



## Технологические подходы к повышению биодоступности труднорастворимой субстанции кандесартана цилексетила в мини-таблетках

К. М. Церковная✉, Е. С. Сурбеева, К. А. Гусев, Е. В. Вишняков, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ Контактное лицо: Церковная Ксения Михайловна. E-mail: [kсения.kirillova@spcru.ru](mailto:kсения.kirillova@spcru.ru)

ORCID: К. М. Церковная – <https://orcid.org/0000-0001-5047-0295>;

Е. С. Сурбеева – <https://orcid.org/0000-0002-7005-2477>;

К. А. Гусев – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>;

Е. В. Вишняков – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;

Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 26.07.2024

Статья принята в печать: 16.12.2024

Статья опубликована: 20.12.2024

### Резюме

**Введение.** В ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России проводится разработка полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей мини-таблетки оригинальной антигипертензивной комбинации. Одним из компонентов полипилла выступает кандесартан, обладающий высокой антигипертензивной активностью и выраженными органопротективными свойствами. Учитывая, что активная фармацевтическая субстанция (АФС) кандесартана цилексетила характеризуется низкой растворимостью в воде и средах желудочно-кишечного тракта, увеличение растворимости данной субстанции способно привести к существенному повышению ее биодоступности.

**Цель.** Сравнительный анализ технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила в лекарственной форме мини-таблетки.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования использовали АФС кандесартана цилексетила,  $\beta$ -циклодекстрин ( $\beta$ -ЦД), сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, а также вспомогательные вещества для получения мини-таблеток, выполняющие функции наполнителей, связующего вещества, дезинтегранта, опудривающего компонента. Оценку профилей высвобождения кандесартана цилексетила из разработанных мини-таблеток проводили в сравнении с оригинальным препаратом Атаканд®, таблетки, 8 мг. Комплекс кандесартана цилексетила с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1 получали тремя методами: сухого смешения, методом пасты и лиофилизацией. Твердую дисперсную систему (ТДС) кандесартана получали методом экструзии горячего расплава. Полученные комплексы АФС с  $\beta$ -ЦД и ТДС характеризовали методами ИК-Фурье-спектрометрии и дифференциальной сканирующей калориметрии. Таблеточные смеси получали методом сухого смешения и технологией влажного гранулирования. Мини-таблетки прессовали на лабораторном автоматическом однопуансонном таблеточном прессе. Контроль качества полученных мини-таблеток осуществляли по методикам Государственной фармакопеи РФ XV издания и Американской фармакопеи.

**Результаты и обсуждение.** В ходе сравнительного анализа технологических подходов к повышению биодоступности кандесартана цилексетила установлено, что создание комплекса включения АФС с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1 методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования позволило получить мини-таблетки с улучшенным высвобождением труднорастворимой АФС по сравнению с оригинальным препаратом. Напротив, применение ТДС в технологии мини-таблеток привело к замедлению высвобождения АФС в сравнении с оригинальным препаратом. Разработанные мини-таблетки кандесартана состава № 7 по всем показателям качества соответствовали фармакопейным требованиям.

**Заключение.** Создание комплекса включения АФС с  $\beta$ -ЦД методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования является оптимальным технологическим подходом к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила в мини-таблетках.

**Ключевые слова:** кандесартана цилексетил, биодоступность, циклодекстрины, твердая дисперсная система, мини-таблетки, полипилл, артериальная гипертензия

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

**Вклад авторов.** К. М. Церковная, Е. В. Флисюк и И. А. Наркевич спланировали эксперимент. К. М. Церковная выполнила технологическую часть экспериментальных работ. К. А. Гусев получил твердую дисперсную систему методом экструзии горячего расплава. Е. С. Сурбеева провела ВЭЖХ-анализ мини-таблеток. Е. В. Вишняков провел анализ полученных комплексов методом ИК-спектроскопии. К. М. Церковная, Е. С. Сурбеева, К. А. Гусев, Е. В. Вишняков участвовали в обработке данных и написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

**Финансирование.** Работа выполнена на базе Центра коллективного пользования (ЦКП) «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России».

**Для цитирования:** Церковная К. М., Сурбеева Е. С., Гусев К. А., Вишняков Е. В., Флисюк Е. В., Наркевич И. А. Технологические подходы к повышению биодоступности труднорастворимой субстанции кандесартана цилексетила в мини-таблетках. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2025;14(1):138–149. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1883>

## Technological approaches to improve the bioavailability of the poor soluble substance Candesartan Cilexetil in mini-tablets

Ksenia M. Tserkovnaya✉, Elizaveta S. Surbееva, Konstantin A. Gusev,  
Evgeniy V. Vishnyakov, Elena V. Flisyuk, Igor A. Narkevich

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Ksenia M. Tserkovnaya. **E-mail:** ksenia.kirillova@spcpcu.ru

**ORCID:** Ksenia M. Tserkovnaya – <https://orcid.org/0000-0001-5047-0295>;  
Elizaveta S. Surbееva – <https://orcid.org/0000-0002-7005-2477>;  
Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>;  
Evgeniy V. Vishnyakov – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;  
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;  
Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

**Received:** 26.07.2024

**Accepted:** 16.12.2024

**Published:** 20.12.2024

### Abstract

**Introduction.** The polypill in the form of a hard gelatin capsule containing mini-tablets of the original antihypertensive combination is being developed at the Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. One of the components of the polypill is Candesartan, which has high antihypertensive activity and organoprotective properties. The active pharmaceutical ingredient (API) of Candesartan Cilexetil is characterized by low solubility in water and gastrointestinal tract media, therefore increasing the solubility of this substance can lead to a significant improving the bioavailability.

**Aim.** Comparative analysis of technological approaches to increasing the bioavailability of the poor soluble API Candesartan Cilexetil in a mini-tablet dosage form.

**Materials and methods.** API Candesartan Cilexetil,  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD), copolymer of polyvinylpyrrolidone and vinyl acetate and excipients for the production of mini-tablets, such as diluents, binders, disintegrant, dusting components were used. The release profiles of Candesartan Cilexetil from the developed mini-tablets were assessed in comparison with the original drug Atacand®, 8 mg tablets. The complex of candesartan cilexetil with  $\beta$ -CD in a 1:1 ratio was prepared by three methods: dry mixing, paste method and lyophilization. A solid dispersion (SD) of candesartan was obtained by hot melt extrusion. The API complexes with  $\beta$ -CD and SD were characterized by FTIR-spectroscopy and differential scanning calorimetry. Tablet mixtures were produced by dry mixing and wet granulation technology. Mini-tablets were obtained on a laboratory automatic single-punch tablet press. Quality control of the mini-tablets was conducted by the methods of State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV ed. and United State Pharmacopoeia methods.

**Results and discussion.** Comparative analysis of technological approaches to increasing the bioavailability of Candesartan Cilexetil showed, that preparation of a complex including API with  $\beta$ -CD in a 1:1 ratio using the paste method with further using of wet granulation technology allowed to obtain mini-tablets with improved release of poor soluble API compared to the original drug. On the contrary, the use of TDS in mini-tablet technology led to a slower release of API compared to the original drug. The developed mini-tablets of Candesartan composition № 7 met pharmacopoeial requirements by all acceptance criteria.

