Разработка состава и технологии получения гранул омепразола в аппарате псевдоожиженного слоя

Н. В. Мазова^{1*}, А. Л. Марченко¹, И. Е. Смехова¹

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

*Контактное лицо: Мазова Наталья Владимировна. E-mail: natalia.mironcheva@pharminnotech.com

Статья получена: 15.04.2019. Статья принята к печати: 25.04.2019

Резюме

Введение. Исследование посвящено вопросам разработки состава и технологии гранул омепразола. Установлено, что самой оптимальной лекарственной формой для препаратов ингибиторов протонной помпы считается таблетка с системой множества пеллет (микрочастиц). В случае производства данных препаратов в микрогранулах частицы покрыты несколькими защитными оболочками. Для разработки микрогранул омепразола предложена технология наплаивания в аппарате псевдоожиженного слоя.

Цель. Получение в аппарате псевдоожиженного слоя покрытых кишечнорастворимой оболочкой микрогранул омепразола.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели определены технологические характеристики полученных при различных режимах работы аппарата псевдоожиженного слоя гранулятов омепразола, такие как форма гранул, фракционный состав и насыпная плотность методами, описанными Государственной фармакопеей XIII издания.

Результаты и обсуждение. В результате исследования обоснован выбор полимеров для послойного нанесения в процессе гранулирования субстанции омепразола. Произведен подбор кишечнорастворимого полимера различных фирм производителей для обеспечения необходимого профиля высвобождения омепразола в организме человека. Выбран сополимер метакриловой кислоты – Kollicoat MAE 100 P. Особое внимание уделено получению кишечнорастворимых гранул омепразола правильной сферообразной формы с минимальной шероховатостью и улучшенной сыпучестью для дальнейшего таблетирования. С целью получения гранул омепразола сферообразной формы произведен подбор оптимального режима работы аппарата псевдоожиженного слоя для осуществления процесса нанесения кишечнорастворимого полимера. По итогам экспериментов определена зависимость качества фракционного состава и внешнего вида гранул омепразола от температуры, давления и скорости подачи полимера. Кроме того, установлено, что равномерность нанесения и толщина слоя нанесенного кишечнорастворимого полимера на гранулы омепразола зависят не только от скорости подачи полимера, но и от размера капель подаваемого раствора.

Заключение. Установлено, что на качество получаемых кишечнорастворимых гранул омепразола влияли такие факторы работы аппарата псевдоожиженного слоя, как: температура входящего воздуха в аппарате, давление воздуха на форсунку, давление воздуха на газораспределительную решетку аппарата, скорость подаваемого полимера, масса загрузки гранул, температура воздуха слоя гранул, длительность сушки гранул по окончании процесса нанесения кишечнорастворимого полимера.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, грануляция, аппарат псевдоожиженного слоя, кишечнорастворимые полимеры.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Мазова Н. В., Марченко А. Л., Смехова И. Е. Разработка состава и технологии получения гранул омепразола в аппарате псевдоожиженного слоя. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(2): 74–79.

Research and Development of the Composition and Technology Receiving of Granules of Omeprazole in the Fluid Bed Apparatus

N. V. Mazova^{1*}, A. L. Marchenko¹, I. E. Smehova¹

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

*Corresponding author: Natalia V. Mazova. E-mail: natalia.mironcheva@pharminnotech.com

Received: 15.04.2019. Accepted: 25.04.2019

Abstract

Introduction. In this research is devoted to questions of development of structure and technology of granules of an omeprazole. It is established that the most optimal dosage form for medicines of inhibitors of a proton pump is considered to be the tablet with a multiple-unit pellets system (microparticles). In this case of the production of these medicines in the microgranules of a particle are covered with several protective covers. For development of microgranules of an omeprazole is offered the technology of lamination in the fluid bed apparatus.

Aim. To receive in the fluid bed apparatus of the microgranules of an omeprazole covered with the enteric cover.

Materials and methods. To solve this problem technical characteristics on the granulates of an omeprazole received at various operating modes of the fluid bed apparatus are defined such as form of granules, fractional structure and bulk density are determined by the methods described by the State Pharmacopeia of the XIII edition.

Results and discussion. As a result of a research the choice of polymers for layered deposition in the granulation process of a substance of omeprazole is substantiated. Produced selection of enteric polymer of various firms of producers is made for providing a necessary profile of release of an omeprazole in a human body. A copolymer of methacrylic acid – Kollicoat MAE 100 P is chosen. Special attention is paid to receiving the enteric granules of an omeprazole of the correct spherical form with minimum roughness and the improved flowability for further tabletting. For the purpose of receiving granules of an omeprazole of a spherical form selection of an optimum operating mode of the device of a fluid bed apparatus is made for implementation of process of applying the enteric polymer. Following the results of experiments the dependence of quality of fractional structure and appearance of granules of an omeprazole on temperature, pressure and feed rate of polymer is defined. Besides, it is established that the uniformity of application and thickness of a layer of the applied enteric polymer on granules of an omeprazole depend not only on the polymer feed rate, but also on the size of drops of the feed solution.

