

1 – Пятигорский
медико-фармацевтический
институт – филиал
ГБОУ ВПО «Волгоградский
государственный
медицинский университет»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
Россия, 357532,
Ставропольский край,
г. Пятигорск,
пр. Калинина, 11

1 – Pyatigorsk
Medico-Pharmaceutical
Institute, department of
State Federal – Funded
Educational Institution of
Higher Vocational Training
Volgograd State Medical
University of the Ministry
of Health of the Russian
Federation, 11, pr. Kalinina,
Pyatigorsk, Stavropol region,
357532, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: sergei_trofimov@ashland.com
Тел.: +49 1522 786 2343

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА ИЗ ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

С.В. Трофимов^{1*}

Резюме. Приведены практические результаты исследования влияния размера частиц и способа обработки активной субстанции глибенкламида на профиль высвобождения из матричной таблетированной формы пролонгированного действия. Изучено влияние гидроксиэтилцеллюлозы как компонента, используемого для пролонгации высвобождения, а также как вещества, способного улучшить скорость растворения и способствовать более полному высвобождению активной субстанции из пролонгированной готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: гидроксиэтилцеллюлоза, глибенкламид, растворение, пролонгированное высвобождение.

EFFECT OF HYDROXYETHYLCELLULOSE ON THE RELEASE OF GLIBENCLAMIDE FROM SUSTAINED RELEASE TABLETS

S.V. Trofimov^{1*}

Abstract. With this study the results of influence particle size distribution and method of modification API on dissolution profile from matrix tablets with sustained release are shown. The effect of Hydroxyethylcellulose, which is used as sustained release agent, also as an excipient, able to improve dissolution speed and maintain more complete release of an API from sustained release formulation, with glibenclamide as an example has been studied.

Keywords: Hydroxyethylcellulose, glibenclamide, dissolution, sustained release.

ВВЕДЕНИЕ

Для малорастворимых активных субстанций показатель «Растворение» часто является весьма критичным. Технологи приходится прибегать к различным способам улучшения этого показателя. Так, например, решать вопросы, связанные с низким растворением, позволяет метод распылительной сушки для получения комплексного соединения активной субстанции с носителем, обладающим улучшенными биофармацевтическими свойствами [1–4]. Решать вопросы улучшения растворимости позволяет метод экструзии расплава, также подразумевающий наличие специального оборудования и имеющий определенные ограничения к применению ввиду высокой температуры процесса, которая не всегда применима к термолабильным субстанциям [5–7].

В других случаях бывает достаточно использования специальных веществ, как правило ПАВ, для достижения необходимого результата за счет улучшения смачиваемости поверхности гидрофобного материала [8, 9].

В случае пролонгированных лекарственных форм, когда высвобождение субстанции должно осуществляться по строго заданному графику, помимо проблем с собственной растворимостью, дополнительный эффект вносят высокомолекулярные вещества, используемые для пролонгации, так как они ограничивают объем растворителя, контактирующего с активной субстанцией, находящейся в массе таблетки, и тем самым могут замедлять ее растворение и высвобождение из матрицы [10–14].

Большое значение этот факт имеет для субстанций 2 класса по биофармацевтической классификационной системе (БКС), поскольку ввиду невысокой собственной растворимости количество растворителя, контактирующего с субстанцией, будет иметь немаловажное значение для скорости растворения и высвобождения из матричной таблетки.

При этом растворимость вещества можно рассматривать как функцию нескольких параметров: низкой скорости растворения субстанции ввиду высокой энергии кристаллической решетки (темпера-

туры плавления) и гидрофобности (липофильности) вещества:

$$\text{Log } S_w = 0,5 - \log P - 0,01 \times (MP - 25), \quad (1)$$

где $\text{Log } S_w$ – растворимость вещества в воде; $\text{Log } P$ – коэффициент распределения октанол/вода – логарифм отношения концентраций неионизированной субстанции в системе двух несмешивающихся жидкостей (н-октанола и воды), показатель, характеризующий липофильность вещества; MP – температура плавления вещества в Кельвинах (°K) [15].

