

УДК 615.074

ДЕЗИНТЕГРАНТЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАСТВОРЕНИЕ СУБСТАНЦИЙ РАЗНЫХ КЛАССОВ ПО БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ

И. Е. Смехова^{1*}, В. А. Вайнштейн¹, Ю. М. Ладутко¹, О. В. Дружининская¹,
Н. Н. Турецкова¹

Резюме. Представлена характеристика дезинтегрантов, применяемых в технологии твердых лекарственных форм, показано их влияние на высвобождение из таблеток субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. Представлена характеристика дезинтегрантов, применяемых в технологии твердых лекарственных форм. Приведены механизмы их действия и способы введения в таблетки, а также факторы, которые необходимо учитывать при выборе оптимального разрыхлителя. В статье обсуждаются результаты исследований эффективности разных дезинтегрантов (кросповидона, кроскармеллозы натрия, натрия гликолята крахмала и др.) на высвобождение из таблетированных препаратов субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. Отмечается перспективность использования со-разрыхлителей в технологии таблеток субстанций II класса БКС. Приведены примеры дезинтегрантов природного происхождения (слизей), используемых в таблетках, диспергируемых в полости рта.

Ключевые слова: дезинтегранты, таблетки, растворение, субстанции, биофармацевтическая классификационная система.

DISINTEGRANTS AND THEIR INFLUENCE ON THE DISSOLUTION OF SUBSTANCES OF BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION SYSTEM CLASSES

I. E. Smekhova^{1*}, V. A. Vainshtein¹, Y. M. Ladutko¹, O. V. Druzhininskaya¹, N. N. Tureckova¹

Abstract. The characteristic of disintegrants used in technology of solid dosage forms is reviewed. The effect on release of substances of different classes from the tablets according to the biopharmaceutical classification system is presented. The characteristic of disintegrants used in technology of solid dosage forms is reviewed. The mechanisms of their action and methods of compounding into tablets, as well as factors that must be considered when choosing the optimal disintegrant, are given. The results of studies on the effectiveness of various disintegrants (crospovidone, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, etc.) on the release of active substances of different classes according to the biopharmaceutical classification system from tablets are discussed. A promising use of co-disintegrating agents in the technology of tablets of substances of class II BCS is highlighted. Examples of disintegrants of natural origin (mucus) used in tablets dispersed in the oral cavity are given.

Keywords: disintegrants, tablets, dissolution, substances, biopharmaceutical classification system.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., Saint-Petersbourg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: irina.smekhova@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Одним из популярных путей введения лекарственных препаратов (ЛП) является пероральный из-за системных эффектов, простоты приема, безболезненности, универсальности, а также приверженности пациентов. При некоторых заболеваниях требуется быстрое начало действия препарата, поэтому немедленное высвобождение активной фармацевтической субстанции (АФС) – обязательное условие. По данным литературы с этой проблемой сталкивается около 50% населения, что часто приводит к неэффективной терапии [1, с. 155]. К лекарственным формам (ЛФ) с немедленным высвобождением относят те, из которых в течение 30–45 мин растворяется более 85% АФС от количества, указанного на этикетке.

В настоящее время многие АФС, входящие в состав таблетированных препаратов, являются плохо раство-

римыми в воде и демонстрируют неполную абсорбцию, что может привести к снижению их биодоступности. Низкая растворимость в воде АФС II и IV классов по биофармацевтической классификационной системе (БКС) является серьезной проблемой в процессе их доставки [2, с. 3; 3, с. 80]. Для повышения биодоступности таких соединений используются различные технологии, например, получение твердых дисперсий, микронизация, со-осаждение, комплексообразование и другие [4, с. 44; 5, с. 58–59]. Однако значительную роль в улучшении их растворения и биодоступности играют вспомогательные вещества (ВВ).

В соответствии с функциональной классификацией среди ВВ, используемых в технологии таблетированных ЛФ, выделяют разбавители (наполнители), дезинтегранты (разрыхлители), связующие и склеивающие, скользящие вещества, стабилизаторы и др. [6, с. 52; 7, с. 15].

Для улучшения абсорбции и биодоступности перорально назначенного препарата АФС должна растворяться или диспергироваться в желудке. Растворение, увеличение удельной свободной поверхности частиц является лимитирующей стадией, от которой зависит скорость и степень абсорбции действующего вещества (ДВ) [8, с. 1].

ВВ по-разному влияют на растворение ДВ и его биодоступность. Для таблеток с немедленным высвобождением начальной стадией, определяющей высвобождение и растворение ДВ, является дезинтеграция (распадаемость) или эрозия таблетки, которая должна в соответствии с требованиями Фармакопеи протекать менее чем за 15 мин для непокрытых обычных таблеток. Для ускорения данного процесса используют дезинтегранты, что позволяет повысить биодоступность нерастворимых и плохо растворимых в воде ДВ [9, с. 35].

Цель настоящей работы – представить характеристику и механизм действия некоторых современных дезинтегрантов, применяемых при производстве таблетированных ЛП, и показать их влияние на высвобождение из таблеток ДВ разных классов по БКС.

ДЕЗИНТЕГРАНТЫ (РАЗРЫХЛИТЕЛИ)

Дезинтегранты – вещества, добавляемые в таблетированные и некоторые капсулированные препараты для улучшения их разрушения в водной среде на более мелкие фрагменты и содействия более быстрому высвобождению АФС [6, с. 52; 10, с. 168]. Скорость разрушения таблетированной формы зависит от многих факторов, в том числе параметров производственного процесса (давления прессования, технологии гранулирования и других), состава ВВ. Однако при прочих равных условиях количество и функциональные характеристики дезинтегрантов могут существенно повлиять на скорость разрушения таблетки и высвобождения АФС, и, в конечном итоге, – на биодоступность последней [10, с. 168; 11, с. 39; 12, с. 1167].

Выделяют дезинтегранты как традиционные, например, на основе крахмала и целлюлозы (крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза), некоторые природные полисахариды (агар, гуар, трагакант, альгинат), тонкоизмельченные гидрофильные твердые вещества (коллоидный диоксид кремния – аэросил, магния алюмосиликат), так и дезинтегранты, полученные химической модификацией крахмала, целлюлозы и повидона, более эффективные и способные к хорошему дезинтеграционному действию при значительно более низких концентрациях. Последние в литературе иногда называют супердезинтегрантами [13, с. 2546]. Их особенностью, обуславливающей дезинтегрирующий эффект, является способность активно поглощать воду и увеличивать объем при увлажнении [9, с. 35].