**Conclusion.** The creation of complex of Candesartan Cilexetil with  $\beta$ -CD by the paste method with further using of wet granulation technology is the optimal technological approach to increasing the bioavailability of the poor soluble API Candesartan Cilexetil in mini-tablets.

**Keywords:** Candesartan Cilexetil, bioavailability, cyclodextrins, solid dispersion, mini-tablets, polypill, arterial hypertension

**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.** Ksenia M. Tserkovnaya, Elena V. Flisyuk and Igor A. Narkevich developed the experiment. Ksenia M. Tserkovnaya carried out the technological part of the experiment. Konstantin A. Gusev produced solid dispersion by hot melt extrusion. Elizaveta S. Surbeeva performed the HPLC analysis of mini-tablets. Evgeniy V. Vishnyakov performed the FTIR-spectroscopy of complexes. Ksenia M. Tserkovnaya, Elizaveta S. Surbeeva, Konstantin A. Gusev and Evgeniy V. Vishnyakov participated in data processing and in writing the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

**Funding.** The work was carried out on the basis of the Center for Collective Use (CCU) "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University".

**For citation:** Tserkovnaya K. M., Surbeeva E. S., Gusev K. A., Vishnyakov E. V., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Technological approaches to improve the bioavailability of the poor soluble substance Candesartan Cilexetil in mini-tablets. *Drug development & registration*. 2025;14(1):138–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1883>

## ВВЕДЕНИЕ

Важным вопросом фармацевтической технологии является повышение растворимости активных фармацевтических субстанций (АФС), поскольку их биодоступность и эффективность в значительной степени определяется их способностью к растворению. Данное утверждение особенно актуально для субстанций, относящихся ко II классу по биофармацевтической классификационной системе (БКС), так как они обладают низкой растворимостью, но высокой мембранной проницаемостью [1, 2]. Для улучшения растворимости таких АФС применяются различные химические, физические, физико-химические методы и базирующиеся на них технологические приемы [1–4].

Одним из широко используемых и представляющих научный и практический интерес способов повышения биодоступности труднорастворимых веществ является комплексообразование с циклодекстринами (ЦД) [5–7]. ЦД, как нативные, так и модифицированные, обладают способностью образовывать комплексы включения с различными органическими молекулами путем молекулярной инкапсуляции, что приводит к повышению растворимости и стабильности АФС [5, 8].

Другим актуальным технологическим приемом, направленным на повышение растворимости АФС, выступает создание твердых дисперсных систем (ТДС). ТДС – это система, в которой субстанция либо растворяется в расплавленном носителе, образуя твердый раствор за счет нагрева до температуры, близкой к температуре плавления и энергии механического сдвига, либо равномерно диспергируется с носителем, при этом разупорядочение кристаллических фаз способствует ускорению процесса растворения [4, 9, 10].

В ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России проводится разработка полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей мини-таблетки оригинальной антигипертензивной комбинации [11]. Одним

из компонентов полипилла выступает кандесартан – представитель класса блокаторов рецепторов ангиотензина II, обладающий доказанным антигипертензивным действием и уменьшающий выраженность поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка и нефропатия [12–14]. Следует отметить, что АФС кандесартана цилексетила относится ко II классу по БКС, а значит, увеличение растворимости данной субстанции способно привести к существенному повышению ее биодоступности.

**Целью данного исследования** стало проведение сравнительного анализа технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила в лекарственной форме (ЛФ) мини-таблетки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы

Для проведения исследования использовали АФС кандесартана цилексетила (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Китай); β-циклодекстрин (β-ЦД) марки KLEPTOSE® DC (ROQUETTE, Франция); сополимер поливинилпирролидона (ПВП) и винилацетата в соотношении 60:40 марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 (далее – PVP/VA 64) (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия); лактозы моногидрат марок Tablettose® 80 (MEGGLE AG, Германия) и Pharmatose® 200M (DFE Pharma, Германия); микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) марок VIVAPUR® 102 и VIVAPUR® 200 (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия); кальция гидрофосфат безводный марки Fujicalin® (Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Япония); ПВП К-30 марки Bovidone K30 (Huangshan Bonsun Pharmaceuticals Co., Ltd., Китай); кармеллозу кальция марки Swellcal® (Patel Chem Specialities Pvt. Ltd., Индия); магния стеарат (ООО «ХИМСТАБ», Россия).

Оценку профилей высвобождения кандесартана цилексетила из разработанных мини-таблеток проводили в сравнении с оригинальным препаратом

Атаканд®, таблетки, 8 мг (AstraZeneca AB, Швеция, серия NBCZ).

На момент проведения исследования все материалы обладали неизтекшим сроком годности.

## Методы

**Методики получения комплекса с β-ЦД.** Комплекс кандесартана цилексетила с β-ЦД в соотношении 1:1 получали тремя методами: сухого смешения, замешивания пастообразной смеси (метод пасты) и лиофилизации.

Сухое смешение β-ЦД и АФС проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» многофункциональной лабораторной установки DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай) в течение 20 мин при скорости вращения 45 об/мин.

Для получения комплекса методом пасты в ступку отвешивали 1 часть β-ЦД, по каплям добавляли 0,5 части воды очищенной с целью частичного растворения β-ЦД и образования пасты, далее вводили 1 часть субстанции кандесартана цилексетила и тщательно перемешивали в течение 20–30 мин. Полученную пасту высушивали в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G (JEIO TECH, Корея) при температуре 60 °С до остаточной влажности (2,5 ± 0,5) %.

Для получения комплекса методом лиофильной сушки проводили следующие технологические операции. β-ЦД растворяли в воде очищенной, нагретой до температуры 50–60 °С, в соотношении 1:20. Одновременно с получением истинного водного раствора β-ЦД получали водную суспензию кандесартана цилексетила в соотношении 1:30. Далее к полученной суспензии кандесартана по частям вводили водный раствор β-ЦД, гомогенизировали. Полученную суспензию подвергали лиофилизации в лиофильной сушилке FreeZone 4.5 L –50 °С (Labconco, США). Процесс включал 3 этапа:

- замораживание суспензии при температуре –50 °С в течение суток;
- первичную сушку (сублимация в вакууме) с целью удаления свободной воды;
- вторичную сушку (вакуумная десорбция) с целью удаления связанной воды.

Далее полученный лиофилизат просеивали через сито с диаметром отверстий 0,5 мм.

**Методика получения ТДС.** Для получения 30%-й ТДС кандесартана цилексетила АФС и полимер-носитель (PVP/VA 64), взятые в соотношении 3:7, смешивали в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» при скорости вращения 45 об/мин в течение 20 мин, далее проводили экструзию горячего расплава в двухшнековом лабораторном экструдере с сонаправленным вращением шнеков НААКЕ™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия) при температуре 135 °С, согласно методике, описанной в статье К. А. Гусева и соавторов [15].