Уравнение (1) позволяет полуэмпирическим способом предварительно проводить оценку растворимости вещества и влияния энергии кристаллической решетки, а также свойств гидрофильности/гидрофобности на его растворимость. Сопоставляя эти параметры между собой, можно сделать выводы о степени влияния того или иного фактора на растворимость и, соответственно, подобрать наиболее оптимальный способ ее улучшения.

Субстанция глибенкламида относится ко 2 классу по БКС, характеризуется малой растворимостью и высокой проницаемостью [17].

Основные свойства глибенкламида приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Основные свойства субстанции глибенкламида [16, 17]

Показатель	Значение
Растворимость в воде	4,7 мг/л (при 27 °C)
Температура плавления	169 °C
Log P	4,7

Анализируя данные параметры, в соответствии с уравнением (1) можно заключить, что растворимость глибенкламида в равной степени обусловлена относительно высокой гидрофобностью и высокой температурой плавления.

Таким образом, можно предположить, что факторами, определяющими скорость высвобождения глибенкламида из матричной таблеттируемой лекарственной формы, будет не только размер частиц активной субстанции, но и наличие в составе таблетки веществ, уменьшающих поверхностное натяжение и улучшающих смачиваемость субстанции глибенкламида.

В данной работе приведены результаты исследования влияния размера частиц активной субстанции на скорость высвобождения из пролонгированной формы [18, 19], а также влияние совместного измельчения с гидроксипропилцеллюлозой [20, 21] на скорость высвобождения глибенкламида из таблеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция глибенкламида (Ultratech limited, Индия), предоставленная ОАО «Мосхимфармпрепараты».

Лактоза 80 меш (Lactopress 80, Meggle).

Микrokристаллическая целлюлоза (МКЦ-102, FMC Biopolymer).

Кремния аэросил коллоидный (Aerosil A380, Evonik).

Магния стеарат (Magnesia).

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ Benecel K100 LV PH Pharm).

Гидроксизтилцеллюлоза (ГЭЦ Natrosol 250M Pharm) и коповидон (Plasdone S-630), предоставленные компанией Ashland.

Измерение распределения размеров частиц

Проводилось на лазерном анализаторе размера частиц Sympatec Helos (Sympatec GmbH, Германия) с использованием программного обеспечения Windox (Sympatec GmbH, Германия). Давление сжатого воздуха 0,5 бар. Диапазон измерения размера частиц от 0,1 до 1750 мкм.

Получение таблеток

На роторном таблеточном прессе Bosch XSpress наработаны 3 различные серии глибенкламида с идентичным составом:

состав 1 включает в себя неизмельченную субстанцию глибенкламида;

состав 2 включает в себя измельченную субстанцию глибенкламида;

состав 3 включает в себя субстанцию глибенкламида, измельченную совместно с гидроксизтилцеллюлозой в соотношении 1:7,5 (в этом соотношении вещества входят в составы таблеток 1 и 2).

Оценка показателей качества таблеток

Среднюю массу, прочность и высоту таблеток, полученных при усилии прессования 15 кН, определяли на 20 таблетках с помощью прибора Dr Schleuniger Pharmatron SmartTest 50 (Sotax AG, Швейцария), оснащенного модулями для измерения веса, прочности и высоты.

Количественное определение глибенкламида

Проводили в соответствии с ГФ XIII [22, 23] на спектрофотометре Specord 200 plus (Analytik Jena AG, Германия), совмещенном с программным обеспечением Win ASPECT PLUS (ver. 4.1, Analytik Jena AG, Германия). Количественное содержание глибенкламида оценива-

лось с помощью калибровочной кривой, построенной на растворе субстанции глибенкламида в диапазоне концентраций 1–25 мкг/мл.