Conclusion. It is established that the quality of the granules of an omeprazole received the enteric polymer was affected by such factors of technological parameters of the fluid bed apparatus as: temperature of the entering air in the apparatus, the air pressure upon a nozzle, air pressure upon a gas-distributing grid of the apparatus, speed of the given polymer, a lot of loading of granules, air temperature of a layer of granules, duration of drying of granules upon termination of process of application of the enteric polymer.

Keywords: inhibitors of proton pump, granulation, fluid bed apparatus, enteric polymer.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Mazova N. V., Marchenko A. L., Smehova I. E. Research and development of the composition and technology receiving of granules of omeprazole in the fluid bed apparatus. *Drug development & registration*. 2019; 8(2): 74–79.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика и лечение кислотозависимых заболеваний (КЗ) верхних отделов желудочно-кишечного тракта представляет собой важный комплекс медицинских мероприятий, направленных на укрепление здоровья населения [1, 2]. К наиболее эффективным лекарственным препаратам (ЛП) для лечения КЗ относятся препараты группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [3, 4]. Одним из популярных представителей данной группы является ее родоначальник – омепразол.

Оптимальной лекарственной формой препаратов ИПП считается таблетка с системой множества пеллет (микрочастиц) – multiple-unit pellets system (MUPS®) [5, 6]. Такие таблетки имеют ряд фармакокинетических и технологических преимуществ. В данных формах, в отличие от обычных таблеток, высвобождение действующего вещества (ДВ) происходит из каждой микрочастицы по отдельности и зависит от скорости эрозии таблетки [7]. Помимо этого быстрое перемещение микрочастиц из желудка в кишечник, благодаря малому размеру частиц, позволяет снизить вероятность местного раздражения и развития побочных эффектов, а также повысить биодоступность. Таблетки с микроформами снижают риск преждевременного высвобождения всей дозы ДВ сразу, а постепенная абсорбция ДВ обеспечивает равномерное достижение пиковой концентрации и наступление фармакологического эффекта [4].

В случае производства препаратов ИПП в виде MUPS ДВ в микрогранулах покрыты несколькими защитными оболочками, благодаря чему субстанции ИПП не подвергаются агрессивному действию желудочного сока, а также остаются стабильными в процессе хранения готовой лекарственной формы.

Широкое распространение получило производство микрогранул MUPS в аппаратах псевдооживленного слоя (ПОС) с использованием технологии насливания. Основным преимуществом этого процесса является возможность объединения в одном аппарате не только смешения компонентов, грануляции и сушки гранулята, но и нанесение кишечнорастворимого полимера на полученные гранулы [8].

Операция покрытия кишечнорастворимым полимером в аппарате ПОС является наиболее сложным этапом в технологии изготовления таблетки MUPS, так

как от целостности и равномерности покрытия гранул зависит профиль растворения и высвобождение ДВ в организме человека. В связи с этим целью настоящего исследования было получение в аппарате ПОС покрытых кишечнорастворимой оболочкой микрогранул омепразола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись: субстанция омепразола магния фирмы Changzhou Truly Foreign Trade Co., Ltd, Китай и вспомогательные вещества: повидон К-30 (фирмы BASF, Германия), гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза Е6 VivaPharm фирмы JRS, Германия), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) (Klucel EF Farm фирмы Ashland, США); сополимеры метакриловой кислоты этилакрилата 1:1: Kollicoat MAE 30 DP (30% дисперсия) (фирмы BASF, Германия); Eudragit L 100-55 (фирмы Evonik Industries, Германия); EudragitL 100-55 (фирмы Evonik Industries, Германия); Kollicoat MAE 100 P (фирмы BASF, Германия).

Оборудование: тестер для определения сыпучести Erweka GTL (Erweka GmbH, Германия), тестер определения насыпной плотности Erweka SVM 223 (Erweka GmbH, Германия), тестер определения истинности Erweka GTA 120 (Erweka GmbH, Германия), электронный анализатор влажности МА-30 (Россия), микроскоп медицинский Микмед-6 (Россия).

Для анализа полученных гранул использовали методики, приведенные в ГФ XIII: ОФС.1.2.1.0009.15 Оптическая микроскопия, ОФС.1.1.0015.15 Ситовой анализ, ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков, ОФС.1.4.2.0009.15 Однородность массы дозированных лекарственных форм, ОФС.1.4.2.0004.15 Истираемость таблеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка состава и технологии гранул омепразола

Для получения гранул омепразола в качестве приоритетной технологии была выбрана влажная грануляция, обеспечивающая однородность дозирования небольшой дозировки разрабатываемого препарата (20 мг).