Полученные комплексы АФС с β-ЦД и ТДС характеризовали с помощью ИК-Фурье-спектрометра с НПВО-приставкой Spectrum 3 (PerkinElmer, США) и дифференциального сканирующего калориметра DSC 3+ (METTLER TOLEDO, Швейцария).

**Получение мини-таблеток.** Таблеточные смеси получали методом сухого смешения и технологией влажного гранулирования. Сухое смешение компонентов таблеточных смесей (комплекс с β-ЦД / ТДС / АФС и вспомогательные вещества) осуществляли в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» в течение 20 мин при скорости вращения 45 об/мин. Далее проводили опудривание магния стеаратом в течение 5 мин при той же скорости вращения смесителя.

Гранулирование проводили в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига SMG3-6-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай) при скорости основной мешалки 120 об/мин и скорости чоппера 700 об/мин путем увлажнения водой очищенной в объеме 15–16 % от массы сухой смеси.

Влажный гранулят протирали через сито с диаметром отверстий 1,0 мм и подвергали высушиванию в сушильном шкафу с принудительной конвекцией при температуре 70 °С до остаточной влажности (1,5 ± 0,5) %. Сухой гранулят просеивали через сито с диаметром отверстий 1,0 мм и подвергали опудриванию дезинтегрантом кармеллозой кальция в количестве 1/2 от его массы и магния стеаратом в смесителе типа «пьяная бочка» в течение 5 мин при скорости вращения 45 об/мин. Решение применить комбинированный способ введения дезинтегранта (одну часть ввести в состав гранулята, а вторую вынести на стадию опудривания) было принято в связи с важностью улучшения высвобождения АФС в среде растворения [16].

Оценку сыпучести и насыпной плотности таблеточных смесей проводили на тестере сыпучести гранулированного материала ERWEKA GT и тестере насыпной плотности SVM 221 (ERWEKA GmbH, Германия) согласно методикам, описанным в Государственной фармакопее РФ XV издания<sup>1</sup>.

Мини-таблетки кандесартана получали на лабораторном автоматическом однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series, модель A (Beijing C&C Cambcavi Co., Ltd., Китай).

**Контроль качества мини-таблеток** осуществляли по соответствующим методикам Государственной фармакопее РФ XV издания<sup>2</sup> с использованием следующего оборудования: весов аналитических с точностью 0,1 мг «Сартогосм» CE224-C (ООО «САРТОГОСМ», Россия); тестера твердости таблеток ERWEKA TBH 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия); тестера

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoj-federatsii-xv-izdaniya>. Дата обращения: 25.06.2024.

<sup>2</sup> Там же.

Таблица 1. Составы мини-таблеток кандесартана

Table 1. Composition of Candesartan mini-tablets

Вещество, мг Ingredient, mg	№ состава Mixture number											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Кандесартана цилексетил Candesartan Cilexetil	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
β-ЦД β-CD	8,0	8,0	8,0	–	8,0	–	8,0	–	–	–	–	–
PVP/VA 64	–	–	–	–	–	–	–	18,7	18,7	18,7	18,7	–
Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	16,7	16,7	16,7	19,4	36,0	40,0	28,0	13,2	3,3	–	–	–
МКЦ МСС	16,7	16,7	16,7	19,4	10,8	14,8	9,4	13,2	13,2	13,3	11,8	–
Кальция гидрофосфат безводный Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	16,9	16,9	16,9	19,5	–	–	–	13,2	13,2	13,4	11,9	–
Повидон К-30 Povidone K30	–	–	–	–	3,5	3,5	3,0	–	–	–	–	–
Кармеллоза кальция Carmellose Calcium	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	6,0	9,0	–
Магния стеарат Magnesium stearate	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6	–
Итого Total	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	60,0	70,0	60,0	60,0	60,0	–

контроля истираемости таблеток ERWEKA TAR 220 (ERWEKA GmbH, Германия); тестера контроля распадаемости таблеток ERWEKA ZT 221 (ERWEKA GmbH, Германия); тестера растворения таблеток ERWEKA DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия).

Проведение испытаний «Растворение» и «Количественное определение» для мини-таблеток кандесартана осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно методикам, приведенным в статье «Candesartan Cilexetil Tablets» Американской фармакопеи<sup>1</sup>, с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа с диодно-матричным детектором Shimadzu LC-20 (Shimadzu, Япония).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета Microsoft Office Excel (версия 16.42).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана было проведено сравнение двух технологических подходов к повышению биодоступности АФС: образования комплекса включения с β-ЦД и получения ТДС методом экструзии горячего расплава.

<sup>1</sup> United State Pharmacopeia 46 – NF 41. Available at: <https://www.webofpharma.com/2023/05/usp-2023-pdf-united-state-pharmacopeia.html>. Accessed: 25.06.2024.

Анализ современных научных публикаций и патентный поиск показали, что β-ЦД способны повышать биодоступность кандесартана цилексетила [17, 18]. Однако до настоящего времени не проводилось сравнения различных методов получения комплекса включения кандесартана с β-ЦД. Описаны ТДС кандесартана со следующими полимерами-носителями: полиэтиленгликолем-4000 (ПЭГ-4000), ПЭГ-6000, ПЭГ-8000 и ПВП К-30, ПВП К-90 [17, 18]. Благодаря способности значительно повышать растворимость различных АФС и относительно невысокой температуре плавления перспективным полимером-носителем для создания ТДС является сополимер ПВП и винилацетата [15]. Учитывая вышесказанное, получение ТДС кандесартана на основе сополимера ПВП и винилацетата и изучение ее свойств представляет научный интерес. Следует также отметить, что для кандесартана описаны технологии получения таблеток традиционных размеров, однако в литературе отсутствуют данные о технологических подходах к повышению биодоступности данной АФС в ЛФ мини-таблетки.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ 11 составов мини-таблеток кандесартана (таблица 1). Мини-таблетки составов № 1–4 получали технологией прямого прессования, при этом составы № 1–3 отличались методом получения комплекса включения АФС с β-ЦД в соотношении 1:1: состав № 1 – сухое смешение, состав № 2 – метод пасты, состав № 3 – лиофилизация. Мини-таблетки составов

№ 5–7 получали технологией влажного гранулирования. Составы № 5 и № 7 содержали комплекс кандесартана с β-ЦД в соотношении 1:1, полученный методом пасты, но отличались массой мини-таблеток. Составы № 8–11 содержали ТДС кандесартана и PVP/VA 64 в соотношении 3:7, отличались содержанием дезинтегранта кармеллозы кальция и массой мини-таблеток. Для получения мини-таблеток на основе ТДС использовали технологию прямого прессования, так как таблеточные смеси обладали высокой сыпучестью и насыпной плотностью. Составы № 4 и № 6 не содержали β-ЦД и ТДС и использовались в качестве составов сравнения для анализа влияния технологических подходов на характер высвобождения АФС.

На первом этапе исследования важными задачами являлись: выбор оптимального метода получения комплекса включения с β-ЦД и изучение возможности применения технологии прямого прессования.