По происхождению супердезинтегранты классифицируют на синтетические, полусинтетические и природные [14, с. 19].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЕЗИНТЕГРАНТОВ

Существует несколько теорий, предполагающих механизм действия дезинтегрантов, однако обычно реализуется несколько механизмов одновременно [11, с. 40; 12, с. 1168; 13, с. 2547; 15, с. 3; 16]: набухание, капиллярный эффект, действие ферментов, газообразование/химическая реакция, деформация, электростатическое отталкивание, комбинированное действие.

Набухание

Это процесс, при котором разрушающий эффект некоторых дезинтегрантов (например, натрия гликолята крахмала) обусловлен силой, развивающейся вследствие их набухания при контакте с водой (рисунок 1).

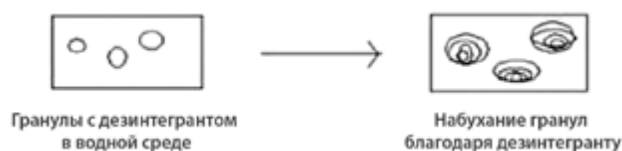


Рисунок 1. Механизм набухания

Способность к набуханию зависит от ряда факторов, в том числе химической структуры, степени поперечного связывания, пористости таблетки, pH среды [13, с. 2546]. Однако не все набухающие вещества улучшают распадаемость, например, способные образовывать гель препятствуют распаду таблетки. Поэтому сильно набухающие агар, карайя, трагакант не являются эффективными дезинтегрантами.

Капиллярный эффект

Дезинтегрирующие не набухающие агенты (например, поперечно-сшитый повидон (кросповидон), кроскармеллоза), действуют по механизму увеличения пористости и капиллярного эффекта. Частицы дезинтегранта, обладающие низкой прессуемостью, увеличивают пористость таблетки. Жидкость проникает в поры за счет капиллярного эффекта и разрушает связи между частицами, вызывая распад таблетки (рисунок 2).

В то же время только формированием пористой капиллярной сети нельзя адекватно объяснить процесс дезинтеграции, необходимо учитывать и другие факторы (например, силу набухания). Так, механизм дезинтегрирующего действия микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) часто используемой в составе таб-



Рисунок 2. Капиллярный эффект

леток и как наполнитель, и как разрыхлитель, связывают и с капиллярным эффектом и с разрушением связей между частицами [13, с. 2548].

Действие ферментов

Некоторые ферменты, присутствующие в организме человека, действуют как дезинтегранты, уменьшая связывающую эффективность связующих. При набухании давление изнутри приводит к разрыву таблетки и/или ускоренное поглощение воды – к увеличению гранул в объеме, что также способствует разрушению таблетки [17, с. 2771].

Газообразование /химическая реакция

При смачивании таблеток основные (натрия и калия карбонаты, натрия гидрокарбонат) и кислотные (органические кислоты: лимонная, винная, аскорбиновая, яблочная и др.) компоненты взаимодействуют между собой с образованием углекислого газа. Возникающее в таблетке давление приводит к ее дезинтеграции. Неорганические карбонаты также могут рассматриваться как вторичные разрыхлители, так как они способны облегчить дезинтеграцию таблетки путем взаимодействия с кислым желудочным соком и выделением углекислого газа [13, с. 2546].

Деформация

Зерна крахмала обычно «эластичны» по природе и изменяют свою форму при действии на них давления, после прекращения давления форма восстанавливается. Однако при применении к этим зернам давления при прессовании таблеток они подвергаются пластической деформации и запасают энергию деформации. При попадании в водную среду деформиро-

ванные зерна восстанавливают исходную структуру и увеличиваются в объеме, что приводит к распаду таблетки.

Предполагается, что это не единственный механизм, объясняющий действие большинства дезинтегрантов, но, вероятно, один из основных [15, с. 5].

Электростатическое отталкивание

Ненабухающие частицы также могут вызывать дезинтеграцию таблеток. Процесс основан на электростатических силах отталкивания, возникающих в присутствии воды (рисунок 3). Установлено, что отталкивание является вторичным по отношению к смачиванию [15, с. 6].

Комбинированное действие

Дезинтегрирующее действие обусловлено несколькими механизмами, например, за счет увлажнения и набухания.

Обобщенные механизмы действия дезинтегрантов схематически представлены на рисунке 4 [13, с. 2553]. Они не являются независимыми и иногда дополняют друг друга. Попадание воды в ядро лекарственной формы (ЛФ) является первым этапом процесса дезинтеграции и, следовательно, капиллярное действие первично влияет на все другие механизмы разрыхления. Быстрое капиллярное действие позволяет воде легко достигать разрыхлителей. Последние, работающие по механизму набухания или деформации, будут почти мгновенно обеспечивать высокую скорость распадаемости после срабатывания капиллярного действия. Поступление воды будет также влиять и на процесс генерации газа в шипучих таблетках [13, с. 2552].

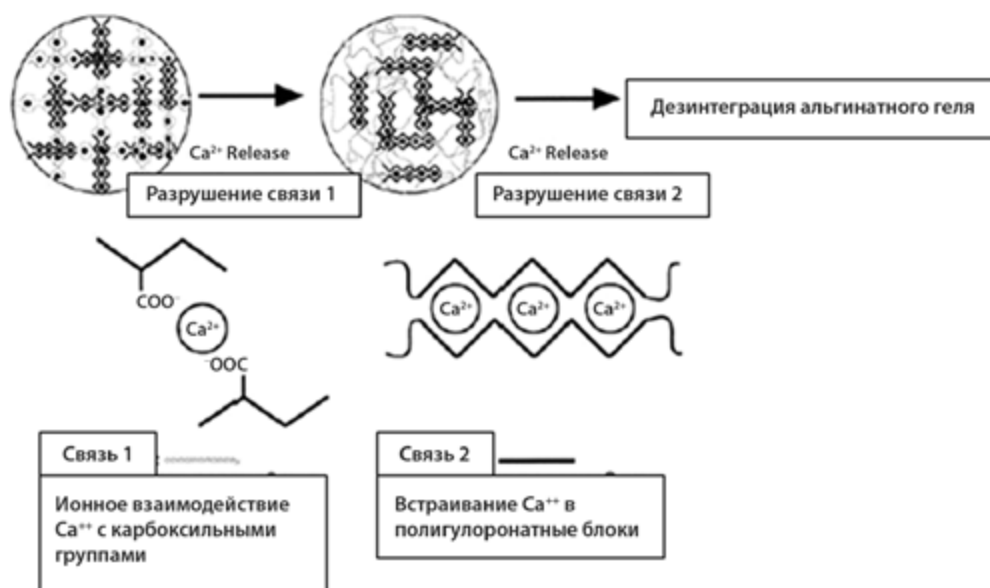


Рисунок 3. Электростатическое отталкивание



Рисунок 4. Схема механизмов дезинтегрирующего действия [13, с. 2553]

При создании таблеток с немедленным высвобождением особое значение имеет выбор дезинтегранта. Особенно это важно для АФС II и IV классов по БКС.

ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗРЫХЛИТЕЛЕЙ

Ряд поперечно связанных полимеров, используемых в твердых дозированных ЛФ, таких как кросповидон, натрия кроскармеллоза и натрия гликолят крахмала, называют супредеинтегрантами [9, с. 35]. Они обеспечивают быструю дезинтеграцию при небольшом количестве, как при влажном, так и при сухом гранулировании, а также прямом прессовании таблеток; однако эти разрыхлители отличаются с химической точки зрения и морфологией частиц.

Крахмал и его производные

Крахмал и его производные являются универсальными ВВ, которые в таблетированных препаратах используют с различной целью: и в качестве разрыхли-

телей, и связующих, и наполнителей, и др. Однако он не обладает идеальными свойствами для некоторых из перечисленных функций. Он не обладает хорошей прессуемостью. В качестве эффективного разрыхлителя его требуется большое количество (10–15%), что снижает прочность таблеток.

Нагревание зерен крахмала разрушает их структуру путем желатинизации, что приводит к получению так называемых желатинизированных крахмалов. Прежелатинизация существенно влияет на физические свойства предварительно обработанного крахмала и его возможное применение как ВВ. Он может играть роль связующего, наполнителя и дезинтегранта (крахмал 1500). В качестве последнего его используют в концентрации 5–10%. Основным механизмом действия считается набухание [16].

Модифицированный крахмал – натрия карбоксиметилкрахмал (химически обработанный картофельный крахмал) (другие его названия: натрия гликолят крахмала, натриевая соль гликолята крахмала (Explotab, Primogel)) представляет собой натриевую соль сшитого карбоксиметилированного крахмала.

Механизм его действия заключается в быстром и обширном набухании с минимальным гелеобразованием. По сравнению с высушенным крахмалом, который набухает в воде до 10–20%, модифицированный увеличивается в объеме до 200–300% [17, с. 2776].

Эффективная концентрация при таблетировании составляет 4–6%, но может колебаться в пределах от 2% до 8% [13, с. 2549; 16]. При концентрации выше 8% время дезинтеграции увеличивается за счет гелеобразования и последующего повышения вязкости.

Натрия карбоксиметилкрахмал имеет хорошую способность к набуханию, что в сочетании со скоростью проникновения воды является причиной быстрого высвобождения АФС из таблетки. Он также способен противодействовать отрицательному влиянию гидрофобных смазывающих веществ (например, магния стеарата) на дезинтеграцию таблеток [18, с. 40].

Целлюлоза и ее производные

Модификации и производные целлюлозы занимают важное место в технологии твердых дозированных ЛФ. Они используются на разных стадиях технологического процесса и, в зависимости от особенностей структуры и способа применения, могут играть разную роль.

Природная целлюлоза состоит из чередующихся микрокристаллических звеньев и менее плотных аморфных частей. Кислотный гидролиз целлюлозы разрушает полимерные цепи, разрывая аморфные части, но оставляет микрокристаллические фрагменты относительно нетронутыми, что дает широкие возможности для использования МКЦ в качестве ВВ.

МКЦ в производстве таблеток используется с 1962 года. Ее получают путем частичного гидролиза хлопковой целлюлозы кислотой хлористоводородной. Она совместима с различными АФС, особенно влагочувствительными.

В таблетках МКЦ может играть роль разрыхлителя, разбавителя, связующего, способна подвергаться пластической деформации при относительно низком давлении. Эффективность дезинтегрирующего действия МКЦ невелика, ее может потребоваться до 20%.

Как дезинтегрант МКЦ эффективна в смеси с крахмалом и продуктами его модификации. Она относительно химически инертна, но при определенных условиях может взаимодействовать с компонентами ЛФ. Например, при ее растирании с ацетилсалициловой кислотой (АСК, I класс БКС) в вибромельнице образуются «привитые комплексы». МКЦ легко поглощает воду и подвергается гидратации, что оказывает благоприятное воздействие на процесс высвобождения АФС из таблеток [19, с. 25]. Разные марки МКЦ по-разному влияют на распадаемость и однородность дозирования АФС в таблетках (например, Avicel PH-200 лучше, чем Vivapur 190G) [20, с. 73].

Водонерастворимые производные целлюлозы, в том числе МКЦ, кросс-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) могут адсорбировать АФС при влажной грануляции или в процессе испытания «Растворение», тем самым обуславливая неполное ее высвобождение [21, с. 3].

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза представляет собой модифицированную гидрофильную растворимую в воде целлюлозу и может быть использована как разрыхлитель таблеток в диапазоне концентраций 2–10%.

Еще одной модификацией целлюлозы является кросскармеллоза натрия – поперечно связанная форма натрий карбоксиметилцеллюлозы (другое название: натриевая соль кросскармеллозы, например, Ac-Di-Sol (Accelerates Dissolution, ускоряет растворение), Nymcel).

Механизм действия: капиллярный эффект (активное продвижение воды по ее гидрофильным волокнам), набухание с минимальным гелеобразованием. Механизмы набухания, увлажнения и деформации позволяют характеризовать ее как супердезинтегрант [13, с. 2550].

Эффективные концентрации составляют 1–3% при прямом прессовании и 2–4% при влажном гранулировании [16; 22, с. 107].