Построение калибровочной кривой

Точную навеску 25 мг глибенкламида перенесли в мерную колбу объемом 100 мл. В колбу прибавляли 80 мл метанола и встряхивали до полного растворения глибенкламида, после чего доводили раствор до метки метанолом. Данный раствор с концентрацией 250 мкг/мл использовали для дальнейшего разведения.

5 мл раствора с концентрацией глибенкламида 250 мкг/мл перенесли в мерную колбу объемом 50 мл и доводили до метки метанолом. Соответственно 0,8; 1,6; 4; 8; 12; 16 и 20 мл полученного раствора с концентрацией 25 мкг/мл переносили в мерную колбу объемом 20 мл и доводили до метки метанолом. Таким образом, получали растворы с концентрацией 1, 2, 5, 10, 15, 20 и 25 мкг/мл и строили калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации глибенкламида, который в дальнейшем использовали для определения количества глибенкламида в таблетках и профиля высвобождения.

Количественное определение глибенкламида в таблетках

20 таблеток глибенкламида измельчали в фарфоровой ступке. Навеску 25 мг растертых таблеток переносили в мерную колбу объемом 50 мл и доводили до метки метанолом. После обработки ультразвуком в течение часа раствор отфильтровывали через полипропиленовый фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Оптическую плотность полученного раствора измеряли с помощью УФ-спектрофотометра в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения раствор навески таблеток плацебо в метаноле; длина волны 300 нм.

Тест «Растворение»

Тест проводили в соответствии с ГФ XIII [22, 23]. Для теста «Растворение» применялся прибор «Лопастная мешалка» Sotax AT-7 smart (Sotax AG, Швейцария), 75 об/мин, с использованием спектрофотометра Spesord 200 plus и программного обеспечения WinASPECT PLUS. В качестве среды растворения использовался фосфатный буфер с pH=8, молярный состав буфера: 0,067 М раствор Na_2HPO_4 и 0,067 М раствор KH_2PO_4 в соотношении 96:4 по объему, объем среды 500 мл. В колбу № 7 аппарата для растворения помещали таблетку плацебо, пробы которой использовались в качестве раствора сравнения в каждой точке контроля. Отбор проводили через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после начала теста, объем проб 10 мл с восполнением объема, полученные пробы отфильтровывали через

полипропиленовый фильтр с размером пор 0,45 мкм. Оптическую плотность полученного раствора измеряли при 300 нм с помощью УФ-спектрофотометра в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения раствор навески таблеток плацебо в среде растворения (буферный раствор с pH=8).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Размер частиц как активной субстанции, так и полимера для пролонгации может существенно влиять на профиль пролонгации и биодоступность, и поэтому этот параметр нужно закладывать при разработке пролонгированной лекарственной формы как одну из точек контроля [24, 25].

В случае когда субстанции имеют малую растворимость, обусловленную в том числе высокой энергией кристаллической решетки, уменьшение размера кристалла соответственно приводит к ускорению растворения. Также при уменьшении размера частиц существенно повышается площадь контакта субстанции с растворителем, что тоже способствует более высокой скорости растворения [26].

Уменьшение размера частиц пролонгирующего полимера способствует более быстрой его гидратации (набуханию), что, в свою очередь, влияет на кинетику высвобождения. Также важно учитывать, что более однородный по распределению частиц полимер даёт более стабильные и воспроизводимые результаты, поскольку частицы с различным размером характеризуются различной скоростью набухания и это будет оказывать влияние на колебание профиля растворения [27–29].

В данном исследовании субстанция глибенкламида измельчалась совместно с гидроксиэтилцеллюлозой в соотношении, в котором компоненты входят в состав таблетки. Параллельно с этим были произведены измерения распределения размеров частиц для гидроксиэтилцеллюлозы, неизмельченной субстанции глибенкламида и измельченной без добавления каких-либо вспомогательных веществ.

