объем раствора доводили до метки водой очищенной. Количество вещества, перешедшего в среду растворения определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны $(268 \pm 2) \text{ нм}$ в кювете кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. В качестве раствора стандартного образца (PCO) использовали раствор субстанции 4,4'-

¹ Фармакопея Евразийского экономического союза. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100. Ссылка активна на 20.09.2023.

² Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т. 2. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 20.09.2023.

(пропандиамидо)дibenзоат натрия (СПХФУ, Россия) с содержанием основного вещества не менее 99,7 %.

Пригодность методики УФ-спектрофотометрии, обоснование выбранных условий, а также описание приготовления стандартного образца были приведены в результатах исследования Е. В. Флисюк и соавт [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведения контроля качества таблеток представлены в таблице 2.

Полученные таблетки обладали удовлетворительным внешним видом, соответствовали требованиям

прочности на раздавливание и истираемости, предъявляемым ГФ РФ XIV изд.

Результаты изучения кинетики растворения приведены на рисунке 1.

Для всех таблеток удалось достичь пролонгированного высвобождения, однако более 90 % вещества через 12 часов высвобождали таблетки, содержащие этилцеллюлозу в качестве матрицеобразующего полимера. Более медленное высвобождение из таблеток других составов может быть связано с образованием гелевого слоя на поверхности гидрофильных полимеров ГМПЦ и карбопола при их набухании, через который АФС медленнее диф-

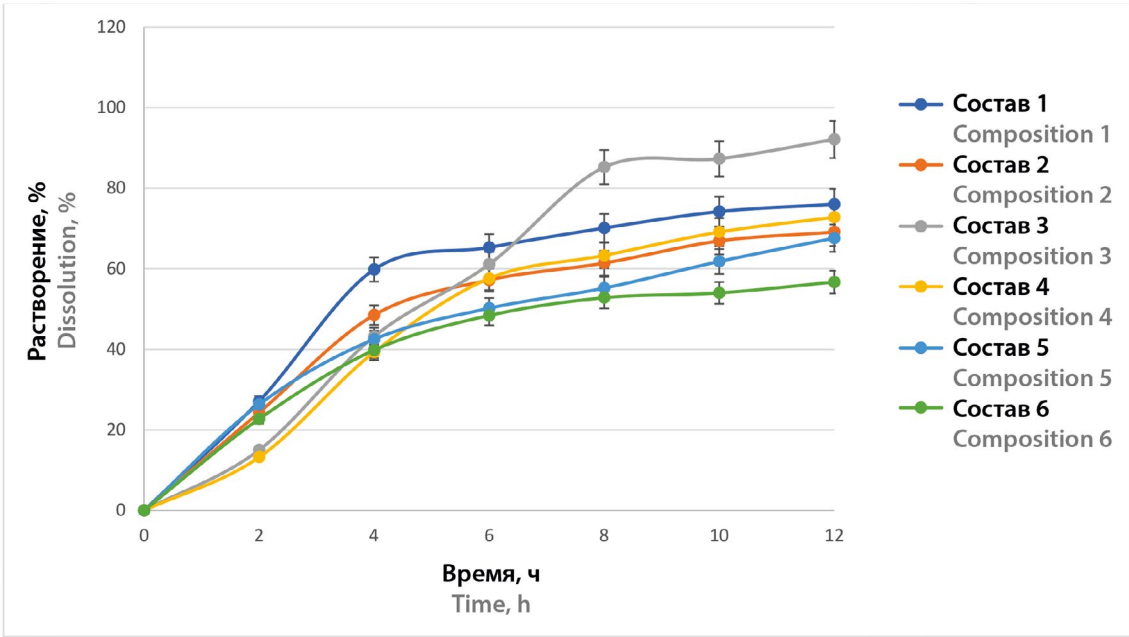


Рисунок 1. Профили растворения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток с пролонгированным высвобождением в среде объемом 1000 мл

Figure 1. Dissolution profiles of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate from prolonged release tablets in medium volume of 1000 ml

Таблица 2. Результаты контроля качества таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Table 2. Results of quality control of tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate

Показатель качества Quality control parameter	Описание Appearance	Однородность массы, г Mass homogeneity, g	Прочность на раздавливание, Н Crushing strength, N	Истираемость, % Abrasion, %
Состав 1 Composition 1	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин White, round, biconvex, no chips or cracks	0,360 ± 0,003	89 ± 5	0,13 ± 0,07
Состав 2 Composition 2		0,355 ± 0,006	92 ± 1	0,12 ± 0,05
Состав 3 Composition 3		0,365 ± 0,004	105 ± 3	0,24 ± 0,07
Состав 4 Composition 4		0,362 ± 0,003	105 ± 2	0,20 ± 0,03
Состав 5 Composition 5		0,360 ± 0,004	110 ± 5	0,11 ± 0,04
Состав 6 Composition 6		0,358 ± 0,002	98 ± 3	0,10 ± 0,03

фундируют в среду растворения, в то время как ЭЦ, обладающая инертными свойствами по отношению к воде и водным растворам, не образует дополнительного гелевого слоя, а ПВП и МКЦ образуют при растворении поры в инертном матриксе, что обеспечивает замедленную, но необходимую скорость высвобождения АФС [9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение влияния матрицеобразующих компонентов, входящих в состав смесей для гранулирования, на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток. Наиболее равномерно и полно высвобождается АФС из таблеток, в которых матрицеобразующим полимером является этилцеллюлоза в количестве 27,7 %.