Натрия гликолят крахмала обладает выраженным эффектом набухания (рисунок 5б). По механизму дезинтеграции, скорости и степени набухания он существенно отличается от других применяемых дезинтегрантов, например, кросскармеллозы натрия, проявляющей капиллярный эффект (рисунок 5а). Преимущества натрия гликолята крахмала по скорости поглощения и объему поглощенной жидкости сохраняются независимо от pH среды. Так, при добавлении жидкостей, близких по pH к содержимому кишечника (pH 6,8), натрия гликолят крахмала в первые минуты набухает примерно в 3 раза быстрее, чем кросскармел-

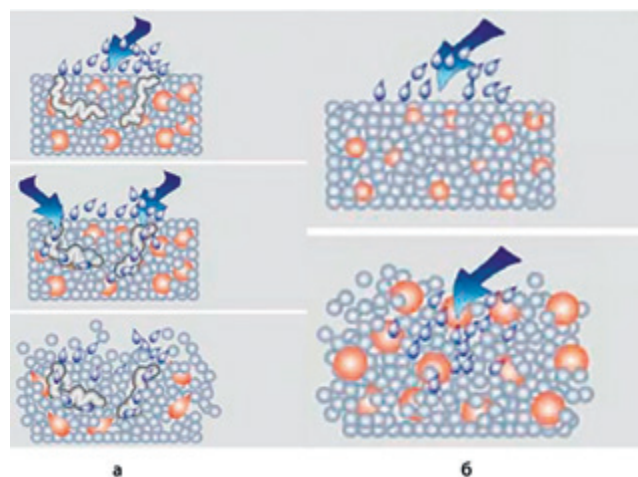


Рисунок 5. Отличия механизма действия супердезинтегрантов [23, с. 33]

а) кросскармеллоза натрия; б) натрия гликолят крахмала

лоза натрия, и достигает максимального объема в 3–4 раза большего (до 15 мл/г), чем кроскармеллоза (до 3,5 мл/г) и другие дезинтегранты [23, с. 33].

Кросповидон

Кросповидон (crospovidone) – поперечно сшитый поливинилпирролидон – нерастворим в воде и сильно гидрофилен; его марки: кросс-повидон, полиплаздон XL (Polyplasdone XL). Обладает химическими свойствами поливинилпирролидона и высокопористой морфологией частиц, что обуславливает большую площадь поверхности и приводит к повышению растворения плохорастворимых АФС.

Механизм действия заключается в поглощении воды (выраженное капиллярное действие), слабом набухании, возможно, некоторое восстановление деформации. Однако единого мнения по поводу механизма действия дезинтегранта нет [13, с. 2550].

Эффективная концентрация составляет 2–4% в таблетках, получаемых как прямым прессованием, так и влажной грануляцией.

Смолы и их производные

Ионообменные смолы также используются в качестве дезинтегрантов в таблетках. Наиболее часто применяется калия полакрилин. Его получают сополимеризацией метакриловой кислоты и дивинилбензола с последующей нейтрализацией продукта калия гидроксидом [13, с. 2550]. Калия полакрилин гидрофилен, обладает хорошими набухающими свойствами. Используется в таблетках в концентрации 2–10%, хотя обычно достаточно 2–3%.

Калия полакрилин (Kupon T-314) – полимер высокой чистоты, используется в таблетках, капсулах, пеллетах и др. как супер быстрый дезинтегрант, улучшающий распадаемость и растворение твердых ЛФ. Представляет собой белый хорошо сыпучий порошок, пригодный как для получения таблеток методом влажного гранулирования, так и прямым прессованием. Как разрыхлитель очень быстро набухает при контакте с водой или жидкостями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая дезинтеграцию таблетки без образования комков. Эффективная концентрация составляет от 0,5 до 4,0%. Механизм действия, улучшающий растворение, заключается в разрушении таблетки на мелкие частицы, что приводит к увеличению эффективной площади поверхности для абсорбции АФС, и, таким образом, повышает ее растворение и биодоступность [24]. Свойства некоторых дезинтегрантов приведены в таблице 1 [22, с. 108].

В медицинской практике наиболее широко используются таблетки, предназначенные для проглатывания целиком, они дезинтегрируются и быстро высвобождают АФС в ЖКТ. Решающее значение при разработке состава таких таблеток имеют правильный выбор дезинтегранта и его эффективность [25, с. 4].

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ДЕЗИНТЕГРАНТА. ТРЕБОВАНИЯ К НИМ

В связи с тем, что дезинтегранты используются в качестве ВВ в составе таблетки, они должны отвечать определенным критериям, отличным от способности к набуханию.

При выборе дезинтегранта необходимо рассмотреть его влияние на эффективность готовой ЛФ, которое в каждом конкретном случае может быть неодинаковым и зависеть от ее типа, степени растворимости АФС, состава рецептуры и т.п. [9, с. 35]. При этом необходимо учитывать следующие факторы [11, с. 41; 15, с. 2]: количество дезинтегрантов, присутствующих в составе препарата; прочность таблетки; плохие растворимость и способность к гелеобразованию; способ введения и смешивания; природу АФС; сыпучесть и прессуемость; наличие поверхностно-активных веществ; органолептические (вкусовые) свойства и др.

Плохие растворимость и способность к гелеобразованию

Растворимость в технологии таблеток может влиять как на скорость, так и на механизм дезинтеграции ЛФ. Водорастворимые продукты с большей вероятностью растворятся, чем распадутся, в то время как нерастворимые компоненты обычно приводят к быстрой распадаемости таблеток. Гели могут замедлять растворение, т.к. перед высвобождением и абсорбцией в организме АФС сначала должна диффундировать через слой геля [26, с. 149].

По способности к набуханию дезинтегранты располагают следующим образом: приможель (Primojel) > кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol) >> полиплаздон (Polyplasdone XL10) [27, с. 121].

Природа АФС

Кроскармеллоза натрия – соль натрия, образованная поперечными связями, частично О-(карбоксиметилированной) целлюлозы, а натрия гликолят крахмала–натриевая соль карбоксиметилового эфира крахмала. Оба дезинтегранта представляют собой соли натрия и являются анионными. Кроме того, их полимерные основы состоят в основном из повторяющихся мономеров глюкозы. В отличие от них, кросповидон – неионный нерастворимый гомополимер N-винил-2-пирролидона, сшитый поперечными связями. С химической точки зрения структура кросповидона идентична структуре поливинилпирролидона, широко используемого в качестве ингредиента твердых ЛФ [28, с. 97]. В связи с тем, что анионные дезинтегранты могут взаимодействовать с катионными АФС и замедлять их растворение, для последних предпочтительнее использовать неионные. Например, показано более сильное влияние полиплаздона XL по срав-

Таблица 1.