На рисунках 1–4 приведены кривые распределения частиц активной субстанции.

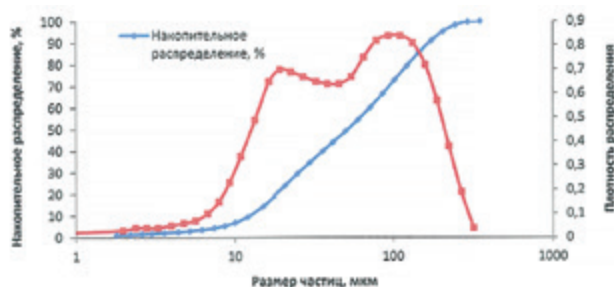


Рисунок 1. Кривые распределения частиц неизмельченной субстанции глибенкламида

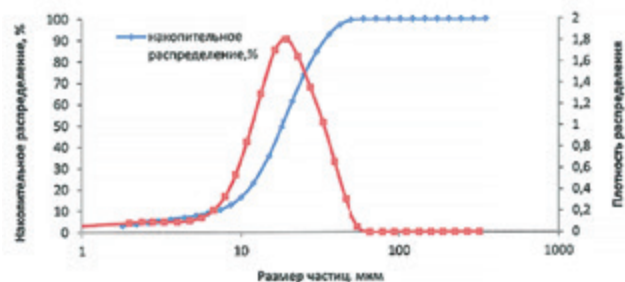


Рисунок 2. Кривые распределения частиц измельченной субстанции глибенкламида

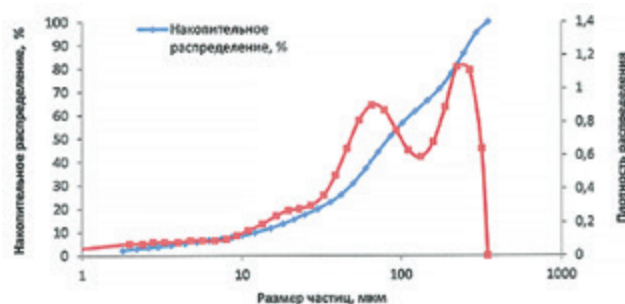


Рисунок 3. Кривые распределения частиц субстанции глибенкламида, измельченной совместно с гидроксипропилцеллюлозой (Natrosol 250 G pharm)

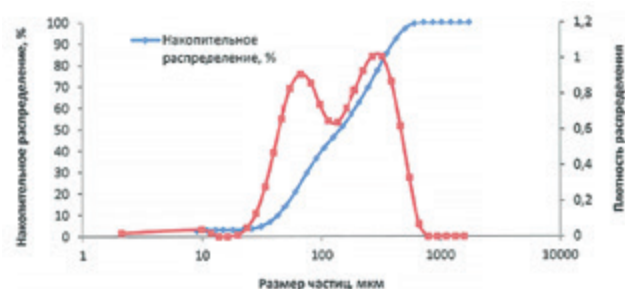


Рисунок 4. Кривые распределения частиц неизмельченной гидроксипропилцеллюлозы

График накопительного распределения в первую очередь показывает, насколько корректно выбрана система линз, обеспечивает ли данный набор анализ всего образца. Для этого кривая на графике должна выходить из нуля и доходить до 100%

Плотность распределения показывает, какой тип распределения присутствует в образце, а также используется как идентификатор правильности выбора этих условий (давление воздуха, объем пробы).

Как видно, исходная субстанция глибенкламида характеризуется достаточно большим разбросом значений размеров частиц, что с учётом малой растворимости и небольшой дозировки может оказывать критическое влияние на скорость высвобождения и однородность результатов в зависимости от того, какая фракция будет преобладать в тестируемых образцах. Основная фракция равномерно распределена в

большом диапазоне от 15 до 146 мкм, в котором находится примерно 70% субстанции, при этом также присутствуют кристаллы размером 200 мкм и более.