Комплексы включения АФС с β-ЦД в соотношении 1:1 смешивали со вспомогательными веществами и подвергали прямому прессованию. Изучение профилей высвобождения кандесартана из полученных мини-таблеток составов № 1–4 показало, что наилучшее высвобождение АФС показали мини-таблетки, содержащие комплекс включения с β-ЦД, полученный методом пасты (рисунок 1).

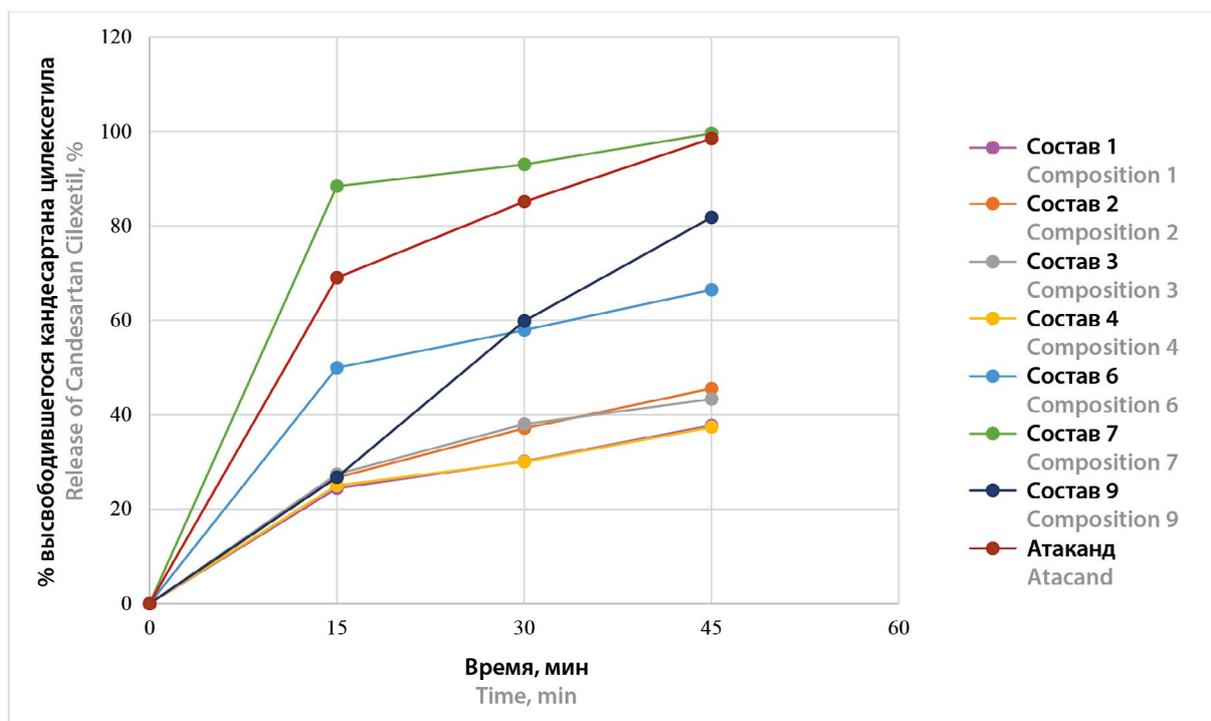
Однако, учитывая отсутствие сыпучести таблеточных смесей, что обозначено прочерком в таблице 2, и недостаточный процент высвобождения кандесартана из мини-таблеток, установлено, что

метод прямого прессования не является рациональным, и необходим переход к технологии влажного гранулирования.

**Таблица 2. Результаты изучения технологических свойств таблеточных смесей**

**Table 2. Results of the determination of technological characteristics of tablet mixtures**

Показатель Characteristic name № состава Mixture number	Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г Flowability without mixing, s/100 g	Насыпная плотность, г/мл Bulk density, g/ml
1	-	0,321 ± 0,024
2	-	0,310 ± 0,035
3	-	0,337 ± 0,019
4	-	0,356 ± 0,027
5	2,8 ± 0,2	0,568 ± 0,042
6	2,3 ± 0,1	0,420 ± 0,034
7	3,1 ± 0,2	0,553 ± 0,038
8	0,5 ± 0,1	0,541 ± 0,029
9	0,4 ± 0,1	0,614 ± 0,045
10	0,6 ± 0,1	0,518 ± 0,036
11	0,7 ± 0,1	0,522 ± 0,039



**Рисунок 1. Профили высвобождения кандесартана цилексетила**

**Figure 1. Candesartan Cilexetil release profiles**

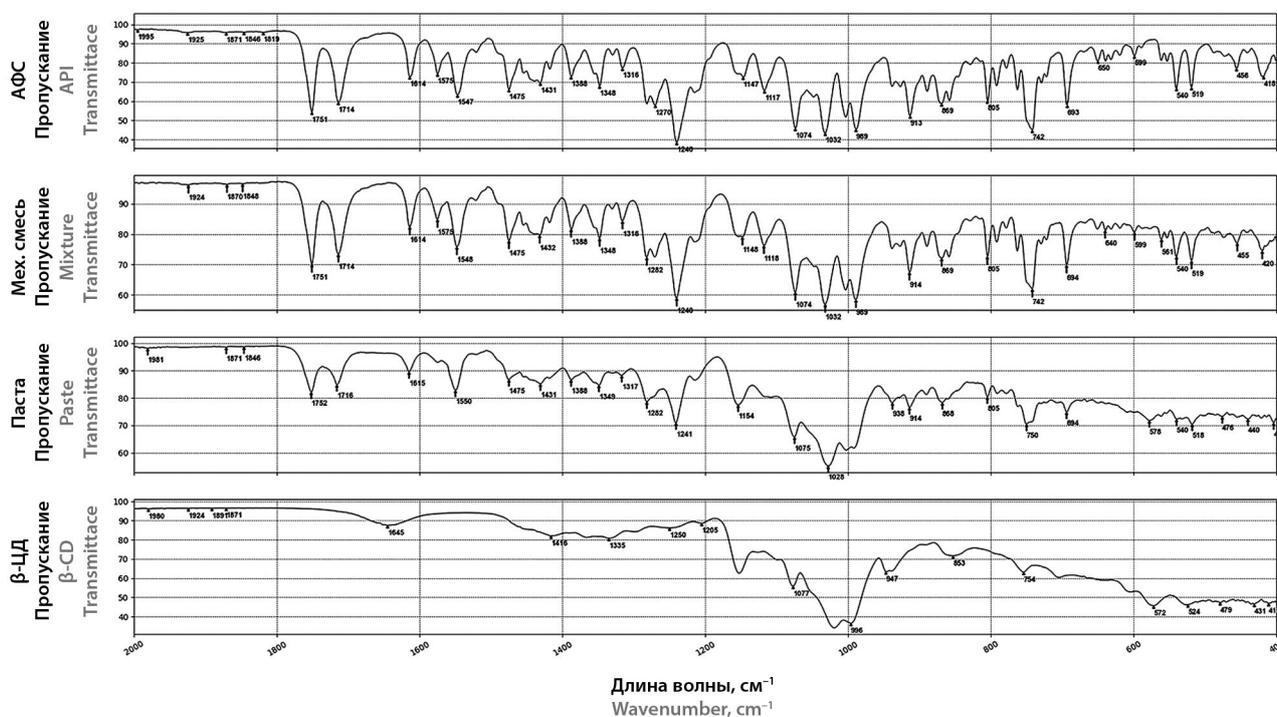
С целью доказательства образования комплекса включения был охарактеризован ИК-Фурье-спектр комплекса, полученного методом пасты, в сравнении с АФС,  $\beta$ -ЦД и их механической смесью (рисунок 2). На ИК-спектре пасты исчезли характерные для кандесартана полосы при  $1575\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания  $\text{C}=\text{N}$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$  и деформационные колебания  $\text{NH}$ ),  $1270\text{ см}^{-1}$  (колебания  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  сложноэфирной группы) и  $1118\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  простой эфирной связи). Кроме того, наблюдается смещение сигнала при  $1032\text{ см}^{-1}$  и значительное уменьшение интенсивности сигнала при  $989\text{ см}^{-1}$  (ароматический фрагмент  $=\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ ), а также снижение интенсивности в области менее  $700\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания  $\text{C}-\text{H}$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод пасты позволяет получить комплекс включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД за счет частичного включения во внутреннюю полость  $\beta$ -ЦД таких фрагментов молекулы АФС, как тетразол, бензодиазол и эфирные связи.

Комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, полученный методом пасты, подвергали влажному гранулированию. Полученный гранулят высушивали, просеивали, опудривали с получением таблеточной смеси состава № 5 (см. таблица 1). Для сравнения гранулированию подвергался состав, не содержащий  $\beta$ -ЦД (состав № 6, таблица 1). Таблеточные смеси анализировали по показателям сыпучести и насыпной плотности (см. таблица 2). Составы обладали удовлетвори-

тельными технологическими свойствами и могли быть использованы на следующей стадии технологического процесса – таблетировании.

Полученные при усилии прессования, равном  $0,8-1,5\text{ кН}$ , мини-таблетки состава № 5 имели высоту  $(3,15 \pm 0,02)\text{ мм}$ , что превышало целевой диапазон значений, равный  $2,70-3,00\text{ мм}$ . При этом прочность мини-таблеток составляла  $(135,2 \pm 4,6)\text{ Н}$ , следовательно, увеличение усилия прессования с целью уменьшения высоты мини-таблеток не являлось рациональной стратегией. В связи с чем было принято решение изменить массу мини-таблеток, содержащих комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, с  $70,0\text{ мг}$  до  $60,0\text{ мг}$  путем уменьшения количества наполнителя лактозы моногидрата (состав № 7, таблица 1). Следует отметить, что усилие прессования для получения мини-таблеток массой  $60,0\text{ мг}$  составляло  $0,4-0,5\text{ кН}$ , что вдвое меньше усилия прессования, необходимого для получения мини-таблеток массой  $70,0\text{ мг}$ , что в дальнейшем будет способствовать снижению вероятности износа пресс-инструмента. Установлено, что уменьшение массы мини-таблеток позволило достичь целевой высоты –  $(2,93 \pm 0,01)\text{ мм}$ , снизить прочность на раздавливание до  $(76,6 \pm 5,8)\text{ Н}$  при сохранении низкого процента истираемости –  $0,03\%$ .

Анализ профилей высвобождения кандесартана (рисунок 1) показал, что создание комплекса включения с  $\beta$ -ЦД и использование технологии влажного гранулирования (состав № 7) позволяют повысить высвобождение АФС из мини-таблеток почти на  $20\%$



**Рисунок 2.** ИК-Фурье-спектры кандесартана цилексетила; механической смеси АФС и  $\beta$ -ЦД; комплекса, полученного методом пасты;  $\beta$ -ЦД

**Figure 2.** FTIR-spectra of Candесartan Cilexetil; mixture of API and  $\beta$ -CD; paste-complex;  $\beta$ -CD

в первой временной точке по сравнению с оригинальным препаратом. Установлено, что влажное гранулирование состава № 7, содержащего комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, приводит к значительному улучшению высвобождения кандесартана по сравнению с составом № 6, полученным аналогичной технологией, но не содержащим  $\beta$ -ЦД.

Кроме того, в результате анализа профилей высвобождения доказано, что присутствие воды способствует комплексообразованию с  $\beta$ -ЦД. Так, процент высвобождения кандесартана через 45 мин из мини-таблеток состава № 2, полученных технологией прямого прессования, вдвое меньше, чем из мини-таблеток состава № 7, полученных технологией влажного гранулирования, несмотря на то, что оба состава содержали комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, образованный методом пасты. Данное явление можно объяснить тем, что во время влажной грануляции продолжался процесс включения молекул АФС во внутреннюю полость молекулы  $\beta$ -ЦД благодаря подаче воды очищенной.

Для оценки возможности применения экструзии горячего расплава для создания ТДС с целью улучшения биодоступности кандесартана цилексетила были изучены термические свойства кандесартана методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (рисунок 3). Согласно полученным результатам, АФС плавится при температуре 172,45 °С с последующим разложением. Начало эффекта плавления происходит при температуре 165,12 °С. Следовательно, рекомендуемая температура процесса экструзии не должна превышать 160 °С.

АФС и полимер-носитель смешивали и методом экструзии горячего расплава при температуре 135 °С получали 30 % ТДС, которую анализировали методами ДСК и ИК-Фурье-спектроскопии.

Согласно результатам ДСК (см. рисунок 3) в твердой дисперсии кандесартана наблюдается два термических эффекта: при температуре 71,44 °С происходит стеклование твердой дисперсии, при последующем нагреве до температуры 141,42 °С происходит плавление ТДС.