Дезинтегранты и их свойства

Дезинтегрант	Коммерчески доступные марки	Механизм действия	Концентрация, %	Примечание	Критерии стабильности
Поперечно сшитая целлюлоза	Кроскармеллоза, Ac-Di-Sol [®] , Nymse ZSX [®] , Primellose [®] , Solutab [®] , Vivasol [®] и др.	Набухает в 4-8 раз за <10сек. Удельная площадь поверхности 0,81-0,83 м ² /г. Показатель набухания - 65 ± 1,7об. %	5-15	Прямое прессование или гранулирование без крахмала	Стабильна при хранении в герметичном контейнере (в сухом защищенном от света месте)
Поперечно сшитый ПВП	Crossprovidon M [®] , Kollidon [®] , Polyplasdone [®]	Набухает незначительно. Высокая скорость набухания по сравнению с другими разрыхлителями. Больше отношение площади поверхности к объему, чем у других разрыхлителей. Показатель набухания - 58 ± 1,5 об. % Механизм действия – капиллярный	2-5	Практически нерастворим в воде, губчатый в природном состоянии. Выпускается в микронизированном (XL) виде при необходимости улучшения дисперсности порошковой смеси.	Из-за гигроскопичности должен храниться в герметичном контейнере в прохладном и сухом месте
Поперечно сшитый крахмал	Explotab [®] , Primogel [®]	Набухает в 7-12 раз за <30сек. В высокой концентрации подвергается гелеобразованию, что снижает распадаемость. Показатель набухания - 52 ± 1,2 об. %.	5-10	Набухает в трех направлениях, служит матрицей для модифицированного высвобождения. При превышении 8% время распадаемости может увеличиваться из-за гелеобразования и последующего увеличения вязкости	Стабилен при хранении в сухом месте в герметичном контейнере
Поперечно сшитая альгинатная кислота	Альгинатная кислота NF	Быстро набухает в водной среде, действует по капиллярному механизму.	1-5	Улучшает дезинтеграцию как при сухом, так и при влажном гранулировании	Гидролизует медленно при комнатной температуре
Сополисахариды	Emcosoy [®]			Не содержит крахмал или сахар. Используется в пищевых продуктах	
Кальция силикат		Капиллярное действие		Высокопористый, легкий	

нению с кроскармеллозой натрия и примогелем на скорость растворения катионных АФС из модельных препаратов независимо от их растворимости в воде [29, с. 944; 30, с. 185].

Гидрофобные АФС и ВВ могут адсорбироваться на поверхности дезинтегрантов и оказывать влияние на их эффективность и степень гидратации. Решить эту проблему можно добавлением дезинтегрантов с высокой гидратационной способностью.

Хорошая прессуемость и сыпучесть

Кросповидоны считаются значительно более прессуемыми по сравнению с другими дезинтегрантами [26, с. 150].

Прочность таблетки

Установлено влияние дезинтегрантов на физические характеристики таблеток, такие как прочность на излом и твердость [31, с. 4].

СПОСОБЫ ДОБАВЛЕНИЯ ДЕЗИНТЕГРАНТОВ В ТАБЛЕТКИ

Существует три способа введения дезинтегрирующих агентов в таблетки.

1) Введение в состав гранул

При использовании метода влажного гранулирования дезинтегрант добавляют к другим ВВ перед увлажнением сухой массы гранулирующей жидкостью. Так дезинтегрант включается внутрь гранул.

Было показано, что включение натрия кроскармеллозы внутрь гранул обеспечивало более быстрое растворение таблеток по сравнению с таблетками, в которые дезинтегрант был введен другими способами. На прочность таблеток способ введения не влиял [15, с. 3].

2) Опудривание гранулята перед прессованием

Как при влажном, так и сухом гранулировании разрыхлитель добавляется к гранулам перед прессованием путем сухого смешения.

При изучении влияния способа включения дезинтегранта (натрия кроскармеллозы, натрия гликолята крахмала и кросповидона) на растворение АФС с различной растворимостью в воде (карбамазепин (II класс БКС), парацетамол (IV класс БКС), цетризина гидрохлорид (I класс БКС)) из модельных таблеток, полученных методом влажной грануляции, показана эффективность кросповидона при добавлении в режиме опудривания [15, с. 3].

3) Комбинированное введение

При этом способе разрыхлитель делится на две части. Одну вводят в состав гранулята при получении гранул, оставшуюся – путем опудривания гранулята

сухим смешением. Предпочтительность способа введения дезинтегранта зависит главным образом от вида АФС и технологического оборудования, и отрабатывается экспериментально [16].

ПРЕИМУЩЕСТВА СУПЕРДЕЗИНТЕГРАНТОВ

Дезинтегранты широко применяются не только в технологии таблеток немедленного высвобождения, но и в других: диспергируемых в полости рта (ОДТ); с ускоренным высвобождением; в капсулах, растворяющихся в ротовой полости и др. ЛФ [11, с. 42; 17, с. 2768; 30, с. 186], что связано с рядом их преимуществ [16]:

- при дезинтеграции таблеток не образуются комки;
- совместимы с обычно используемыми АФС и ВВ;
- одинаково эффективны в гидрофильных и гидрофобных композициях;
- обеспечивают хорошую механическую прочность таблеток, облегчая упаковку и транспортирование;
- действуют в низких концентрациях.

В то же время отмечают некоторые ограничения применения супердезинтегрантов в фармацевтических целях [16; 17, с. 2773]:

- большая гигроскопичность (что может быть проблемой для препаратов чувствительных к влаге АФС);
- некоторые из них (анионные) могут *in vitro* связываться с катионными АФС (без возникновения проблем *in vivo*);
- набухание кроскармеллозы и натрия гликолята крахмала (в отличие от кросповидона) зависит от pH и ионной силы среды. Кислая среда значительно уменьшает скорость проникновения жидкости и эффективность этих дезинтегрантов [27, с. 126; 28, с. 99].

СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ДЕЗИНТЕГРАНТОВ

Применение супердезинтегрантов позволяет решить одну из наиболее сложных проблем – повышение биодоступности нерастворимых и плохо растворимых в воде АФС, биодоступность которых находится в прямой зависимости от скорости дезинтеграции ЛФ [9, с. 35].