Измельченная субстанция глибенкламида характеризуется в среднем более мелким размером частиц и более узким диапазоном распределения, что должно положительным образом сказываться на результатах, поскольку значительно увеличивается площадь контакта с растворителем. Это способствует более быстрому высвобождению АФИ, а более однородное распределение размеров частиц будет способствовать большей однородности и воспроизводимости результатов. Основная фракция распределена в пределах 10–50 мкм – 85% субстанции, остальные 15% имеют размер менее 10 мкм, частиц крупнее 50 мкм в пробе не обнаружено.

На рисунке 3 наблюдается бимодальное распределение частиц, что соответствует профилю распределения частиц исходного образца гидроксипропилцеллюлозы (рисунок 4), но при этом нужно отметить, что при сохранении характерного для гидроксипропилцеллюлозы графика распределения частиц уменьшилась фракция крупных частиц, в частности для «чистой» гидроксипропилцеллюлозы фракция более 300 мкм составляла около 20%. В гидроксипропилцеллюлозе, измельченной совместно с субстанцией, данная фракция отсутствует, в целом в образце гидроксипропилцеллюлозы, измельченной совместно с субстанцией, практически отсутствует мелкая фракция до 15 мкм, характерная для измельченной субстанции глибенкламида.

Получение таблеток глибенкламида

Для оценки результатов воздействия измельченности, в том числе и совместного с пролонгирующим полимером, были приготовлены таблетки, у которых определен профиль высвобождения для каждого из вариантов механически обработанной субстанции глибенкламида в сравнении с неизмельченной субстанцией.

В составах 1 и 2 неизмельченную и измельченную субстанции глибенкламида соответственно смешивали с навеской гидроксипропилцеллюлозы; к смеси добавляли остальные компоненты: лактозы моногидрат (таблеттоза-80), микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ Avicel ph 102), гипромеллозу (ГПМЦ Benecel K 100 LV PH PRM), коповидон (Plasdon S-630) и кремния диоксид коллоидный (Aerosil A380); полученную смесь просеивали через сито с диаметром отверстий 500 мкм и смешивали в коническом миксере Erweka AR400 в течение 15 мин; затем к полученной смеси добавляли просеянный через сито с диаметром отверстий 200 мкм магния стеарат и смешивали дополнительно в течение 3 мин.

Полученную массу таблетировали в таблетки диаметром 8 мм с массой $250 \pm 18,75$ мг. Для оценки профи-

ля высвобождения глибенкламида использовались таблетки, спрессованные при усилии прессования 15 кН.

Для образца таблеток состава 3 субстанция глибенкламида предварительно измельчалась совместно с навеской гидроксиэтилцеллюлозы. В дальнейшем вся процедура их получения была идентична описанной выше.

Оценка качества таблеток

Результаты для таблеток глибенкламида, спрессованных при усилии прессования 15 кН, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Основные показатели таблеток глибенкламида при усилии прессования 15 кН

		Состав 1	Состав 2	Состав 3
Вес таблеток, мг	Среднее значение	250,0	250,4	251,5
	Минимум	244,8 (-2,08%)	245,6 (-1,92%)	246,1 (-2,15%)
	Максимум	254,1 (+1,64%)	254,4 (+1,60%)	254,4 (+1,15%)
Прочность таблеток, Н	Среднее значение	144	147	146
	Минимум	125 (-13,2%)	131 (-10,88%)	135 (-7,53%)
	Максимум	162 (+12,5%)	166 (+12,93%)	153 (+4,49%)
Высота таблеток, мм	Среднее значение	4,67	4,66	4,68
	Минимум	4,61 (-1,28%)	4,59 (-1,53%)	4,62 (-1,28%)
	Максимум	4,74 (+1,50%)	4,72 (+1,29%)	4,71 (+0,64%)

Образцы таблеток глибенкламида, полученные при усилии 15 кН, обладали практически одинаковыми показателями прочности, высоты и средней массы.