ЛИТЕРАТУРА

- Писарев Д. И., Новиков О. О., Жиликова Е. Т., Бойко Н. Н., Абрамович Р. А., Потанина О. Г., Лазар С., Ахмад А. С., Нассер Р. Разработка состава и технологии гранулированной лекарственной формы на основе густого экстракта расторопши пятнистой и адеметионина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):106–112. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-106-112.
- 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-131-137.
- Абросимова О. Н., Пивоварова Н. С., Буракова М. А., Шибитченко Т. С. Разработка технологии и состава средства для полости рта на основе фитосубстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):37–45. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45.
- 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-68-73.
- Nandhakumar S., Sugreevudu G., Harikrishnan N. Formulation design and Evaluation of Extended-Release Tablets of Oxybutynin for Effective Management of Overactive Bladder Syndrome. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021;14(12):6558–6564. DOI: 10.52711/0974-360X.2021.01135.
- Milind J. A., Keyur S. P., Deppa R. P., Zil P. P., Jayanti V. B. Formulation and evaluation of sustained-release pellets of lornoxicam. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(4):221–227. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(5).2135-46.
- Ситенкова (Буховец) А. В., Ситенков А. Ю., Мустафин Р. И. Интерполимерные комплексы Eudragit® EPO/Eudragit® S100 как перспективные носители для пероральных систем контролируемой доставки. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):36–43. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-36-43.
- Коцур Ю. М., Ладутько Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):54–62. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
- Флисюк Е. В., Коцур Ю. М., Наркевич И. А., Смехова И. Е., Ивкин Д. Ю. Разработка методики проведения теста «Растворение» для таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):146–154. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154.
- Викторова А. С., Елизарова Е. С., Романова Р. С., Тимергалиева В. Р., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И. Интерполимерные комплексы на основе Carbopol® и поли(2-этил-2-оксазолина) как носители для трансбuccальной доставки метформина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):48–55. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55.
- Pisarev D. I., Novikov O. O., Zhilyakova E. T., Boyko N. N., Abramovich R. A., Potanina O. G., Lazar S., Ahmad A. S., Nasser R. Development of the composition and technology of a granular dosage form based on a thick milk thistle extract and ademetionine. *Drug development & registration*. 2020;9(2):106–112. (in Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-106-112.
- Abrosimova O. N., Burakova M. A. Scaling of the granulation process in the conditions of GMP training center and assessment of possible risks. *Drug development & registration*. 2021;10(3):131–137. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-131-137.
- Abrosimova O. N., Pivovarova N. S., Burakova M. A., Shebitchenko T. S. Development of technology and composition of the medicinal product for oral cavity based on phytosubstances. *Drug development & registration*. 2021;10(4–1):37–45. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45.
- Alkhodri A., Suslina S. N. Development of celecoxib granules for manufacturing of prolonged release celecoxib capsules and tablets. *Drug development & registration*. 2022;11(1):68–73. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-68-73.
- Nandhakumar S., Sugreevudu G., Harikrishnan N. Formulation design and Evaluation of Extended-Release Tablets of Oxybutynin for Effective Management of Overactive Bladder Syndrome. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021;14(12):6558–6564. DOI: 10.52711/0974-360X.2021.01135.
- Milind J. A., Keyur S. P., Deppa R. P., Zil P. P., Jayanti V. B. Formulation and evaluation of sustained-release pellets of lornoxicam. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(4):221–227. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(5).2135-46.
- Bukhovets A. V., Sitenkov A. Y., Moustafine R. I. Interpolymer complexes Eudragit® EPO/Eudragit® S100 as carriers for oral controlled drug delivery systems. *Drug development & registration*. 2020;9(3):36–43. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-36-43.
- Kotsur Ju. M., Ladytko Ju. M., Narkevich I. A., Flisyuk E. V. Prediction of the composition of prolonged release tablets based on 4,4'-(propanediamido) sodium dibenzoate using the SeDeM method. *Drug development & registration*. 2021;10(4–1):54–62. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
- Flisyuk E. V., Kotsur Ju. M., Narkevich I. A., Smekhova I. E., Ivkin D. Yu. Development of the "Dissolution" test method for tablets of sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate with sustained release. *Drug development & registration*. 2021;10(4–1):146–154. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154.
- Viktorova A. S., Elizarova E. S., Romanova R. S., Timergalieva V. R., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. Interpolymer complexes based on Carbopol® and poly(2-ethyl-2-oxazoline) as carriers for buccal delivery of metformin. *Drug development & registration*. 2021;10(1):48–55. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55.

REFERENCES