Кросповидон, кроскармеллоза натрия и натрия гликолят крахмала применяются для осуществления одной и той же функции в рамках рецептуры, однако они отличаются по своей химической структуре, морфологии частиц и свойствам порошка. Кросповидон встречается в виде частиц различного размера: Тип В отличается меньшим средним размером частиц по сравнению с Типом А [28, с. 95]. Проведенное всестороннее исследование для оценки воздействия кро-

сповидона, кроскармеллозы натрия и натрия гликолята крахмала на скорость растворения АФС разных классов по БКС из таблеток показало, что наибольшую скорость растворения АФС обеспечивал кросповидон Типа В, причем прочность таблеток и дезинтеграция не оказывали влияния на растворение [28, с. 99].

В другом исследовании изучена эффективность кросповидона, кроскармеллозы натрия, а также натрия гликолята крахмала при растворении восьми катионных субстанций из таблеток, полученных методом прямого прессования, содержание дезинтегранта в которых составляло 2% от массы. Значительной разницы во времени растворения таблеток не наблюдалось. Однако показано большее, по сравнению с другими дезинтегрантами, влияние кросповидона на высвобождение исследуемых катионных АФС независимо от их растворимости в воде. Причиной замедления растворения при действии других дезинтегрантов авторы считают возможное взаимодействие их с АФС катионной природы [28, с. 94].

Аналогичные результаты получены и при сравнении влияния трех дезинтегрантов на высвобождение эфавиренза (Efavirenz, IV класс по БКС) из таблеток. Причем способ введения кросповидона не оказывал влияния на скорость растворения субстанции [30, с. 185].

Большее влияние кросповидона Тип В (Polypladone XL-10) установлено и при изучении высвобождения из таблеток АФС разных классов (I класса – тербинафин г/хл, лоратадин; II класса – аторвастатин, неврапин, клопидогрела бисульфит, эзетимиб, карбамазепин, симвастин, ралоксифен г/хл; III класса – ацикловир; IV класса – ефавиренз) по сравнению с другими дезинтегрантами (кросповидон Тип А (Polypladone XL), кроскармеллоза натрия, натрия гликолят крахмала (Glycolys)), как в рекомендованной, так и в дискриминирующей среде растворения. Причем отмечается, что кросповидон Тип В – единственный дезинтегрант, присутствие которого приводило к высвобождению более 80% АФС в дискриминирующей среде растворения [31, с. 6].

В то же время при изучении влияния дезинтегрантов на растворение дапаглифлозина (dapagliflozin, III класс БКС [32, с. 15]) из таблеток с немедленным высвобождением, полученных методом прямого прессования, для дальнейших исследований был выбран Kryo T-314, содержание которого 6% приводило к высвобождению 99,93% вещества [33, с. 61].

Среди трех изученных дезинтегрантов (кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия гликолят крахмала) наибольшее влияние на растворение атенолола (III класс БКС) из таблеток оказывал натрия гликолят крахмала в количестве 6% [34, с. 52].

Эффективность дезинтегрантов показана и при исследовании скорости растворения катионных АФС с различной растворимостью в воде (класс I: цетири-

зина гидрохлорид, фексофенадина гидрохлорид, тербинафин, венлафаксина гидрохлорид; класс II: хлорпромазина гидрохлорид, клопидогрела бисульфит, хлорпромазина гидрохлорид; класс III: ципрофлоксацина гидрохлорид, ранитидина гидрохлорид). Как правило, в присутствии кросповидона (полипласдон XL) катионные АФС проявляли большую скорость растворения независимо от их растворимости в воде, что обусловлено отсутствием ионного взаимодействия, в отличие от других дезинтегрантов [35, с. 18].

Малоизученным, однако, перспективным считается использование со-разрыхлителей (путем объединения или разных разрыхлителей или их с другими добавками) [13, с. 2553]. На примере таблеток ибупрофена (II класс по БКС) показана перспективность использования двух супердезинтегрантов в одной ЛФ для улучшения растворения субстанции из таблеток. В качестве таковых были выбраны кросповидон и кроскармеллоза натрия, как обладающие разным механизмом действия и функционально дополняющие друг друга [36, с. 5].

Сочетание двух супердезинтегрантов (кроскармеллозы натрия и натрия гликолята крахмала в соотношении 1:2) также рекомендовано и для диспергируемых во рту таблеток ламотриджина (II класс БКС), полученных методом прямого прессования [37, с. 76].

Использованием в качестве ВВ комплекса дезинтегранта крахмала и супердезинтегранта натрия гликолята крахмала объясняется и быстрое начало действия таблеток нимесулида (II класс БКС). Первый обеспечивает хороший капиллярный эффект, а второй дополняет его высокой степенью набухания и стремительным увеличением объема. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант как бы «взрывает» таблетку изнутри, способствуя ее трехмерному расширению, достижению так называемого 3D-эффекта [23, с. 33].

Несмотря на использование в технологии большого ассортимента дезинтегрантов, продолжается поиск новых разрыхлителей, в том числе среди природных продуктов [38, с. 777]. В таблице 2 приведены некоторые примеры слизей, используемых в качестве дезинтегрантов в таблетках, диспергируемых в полости рта [17, с. 2775].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВВ не являются пассивной составляющей ЛФ. Препараты, содержащие одну и ту же АФС, но разный состав ВВ, могут различаться по фармацевтическим показателям, биодоступности, эффективности, пролонгации действия и другим характеристикам. Поэтому выбор ВВ, в частности, дезинтегрантов, должен осуществляться с обязательным изучением их влияния на распадаемость, прочность, высвобождение, стабильность и другие технологические и фармацевтические показатели.

Таблица 2.

Примеры применения слизей как супердизинтегрантов [по [17, с. 2775] с изм.]