Количественное определение глибенкламида [30, 31]

Результаты представлены в таблице 3.

Результаты показывают, что количественное содержание соответствует требованиям, предъявляемым различными мировыми фармакопеями (ГФ XIII, USP 36) и нормативными документами (НД) на мани-

нил [32], диапазон отклонений находится в пределах $\pm 5\%$, также демонстрируя хорошую однородность дозирования. При этом надо отметить, что образцы таблеток, содержащие субстанцию глибенкламида, измельченную с гидроксиэтилцеллюлозой, показали более высокий результат при количественном определении.

Таблица 3.

Количественное определение глибенкламида

	Среднее значение	Отклонения	
		минимум	максимум
Состав 1: неизмельченная субстанция глибенкламида	4,88 мг (-2,4% от номинала)	4,77 мг (-4,6%)	4,98 (-0,4%)
Состав 2: измельченная субстанция глибенкламида	4,89 мг (-2,2% от номинала)	4,88 мг (-2,4%)	4,90 мг (-2,0%)
Состав 3: измельченная субстанция совместно с гидроксиэтилцеллюлозой субстанция глибенкламида	5,03 мг (+0,6% от номинала)	4,86 мг (-2,8%)	5,08 мг (+1,6%)

Тест «Растворение»

Анализ литературных данных показал, что USP 36 содержит 5 различных рекомендуемых методик для определения растворения глибенкламида [33]. В НД на Маннинил включена методика, не соответствующая ни одному из рекомендованных вариантов USP 36, при этом все они используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и предназначены для определения растворения таблеток глибенкламида с немедленным высвобождением. В литературе описаны способы контроля с использованием УФ-спектрофотометрии [30, 31, 34], на основании этих данных была разработана методика определения растворения глибенкламида с использованием УФ-спектрофотометрии. Результаты высвобождения глибенкламида из таблетки пролонгированного действия приведены на рисунке 5.

Из результатов видно, что в целом высвобождение из образцов с субстанцией глибенкламида, измельченного совместно с гидроксиэтилцеллюлозой, идет быстрее, чем из двух других образцов. Различия невелико в первые часы, однако в дальнейшем различие в скорости высвобождения увеличивается. В течение 12 часов сохраняется линейный профиль высвобождения глибенкламида. При этом за 12 часов только из таблеток состава 3 растворение глибенкламида достигло 80%, аналогичный показатель для таблеток, приготовленных из неизмельченной субстанции, не

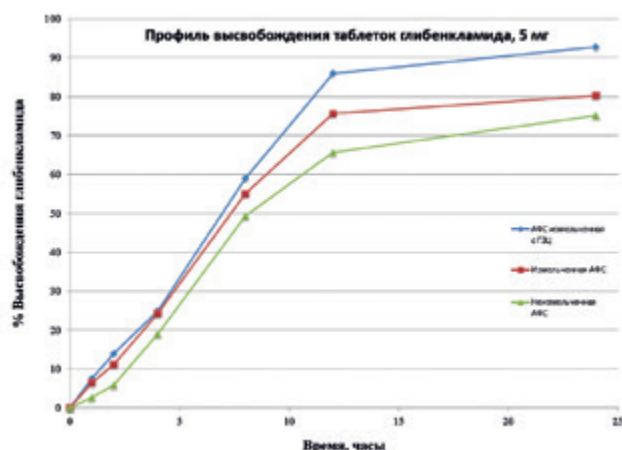


Рисунок 5. Профили высвобождения глибенкламида из образцов таблеток разного состава