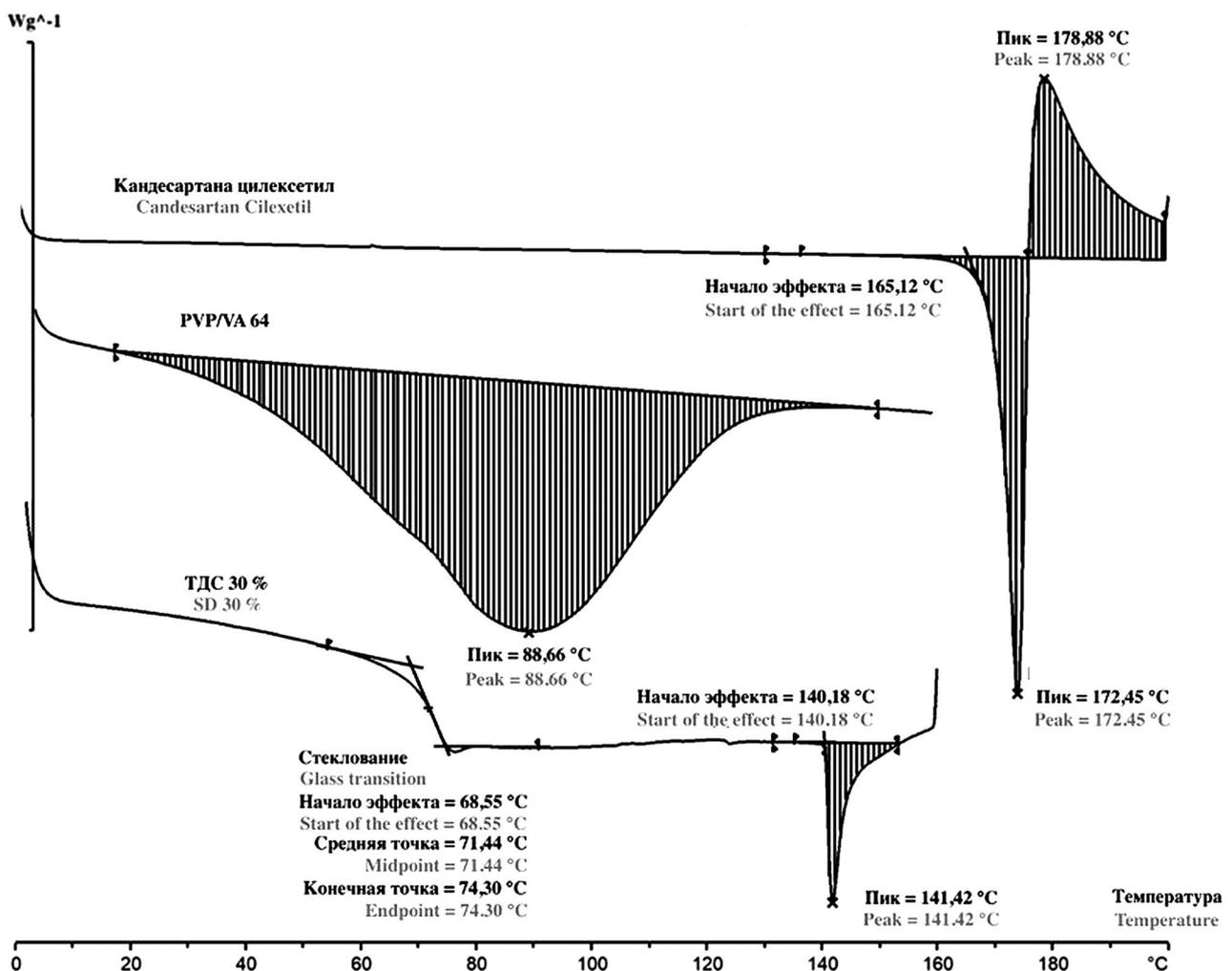


Рисунок 3. Результаты ДСК кандесартана цилексетила, PVP/VA 64 и ТДС

Figure 3. Results of DSC Candesartan Cilexetil, PVP/VA 64 and SD

Анализ ИК-Фурье-спектроскопии показал, что на спектре ТДС отсутствует подавляющее большинство характерных для кандесартана сигналов, которые наблюдаются на спектре механической смеси аналогичного состава. При этом не появляется новых сигналов, которые бы не соответствовали исходному полимеру-носителю (рисунок 4).

Описанные результаты свидетельствуют об образовании устойчивого комплекса между PVP/VA 64 и кандесартана цилексетилом, что приводит к значительному изменению свойств полимера-носителя и АФС.

Полученный экструдат (ТДС) измельчали до целевого размера фракции (90–500 мкм), смешивали со вспомогательными веществами и получали мини-таблетки состава № 8 (см. таблица 1) методом прямого прессования, так как таблеточная смесь обладала высокой сыпучестью и насыпной плотностью (см. таблица 2). Однако усилие прессования составило 7,2–7,5 кН, что свидетельствует о неудовлетворительной прессуемости таблеточной смеси и большой вероятности износа пресс-инструмента. Кроме того, несмотря на высокое усилие прессования, не удалось добиться целевой высоты мини-таблеток. Образцы также не прошли испытание на распадаемость, которая составила  $(20,0 \pm 0,5)$  мин. Данное явление изначально было связано с избыточным усилием прессования.

Для оценки возможности снижения усилия прессования и получения мини-таблеток с целевыми па-

раметрами было принято решение изменить массу мини-таблеток с 70,0 мг до 60,0 мг путем уменьшения количества наполнителя лактозы моногидрата, так как лактоза, в отличие от МКЦ и кальция гидрофосфата безводного, обладает наименьшей прессуемостью. Кроме того, с целью изучения влияния количества дезинтегранта на распадаемость мини-таблеток, содержащих ТДС кандесартана, в составы № 9, 10 и 11 вводили кармеллозу кальция в количестве 5, 10 и 15 % от массы таблеточной смеси соответственно (см. таблица 1).

При получении мини-таблеток составов № 9–11, как и предполагалось, удалось снизить усилие прессования до 1,8–3,0 кН и добиться при этом целевой высоты мини-таблеток (состав № 9 –  $(2,84 \pm 0,04)$  мм; состав № 10 –  $(2,92 \pm 0,06)$  мм; состав № 11 –  $(2,93 \pm 0,03)$  мм). Однако значения распадаемости мини-таблеток не соответствовали фармакопейным требованиям (состав № 9 –  $(17,5 \pm 0,5)$  мин; состав № 10 –  $(15,9 \pm 0,9)$  мин; состав № 11 –  $(15,3 \pm 0,8)$  мин). По-видимому, данное явление может быть связано с тем, что в процессе прессования таблеточных смесей, содержащих высокую массовую долю ТДС, происходит частичное подплавление полимера PVP/VA 64, приводящее к «склеивающему» эффекту, что, в свою очередь, препятствует распадаемости мини-таблеток. При этом увеличение количества дезинтегранта в составах № 9–11 не приводит к значительному улучшению распадаемости.