Слизь	АФС, класс БКС	Метод получения таблеток	Результат
Lepidium Sativum (кресс салат)	Нимесулид, II	Прямое прессование	Время распадаемости 17 с, среднее время растворения 5,27 с при концентрации 10% по массе. Лучше, чем синтетические дезинтегранты (Ac-di-sol и натрия гликолят крахмала)
Plantago ovate mucilage (слизь подорожника яйцевидного)	Прохлорперазина maleat	Прямое прессование	Время распадаемости 8 сек при концентрации 8% по массе
Hibiscus rosa sinensis Linn. Mucilage powder (порошок слизи гибискуса, китайской розы)	Ацеклофенак, II	Прямое прессование	При концентрации 6% по массе время дезинтеграции 20 с
Fenugreek seed mucilage (слизь семян пажитника сеного)	Метформина гидрохлорид, III	Прямое прессование	Время дезинтеграции 15,6 с, 100% высвобождение АФС за 18 мин при концентрации 4% по массе. С кроскармеллозой натрия время распадаемости 28 сек при оптимальной концентрации (8%)
Cucurbita maxima pulp powder (порошок мякоти гигантской тыквы)	Диклофенак натрия, II	Влажное гранулирование	Время дезинтеграции 7,23 мин при концентрации 2,5% по массе
Ocimum gratissimum mucilage powder and seed powder (слизь порошка и семян базилика эвгенольного)	Метформина гидрохлорид, III	Прямое прессование	Порошок слизи и порошок семян оба в концентрации 5% по массе, время распадаемости 43 и 45 с, соответственно
Chitosan (хитозан)	Циннаризин, II	Влажное гранулирование	Приятное ощущение во рту, время дезинтеграции 60 сек при концентрации 3% по массе

Перспективными являются поиск новых и/или альтернативных дезинтегрантов, а также оптимизация комбинаций существующих разрыхлителей для обеспечения их синергического действия и маскировки их нежелательных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sandeep N., Gupta M.M. Immediate Drug Release Dosage Form: A Review // Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2013. V. 3(2). P. 155–161.
2. Раменская Г. В., Савченко А. Ю., Шохин И. Е., Котлова М. А., Кулинич Ю. И., Василенко Г. Ф., Кукес В. Г. Биофармацевтическая классификация жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств // Фармация. 2011. № 5. С. 3–11. [Ramenskaya G. V., Savchenko A. Yu., Shokhin I. E., Kotlova M. A., Kulnich Yu. I., Vasilenko G. F., Kukes V. G. Biofarmatsevticheskaya klassifikatsiya zhiznenno neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh sredstv // Farmatsiya. [Biopharmaceutical classification of essential medicines // Farmatsiya.] 2011. № 5. P. 3–11].
3. Свистунов А. А., Раменская Г. В., Шохин И. Е. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2011. № 11. С. 79–80. [Svistunov A. A., Ramenskaya G. V., Shokhin I. E. Ispytanie «Rastvorenie» v farmatsevticheskoy praktike. Sovremennyye podkhody, kontseptsii i biofarmatsevticheskie aspekty // Remedium. Zhurnal o rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhnike. [Dissolution test in pharmaceutical practice. Modern approaches, concepts and biopharmaceutical aspects // Remedium.] 2011. № 11. P. 79–80.]
4. Алексеев К. В., Тихонова Н. В., Бlynская Е. В., Карбушева Е. Ю., Турчинская К. Г., Михеева А. С., Алексеев В. К., Уваров Н. А. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. XIX. № 4. С. 43–47. [Alekseev K. V., Tihonova N. V., Blynskaya E. V., Karbusheva E. Ju., Turchinskaya K. G., Miheeva A. S., Alekseev V. K., Uvarov N. A. Tehnologiya povysheniya biologicheskoy i farmacevticheskoy dostupnosti lekarstvennykh veshchestv // Vestnik
5. Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2(19). С. 56–60. [Demina N. B. Biofarmatsevticheskaya klassifikatsionnaya sistema kak instrument razrabotki dizajna i tehnologii lekarstvennoy formy // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. [Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs // Drug Development & Registration.] 2017. № 2(19). P. 56–60.]
6. Алеева Г. Н., Журавлева М. В., Хафизьянова Р. Х. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (Обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 4. С. 51–56. [Aleeva G. N., Zhuravleva M. V., Hafiz'janova R. H. Rol' vspomogatel'nykh veshchestv v obespechenii farmacevticheskikh i terapevticheskikh svoystv lekarstvennykh preparatov (Obzor) // Himiko-farmatsevticheskij zhurnal. [The role of auxiliary components in ensuring pharmaceutical and therapeutic properties of drugs (a review) // Pharmaceutical Chemistry Journal.] 2009. T. 43. № 4. P. 51–56.]
7. Walsh J., Cram A., Woertz K., Breikreutz J., Winzenburg G., Turner R., Tuleu C. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients // Advanced Drug Delivery Reviews. 2014. V. 73. P. 14–33.
8. Vadlamudi M. K., Dhanaraj S. Significance of excipients to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs in oral solid dosage forms: A Review // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2017. V. 263. 022023. P. 1–16.
9. Воскобойникова И. В., Авакян С. Б., Сокольская Т. А., Тюляев И. И., Багирова В. Л., Колхир В. К., Сакович Г. С. Применение супердизинтегрантов в твердых дозированных лекарственных формах // Фармация. 2005. № 2. С. 35–37. [Voskoboynikova I. V., Avakjan S. B., Sokol'skaya T. A., Tjuljaev I. I., Bagirova V. L., Kolhir V. K., Sakovich G. S. Primenenie superdezintegrov v tverdykh dozirovannykh lekarstvennykh formah // Farmatsiya. [Use of superdisintegrants in solid dosage forms // Pharmacy.] 2005. № 2. P. 35–37.]