достиг 80% и за 24 ч. По-видимому, данное различие по отношению к результатам с использованием «чистой» субстанции обусловлено присутствием гидроксипропилцеллюлозы, которая, помимо пролонгирующего агента, выступает также в роли солюбилизатора и полимерного носителя малорастворимой АФИ, в результате чего за счёт снижения поверхностного натяжения обеспечивается лучшая смачиваемость АФИ, одновременно с быстрой гидратацией достигается более скоростной и длительный контакт АФИ с растворителем, что способствует более быстрому и более полному относительно использования «чистой» АФИ высвобождению из матричной пролонгированной формы. При этом количественное содержание и однородность дозирования во всех случаях соответствовали требованиям ГФ XIII. И очевидно, что разница в высвобождении субстанции глибенкламида из сравниваемых образцов не может быть объяснена меньшей дозировкой или неоднородным распределением и находится в прямой взаимосвязи со способом ее предварительной обработки или отсутствием таковой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных результатов следует, что при разработке состава таблеток глибенкламида 5 мг, пролонгированного действия, размер частиц используемых субстанций имеет важное значение для профиля высвобождения АФИ. С учетом большого разброса по размерам частиц исходной субстанции ее измельчение является необходимым, но недостаточным условием получения заданного профиля растворения, равно как и полного высвобождения АФИ из матрицы. Результаты, полученные при совместном измельчении АФИ с гидроксипропилцеллюлозой, показывают значительно лучшие результаты, которые соответствуют заявленному профилю высвобождения. Реализован-

ные в работе подходы в целом могут быть применены и к другим малорастворимым активным веществам при разработке пролонгированных таблетированных форм для улучшения скорости их растворения и более полного извлечения из таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Wu, J. Li. Formation and characterization of solid dispersions of piroxicam and polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent // *Journal of pharmaceutical sciences*. 2009. V. 98(7). P. 2422–2431.
2. S. Kumar, J. Shen, D.J. Burgess. Nano-amorphous spray dried powder to improve oral bioavailability of itraconazole // *Journal of Controlled Release*. 2014. V. 192. P. 95–102.
3. B. Chauhan, S. Shimpi, A. Padarkar. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005. V. 26(2). P. 219–230.
4. E. Gue, S. Muschert, J.F. Willart, F. Danede, M. Descamps, E. Delcourt-Debruyne, J. Siepmann. Accelerated fenofibrate release from spray-dried microparticles based on polymer blends // *Journal of drug delivery science and technology*. 2014. V. 24(2). P. 185–190.
5. J. Fu, L. Xu, X. Wang, S. Zhang, X. Tao, X. Zhao, H. He, X. Tang. Nimodipine (NM) tablets with high dissolution containing NM solid dispersions prepared by hot-melt extrusion // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011. V. 37(8). P. 934–944.
6. R.K. Rajeswari, K. Abbulu, M. Sudhakar. Development, characterization and solubility study of solid dispersion of Valsartan // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014. V. 3(1). P. 180–187.
7. D.S. Johes, D.N. Margetson, M.S. McAllister, Y. Tao, S. Li, C.P. McCoy, G.P. Andrews. Thermodynamically stable amorphous drug dispersions in amorphous hydrophilic polymers engineered by hot melt extrusion // *Chemical Engineering Research and Design*. 2014. V. 92(12). P. 3046–3054.
8. P.C. Senapati, S.K. Sahoo, A.N. Sahu. Mixed surfactant based (SNEDDS) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016. V. 80. P. 42–51.
9. U. Paaver, V. Matto, P. Veski. Effect of non-ionic surfactants on the dissolution of poorly soluble drugs // *European journal of pharmaceutical sciences*. 2007. V. 32(1). P. 34–35.