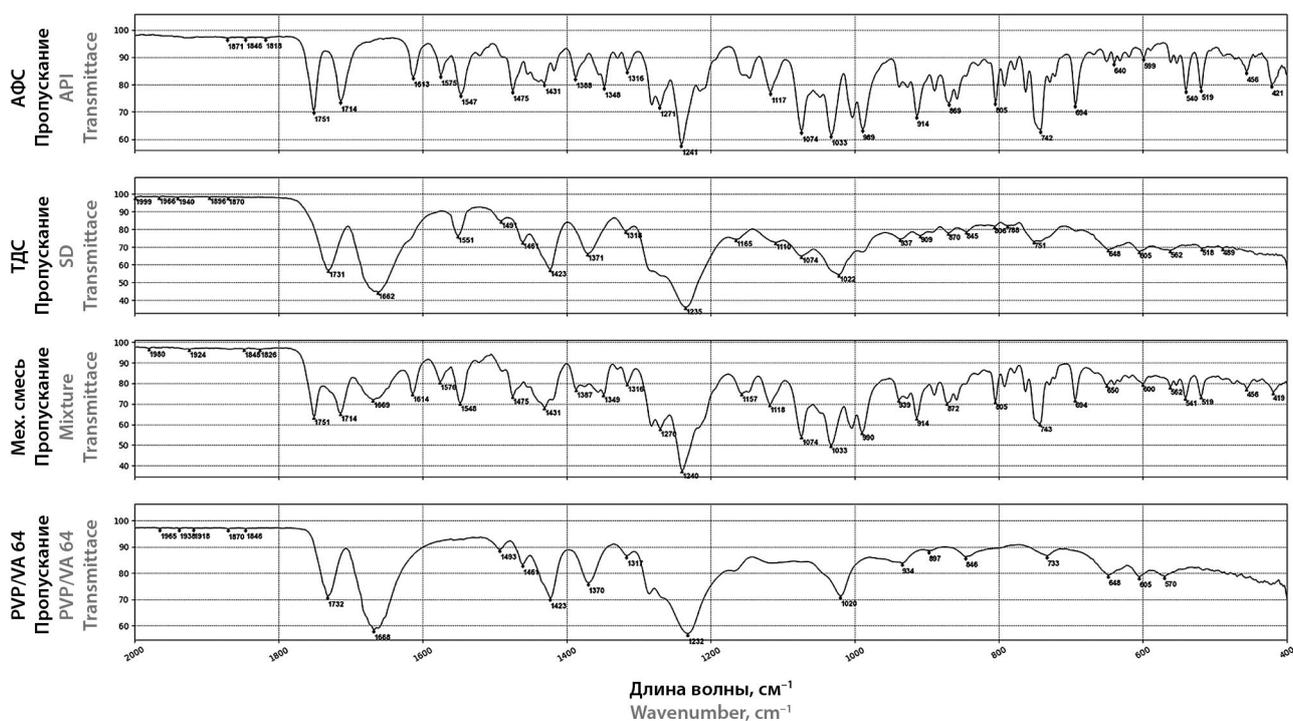


Рисунок 4. ИК-Фурье-спектры кандесартана цилексетила; механической смеси АФС и PVP/VA 64; ТДС 30%; PVP/VA 64

Figure 4. FTIR-spectra of Candesartan Cilexetil; mixture of API and PVP/VA 64; SD 30%; PVP/VA 64

Таблица 3. Результаты контроля качества мини-таблеток кандесартана (состав № 7)

Table 3. Results of quality control of Candesartan mini-tablets (composition № 7)

Показатель качества Level of quality	Результат Result	Критерий Criteria
Внешний вид Appearance	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета White round biconvex mini-tablets	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета White round biconvex mini-tablets
Однородность массы, мг Weight variation, mg	61,2 ± 0,2	60,0 ± 6,0 (± 10 %)
Прочность, Н Hardness, N	76,6 ± 5,8	Не менее 30 Н Not less than 30 N
Истираемость, % Friability, %	0,03	Менее 3 % Less than 3 %
Распадаемость, мин Disintegration, min	5,3 ± 0,3	Не более 15 мин Not more than 15 min
Количественное определение, мг Drug content, mg	7,90 ± 0,06	8,0 ± 0,8
Растворение, % Dissolution, %	99,60 ± 0,65	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % At least 80 % for 45 min

Для оценки влияния образования ТДС на профиль высвобождения АФС проводилось изучение кинетики растворения кандесартана из мини-таблеток состава № 9 в сравнении с оригинальным препаратом кандесартана Атаканд®, таблетки, 8 мг (см. рисунок 1). Для проведения испытания был выбран состав № 9, так как содержание в нем дезинтегранта сопоставимо с составом оригинального препарата (5 и 4,3 % соответственно).

Мини-таблетки, содержащие ТДС кандесартана, прошли испытание «Растворение». Согласно требованиям Американской фармакопеи, в раствор через 45 мин должно перейти не менее 80 % кандесартана цилексетила.

Однако в профилях высвобождения кандесартана из мини-таблеток, содержащих ТДС, и из оригинального препарата наблюдаются существенные различия. Мини-таблетки, содержащие ТДС, демонстрируют линейную зависимость степени растворения АФС от времени. Напротив, кинетика растворения АФС из оригинального препарата не может быть описана линейной зависимостью.

Также следует отметить, что для мини-таблеток, содержащих ТДС, наблюдается «отставание» высвобождения кандесартана в среду растворения примерно на 15 мин в сравнении с оригинальным препаратом. Данное явление может быть связано с разницей во времени распадаемости мини-таблеток, содержащих ТДС, – (17,5 ± 0,5) мин – в сравнении с таблетками оригинального препарата – (6,2 ± 0,7) мин. По-видимому, «склеивающий» эффект, приводящий к замедлению распадаемости мини-таблеток, содержащих ТДС, также определяет низкий процент растворения АФС в первой временной точке и дальнейшее замедление высвобождения кандесартана.

Разработанные мини-таблетки кандесартана состава № 7, содержащие комплекс включения с β-ЦД и показавшие наилучшее высвобождение АФС, оценивали по показателям: внешнему виду, однородности массы, истираемости, прочности на раздавливание, распадаемости, количественному определению, растворению (таблица 3). По всем показателям качества мини-таблетки соответствовали фармакопейным требованиям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила в ЛФ мини-таблетки показал, что:

- создание комплекса включения кандесартана с β-ЦД в соотношении 1:1 методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования позволяет получить мини-таблетки с улучшенным высвобождением труднорастворимой АФС по сравнению с оригинальным препаратом;
- применение ТДС в технологии мини-таблеток с целью улучшения биодоступности кандесартана затруднено из-за высокой массовой доли ТДС в составе таблеточной смеси, приводящей к «склеивающему» эффекту в процессе прессования и, как следствие, к замедлению высвобождения АФС по сравнению с оригинальным препаратом.

Таким образом, образование комплекса включения кандесартана цилексетила с β-ЦД методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования выступает оптимальным технологическим подходом к повышению биодоступности труднорастворимой АФС в мини-таблетках. На основании

анализа профилей высвобождения кандесартана циклосетила и результатов контроля качества оптимальным составом мини-таблеток кандесартана выбран состав № 7.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bhalani D.V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A.K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
2. Tran P., Pyo Y.-C., Kim D.-H., Lee S.-E., Kim J.-K., Park J.-S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
3. Mahmood T., Sarfraz R.M., Ismail A., Ali M., Khan A.R. Pharmaceutical Methods for Enhancing the Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs. *ASSAY and Drug Development Technologies*. 2023;21(2):65–79. DOI: 10.1089/adt.2022.119.
4. Гулякин И. Д., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Дмитриева М. В., Ланцова А. В., Санарова Е. В., Орлова О. Л., Полозкова А. П., Лаврухин Н. И., Бунятян Н. Д. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2):52–59.
5. Kim D.-H., Lee S.-E., Pyo Y.-C., Tran P., Park J.-S. Solubility enhancement and application of cyclodextrins in local drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2020;50:17–27. DOI: 10.1007/s40005-019-00434-2.
6. Carneiro S.B., Costa Duarte F.I., Heimfarth L., de Souza Siqueira Quintans J., Quintans-Júnior L.J., da Veiga Júnior V.F., de Lima Á.A.N. Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):642. DOI: 10.3390/ijms20030642.
7. Кедик С. А., Панов А. В., Тюкова В. С., Золотарева М. С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(3):68–75.
8. Савельева Е. И. Современные технологии модифицированного высвобождения биологически активных веществ в фармацевтической разработке (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):56–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-56-66.
9. Гусев К. А., Маймистов Д. Н., Павловский В. И., Алиев А. Р., Павловский А. В., Иванова О. В., Цыренов Д. О., Флисюк Е. В. Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экстракции горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):108–115. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115.
10. Schittny A., Huwylar J., Puchkov M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review. *Drug Delivery*. 2020;27(1):110–127. DOI: 10.1080/10717544.2019.1704940.
11. Церковная К. М., Флисюк Е. В., Коцур Ю. М., Наркевич И. А., Смехова И. Е., Ивкин Д. Ю., Филимонова Н. В. Разработка мини-таблеток амлодипина как компонента полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):155–164. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1523.