10. Сеткина С. Б., Хишова О. М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13. № 4. С. 162–172. [Setkina S. B., Hishova O. M. Biofarmaceuticheskie aspekty tehnologii lekarstvennyh sredstv i puti modifikacii biodostupnosti // Vestnik VGMU. 2014. T. 13. № 4. P. 162–172.]
11. Kaur V., Mehara N. A Review on: Importance of Superdisintegrants on Immediate Release Tablets // International Journal of Research and Scientific Innovation. 2016. V. III(II). P. 39–43.
12. Qureshi M. S., Zafar F., Ali H., Hameed K., Mallick N., Khan S., Baloch S. A. Superdisintegrant on disintegrant and dissolution; A review on influence // Professional Med J. 2016. V. 23(10). P. 1167–1170.
13. Desai P. M., Liew C. V., Heng P. W. S. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016. V. 105(9). P. 2545–2555.
14. Deshmukh H., Chandrashekar S., Nagesh C., Anmol M., Shridhar U. Superdisintegrants: A Recent Investigation and Current Approach // Asian Journal of Pharma and Technology. 2012. V. 2(1). P. 19–25.
15. Nasir A., Gohar U. F., Ahmad B. A Review Article On: Superdisintegrants // International Research Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. V. 8. P. 1–11.
16. Carter J. C. The role of disintegrants in solid oral dosage manufacturing. 2009. Carter Pharmaceutical Consulting Inc. Available at: <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/The-role-of-disintegrants.html> (accessed 11.06.2018).
17. Pahwa R., Gupta N. Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: a review // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2011. V. 2(11). P. 2767–2780.
18. Андреев П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. № 8. С. 37–41. [Andreev P. V. Primenenie otechestvennyh modifitsirovannyh krahmalov v himiko-farmaceuticheskoy promyshlennosti // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2004. T. 38. № 8. S. 37–41.]
19. Воскобойникова И. В., Авакян С. Б., Сокольская Т. А., Тюляев И. И., Багирова В. Л., Колхир В. К., Сакович Г. С. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39. № 1. С. 22–28. [Voskoboynikova I. V., Avakjan S. B., Sokolskaja T. A., Tjuljaev I. I., Bagirova V. L., Kolhir V. K., Sakovich G. S. Sovremennye vspomogatel'nye veshhestva v proizvodstve tabletok. Ispolzovanie vysokomolekulyarnyh soedinenij dlja sovershenstvovaniya lekarstvennyh form i optimizacii tehnologicheskogo processa // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2005. T. 39. № 1. P. 22–28.]
20. Кугач В. В., Костантин Ж. Микрокристаллическая целлюлоза в производстве таблеток // Вестник фармации. 2006. № 2. С. 72–79. [Kugach V. V., Kostantin Zh. Mikrokrystallicheskaja celluloza v proizvodstve tabletok // Vestnik farmacii. 2006. № 2. P. 72–79.]
21. Chang D., Chang R.-K. Review of Current Issues in Pharmaceutical Excipients // Pharmaceutical Technology. 2007. P. 1–7.
22. Mohanachandran P. S., Sindhumol P. G., Kiran T. S. Superdisintegrants: An overview // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2011. V. 6(1). P. 105–109.
23. Хомяк Н., Хомяк Е. 3-Д эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справиться с болью // Фармацевт Практик. 2017. № 03. С. 32–34. [Homjak N., Homjak E. 3-D jeffekt preparata Najz: kak osobennosti farmakokinetiki pomagajut spravljat'sja s bol'ju // Farmacevt Praktik. 2017. № 03. P. 32–34.]
24. Kyron T-314 (Polacrillin Potassium). Available at: http://www.corelpharmachem.com/kyron_t314.htm (accessed 11.06.2018).
25. Тенцова А. И., Терёшкина О. И., Рудакова И. П., Самылина И. А., Гуськова Т. А. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация. 2012. № 7. С. 3–6. [Tencova A. I., Terjoshkina O. I., Rudakova I. P., Samylina I. A., Gus'kova T. A. Sovremennye biofarmaceuticheskie aspekty vspomogatel'nyh veshhestv // Farmacija. 2012. № 7. S. 3–6.]
26. Shihora H., Panda S. Superdisintegrants, Utility in Dosage form: A Quick Review // Journal of Pharmaceutical Science & Bioscientific Research. 2011. V. 1(3). P. 148–153.
27. Zhao N., Augsburg L. L. The influence of swelling capacity of super disintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets // AAPS Pharm Sci Tech. 2005. V. 6(1). P. 120–126.
28. Баласубраманиам Д., Би Т. Влияние дезинтегрантов быстрого действия на скорость растворения твердых лекарственных форм перорального применения // Фармацевтическая отрасль. 2010. № 4(21). С. 91–99. [Balasubramaniam D., Bi T. Vlijanie dezintegrantov bystrogo dejstva na skorost' rastvorenija tverdyh lekarstvennyh form peroral'nogo primeneniya // Farmaceuticheskaja otrasl'. 2010. № 4(21). S. 91–99.]
29. Ghenge G., Pande S. D., Ahmad A., Jejurkar L., Birari T. Development and characterisation of fast disintegrating tablet of Amlodipine besylate using mucilage of plantago ovata as a natural superdisintegrant // International Journal of Pharm Tech Research. 2011. V. 3. P. 938–945.
30. Rajesh Y. V., Balasubramaniam J., Bindu K., Sridevi R., Swetha M., Rao V. U. Impact of superdisintegrants on efavirenz release from tablet formulations // Acta Pharm. 2010. V. 60. P. 185–195.
31. Balasubramaniam J., Bee T. Influence of Superdisintegrants on the Rate of Drug Dissolution from Oral Solid Dosage Forms // Pharmaceutical Technology. 2009. V. 2009 Supplement, Issue 1. Available at: <http://www.pharmtech.com/influence-superdisintegrants-rate-drug-dissolution-oral-solid-dosage-forms> (accessed 11.06.2018).
32. Forxiga (dapagliflozin). Assessment report. European Medicines Agency. 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf (accessed 11.06.2018).
33. Chitra K. P., Eswaraiyah M. C., Basaveswararao M. V. Effect of various superdisintegrants on immediate release formulations of SGLT2 inhibitor dapagliflozin // International Journal of Research in Applied, Natural and Social Sciences. 2017. V. 5(1). P. 61–72.
34. Ajaykumar B., Babu R., Y., Sasikanth K., Laxmi Aswini G., Srinivas D. Study on Influence of Super Disintegrants and Lubricants on the Dissolution Rate of Atenolol Tablets // Res. J. Chem. Env. Sci. 2013. V. 1(4). P. 52–55.
35. Balasubramaniam J., Bindu K., Rao V. U., Ray D., Halder R., Brzezczko A. W. Effect of Superdisintegrants on Dissolution of Cationic Drugs // Dissolution Technologies. 2008. V. 15(2). P. 18–25.
36. Gohel M. C., Parikh R. K., Brahmabhatt B. K., Shah A. R. Improving the Tablet Characteristics and Dissolution Profile of Ibuprofen by Using a Novel Coprocessed Superdisintegrant: A Technical Note // AAPS Pharm SciTech. 2007. V. 8(1). Article 13. P. E1–E6.
37. Patil C., Das S. Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of Lamotrigine orally disintegrating tablets // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2011. V. 5(1). P. 76–82.
38. Pahwa R., Sharma S., Rana A. S., Garg A., Singh I. Emergence of Natural Superdisintegrants in the Development of Orally Disintegrating Tablets // Indo Am. J. Pharm. Sci. 2016. V. 3(8). P. 777–787.