10. C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices // *Journal of Controlled Release*. 2011. V. 154. P. 2–19.
11. L. Yang, R. Fassihi. Examination of drug solubility, polymer types, hydrodynamics and loading dose on drug release behavior from a triple-layer asymmetric configuration delivery system // *International Journal of Pharmaceutics*. 1997. V. 155. P. 219–229.
12. S. Ensslin, K.P. Moll, K. Paulus, K. Mader. New insight into modified release pellets – Internal structure and drug release mechanism // *Journal of Controlled Release*. 2008. V. 128. P. 149–156.
13. S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault. Matrices containing NaCMC and HPMC. Swelling and release mechanism study // *International Journal of Pharmaceutics* 2007. V. 333. P. 143–151.
14. D.S. Roy, B.D. Rohera. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002. V. 16. P. 193–199.
15. S. Yalkowsky, S.C. Valvani. Solubility and Partitioning. I: Solubility of Nonelectrolytes in Water // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1980. V. 69(8). P. 912–922.
16. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01016> (дата обращения 04.03.2016).
17. Analytical profiles of drug substances: Glibenclamide / Ed. by Klaus Florey. – New Jersey: Academic Press. 1981. 727 p.
18. Z.H. Loh, A.K. Samanta, P.W.S. Heng. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs // *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2015. V. 10. P. 255–274.
19. P. Khadka, J. Ro, H. Kim, I. Kim, J. T. Kim, Hyunil Kim, J.M. Cho, G. Yun, J. Lee. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability // *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2014. V. 9. P. 304–316.
20. J. Lee, J.Y. Choi, C.H. Park. Characteristics of polymers enabling nano-comminution of water-insoluble drugs // *International journal of pharmaceutics*. 2008. V. 355. P. 328–336.
21. R. Chen, C. Yi, H. Wu, S. Guo. Degradation kinetics and molecular structure development of hydroxyethyl cellulose under the solid state mechanochemical treatment // *Carbohydrate Polymers*. 2010. V. 81. P. 188–195.
22. ОФС 1.4.1.0015.15. Таблетки // Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. – М., 2015.
23. ОФС 1.4.2.0014.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм // Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. – М., 2015.
24. H. Liu, L.S. Taylor, K.J. Edgar. The role of polymers in oral bioavailability enhancement: a review // *Polymer*. 2015. V. 77. P. 399–415.
25. N.S. Abbas, M. Amin, M.A. Hussain, K.J. Edgar, M.N. Tahir, W. Tremel. Extended release and enhanced bioavailability of moxifloxacin conjugated with hydrophilic cellulose ethers // *Carbohydrate Polymers*. 2016. V. 136. P. 1297–1306.
26. W.H. De Jong, P.J.A. Borm. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards // *International journal of nanomedicine*. 2008. V. 3(2). P. 133–149.
27. K. Mitchell, J.L. Ford, D.J. Armstrong, P.N.C. Elliott, J.E. Hogan, C. Rostron. The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets // *International Journal of Pharmaceutics*, 1993. V. 100. P. 175–179.
28. P.W.S. Heng, L.W. Chan, M.G. Easterbrook, X. Li. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets // *Journal of Controlled Release*. 2001. V. 76. P. 39–49.
29. M.V. Velasco, J.L. Ford, P. Rowe, A.R. Rajabi-Siahboomi. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets // *Journal of Controlled Release*. 1999. V. 57. P. 75–85.
30. C. Eapen, V.G. Prasanth, A. Rai. Development of UV Spectrometric Method of Glibenclamide (Glyburide) in Bulk and Pharmaceutical Formulations // *International Journal of ChemTech Research*. 2012. V. 4(1). P. 356–360.
31. V.V. Karkhanis, A.D. Captain, P.H. Patel. Development and Validation of UV Spectrophotometric method for estimation of Glibenclamide in bulk and Pharmaceutical dosage forms // *Journal of Pharmacy Research Biomed Rx*. 2013. V. 1(1). P. 1–3.
32. НД 42-3120-05. Манинил 3,5 мг. 2005.
33. The United States Pharmacopeial Convention. USP 36 NF-31.2013.
34. E. Aparecida dos Santos Gianotto, R. Pires Arantes, M.J. Lara-Filho, A.C. Saraiva, Casimiro Filho, M.M. Fre-gonezi-Nery. Dissolution test for glibenclamide tablets // *Quimica Nova*. 2007. V. 30(5). P. 1218–1221.