12. Messerli F.H., Bangalore S., Rimoldi S.F., Gąsowski J., Nussberger J. Are ACE inhibitors acceptable ingredients in polypills? *The Lancet*. 2017;390(10089):26. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31468-X.
13. Задионченко В. С., Щикота А. М., Ялымов А. А., Шехян Г. Г., Тимофеева Н. Ю., Оганезова Л. Г., Терпигоров С. А., Кабанова Т. Г., Никишенков А. М. Алгоритм выбора препарата для лечения артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал*. 2017;4:296–301.
14. Карпов Ю. А., Мелехов А. В. Кандесартан: выход за пределы сердечно-сосудистого континуума. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;2:31–40.
15. Гусев К. А., Алиев А. Р., Генералова Ю. Э., Аксенова Н. А., Речкалов Г. В., Маймистов Д. Н., Алексева Г. М., Флисюк Е. В. Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экстракции горячего расплава для увеличения скорости растворения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):126–135. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577.
16. Смехова И. Е., Вайнштейн В. А., Ладутько Ю. М., Дружининская О. В., Турецкова Н. Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):62–72.
17. Aly U.F., Sarhan H.A., Ali T.F.S., Sharkawy H.A.E. Applying Different Techniques to Improve the Bioavailability of Candesartan Cilexetil Antihypertensive Drug. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:1851–1865. DOI: 10.2147/DDDT.S248511.
18. Salih O.S., Hamoddi Z.M., Taher S.S. Development and Characterization of Controlled Release Tablets of Candesartan Cilexetil/ $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2020;10(2):273–283. DOI: 10.25258/ijddt.10.2.15.

## REFERENCES

1. Bhalani D.V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A.K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
2. Tran P., Pyo Y.-C., Kim D.-H., Lee S.-E., Kim J.-K., Park J.-S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
3. Mahmood T., Sarfraz R.M., Ismail A., Ali M., Khan A.R. Pharmaceutical Methods for Enhancing the Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs. *ASSAY and Drug Development Technologies*. 2023;21(2):65–79. DOI: 10.1089/adt.2022.119.
4. Gulyakin I.D., Nikolaeva L.L., Oborotova N.A., Dmitrieva M.V., Lantsova A.V., Sanarova E.V., Orlova O.L., Polozkova A.P., Lavrukhin H.I., Bunyatyan N.D. Common methods increasing the solubility of poorly soluble hydrophobic substances. *Drug development & registration*. 2016;(2):52–59. (In Russ.)
5. Kim D.-H., Lee S.-E., Pyo Y.-C., Tran P., Park J.-S. Solubility enhancement and application of cyclodextrins in local drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2020;50:17–27. DOI: 10.1007/s40005-019-00434-2.

6. Carneiro S. B., Costa Duarte F. I., Heimfarth L., de Souza Siqueira Quintans J., Quintans-Júnior L. J., da Veiga Júnior V. F., de Lima Á. A. N. Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):642. DOI: 10.3390/ijms20030642.
7. Kedik S. A., Panov A. V., Tyukova V. S., Zolotareva M. S. Cyclodextrins and their application in pharmaceutical industry (review). *Drug development & registration*. 2016;(3):68–75. (In Russ.)
8. Savelieva E. I. Modern Technologies of Controlled Release of Biologically Active Substances in Pharmaceutical Research and Development (Review). *Drug development & registration*. 2020;9(2):56–66. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-56-66.
9. Gusev K. A., Maimistov D. N., Pavlovsky V. I., Aliev A. R., Pavlovsky A. V., Ivanova O. V., Tsyrenov D. O., Flisyuk E. V. Development of the Composition and Technology for Production a Solid Dispersion System by Hot Melt Extrusion to Increase the Bioavailability of the Active Substance. *Drug development & registration*. 2022;11(4):108–115. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115.
10. Schittny A., Huwyler J., Puchkov M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review. *Drug Delivery*. 2020;27(1):110–127. DOI: 10.1080/10717544.2019.1704940.
11. Tserkovnaya K. M., Flisyuk E. V., Kotsur J. M., Narkevich I. A., Smekhova I. E., Ivkin D. Yu., Filimonova N. V. Development of Amlodipine Mini-tablets as a Polypill-component for the Personalized Therapy of Arterial Hypertension. *Drug development & registration*. 2023;12(4):155–164. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1523.
12. Messerli F. H., Bangalore S., Rimoldi S. F., Gąsowski J., Nussberger J. Are ACE inhibitors acceptable ingredients in polypills? *The Lancet*. 2017;390(10089):26. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31468-X.
13. Zadionchenko V. S., Schikota A. M., Yalymov A. A., Shehyan G. G., Timofeeva N. Y., Oganezova L. G., Terpigorev S. A., Kabanova T. G., Nikishenkov A. M. The algorithm of selection of the drug for the treatment of hypertension. *Russian Medical Journal*. 2017;4:296–301. (In Russ.)
14. Karpov Yu. A., Melekhov A. V. Candesartan: going beyond the cardiovascular continuum. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;2:31–40. (In Russ.)
15. Gusev K. A., Aliev A. R., Generalova Yu. E., Aksenova N. A., Rechkalov G. V., Maimistov D. N., Alekseeva G. M., Flisyuk E. V. Composition and Technology Development for Obtaining Amorphous Solid Dispersion of Ebastine by Hot Melt Extrusion to Increase Dissolution Rate. *Drug development & registration*. 2023;12(4):126–135. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577.
16. Smekhova I. E., Vainshtein V. A., Ladutko Y. M., Druzhininskaya O. V., Tureckova N. N. Disintegrants and their influence on the dissolution of substances of Biopharmaceutical classification system classes. *Drug development & registration*. 2018;(4):62–72. (In Russ.)
17. Aly U. F., Sarhan H. A., Ali T. F. S., Sharkawy H. A. E. Applying Different Techniques to Improve the Bioavailability of Candesartan Cilexetil Antihypertensive Drug. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:1851–1865. DOI: 10.2147/DDDT.S248511.
18. Salih O. S., Hamoddi Z. M., Taher S. S. Development and Characterization of Controlled Release Tablets of Candesartan Cilexetil/ $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2020;10(2):273–283. DOI: 10.25258/ijddt.10.2.15.