На основе субстанции омепразола методом влажной грануляции в аппарате ПОС «Midi-Glatt» (фирмы Glatt, Германия) были изготовлены грануляты. Субстанцию омепразола увлажняли различными растворами: 10% раствором повидона К-30, 5% раствором гипромеллозы Е 6, 5% раствором гипролозы ЕF. При выборе увлажнителя оценивали внешний вид и основные технологические характеристики получаемых гранулятов, такие как сыпучесть и насыпную плотность, а также однородность распределения частиц по размерам.

Наиболее равномерного распределения частиц по размеру удалось добиться в случае использования в качестве увлажнителя 10 % водного раствора повидона К-30.

Покрывание гранул кишечнорастворимым полимером

Далее осуществляли подбор кишечнорастворимого полимера для гранул на основе повидона К-30. В аппарате ПОС «Midi – Glatt» проводили процесс нанесения различных кишечнорастворимых полимеров на ранее полученные гранулы омепразола с повидоном К-30.

Результаты анализа технологических характеристик гранулятов, покрытых различными кишечнорастворимыми полимерами, представлены в таблице 1.

Было установлено, что наиболее подходящим полимером для дальнейшего исследования является Kollicoat MAE 100 P. Так как данные гранулы обладали наиболее гладкой поверхностью, хорошей сыпучестью и высокой насыпной плотностью. Однако для дальнейшего таблетирования полученных кишечнорастворимых гранул необходимо было добиться лучшего качества гранул, а именно их сферообразной формы с минимальной шероховатостью и улучшенной сыпучестью.

В связи с этим проводили усовершенствование процесса нанесения данного полимера в аппарате ПОС. Был выполнен ряд экспериментов, в каждом из которых менялась одна из величин процесса нанесе-

ния кишечнорастворимого полимера на гранулы в аппарате ПОС «Midi – Glatt» при неизменных остальных величинах. Были выбраны следующие контролируемые параметры: температура входящего воздуха в аппарате, давление воздуха на форсунку в аппарате, давление воздуха на газораспределительную решетку аппарата, скорость подаваемого полимера.

1. Исследование влияния температуры входящего воздуха на процесс нанесения кишечнорастворимого полимера на гранулы омепразола.

Выбор температуры входящего воздуха вели в пределах $(50-65) \pm 1$ °С. Температура ниже 50 °С оказалась неприемлемой для проведения процессов грануляции или покрытия продуктов на основе субстанций ИПП, из-за их взаимодействия с влагой.

При более высокой температуре входящего воздуха $(63-65) \pm 1$ °С наблюдался неравномерный фракционный состав гранулята (встречались конгломераты), покрытые гранулы имели шероховатую поверхность, что приводило к снижению их насыпной плотности $(0,4 \pm 0,05$ г/мл), и, как следствие, сыпучести (рисунок 1).

Рисунок 1. Зависимость насыпной плотности гранулята от температуры входящего воздуха в аппарате псевдоожиженного слоя

Figure 1. The dependence of the bulk density of the granulate from the temperature of the incoming air in the fluid bed apparatus

Таблица 1. Основные технологические характеристики гранул омепразола, покрытых различными кишечнорастворимыми полимерами

Table 1. The main technological characteristics of omeprazole granules coated with various enteric polymers

Наименование полимера	Фракционный состав, (% $\pm\sigma$)				Степень сыпучести	Угол естественного откоса ($^\circ\pm\sigma$), n=5	Насыпная плотность (г/мл $\pm\sigma$), n=5	Внешний вид частиц гранулята
	2–1 мм	1–0,5 мм	0,5–0,25 мм	0,25–0,1мм				
Kollicoat MAE 30 DP	2 $\pm$ 1	49 $\pm$ 1	35 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	удовлетворительная	41 $\pm$ 1	0,46 $\pm$ 0,10	Шарообразные, неправильной формы с шероховатой поверхностью
Eudragit L 100-55	32 $\pm$ 1	43 $\pm$ 1	20 $\pm$ 1	5 $\pm$ 1	хорошая	35 $\pm$ 1	0,61 $\pm$ 0,10	Шарообразные, неправильной формы с выпуклостями
Acryl-EZE II	18 $\pm$ 1	62 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1	хорошая	34 $\pm$ 1	0,63 $\pm$ 0,10	Шарообразные с воронками, шероховатые
Kollicoat MAE 100 P	5 $\pm$ 1	85 $\pm$ 1	8 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	хорошая	34 $\pm$ 1	0,66 $\pm$ 0,10	Шарообразные, слегка шероховатые

Установлено, что оптимальной температурой входящего воздуха являлось значение 60 ± 1 °С. Гранулы, полученные при данной температуре, отличались высокой насыпной плотностью ($(0,6-0,7) \pm 0,05$ г/мл), относительно гладкой поверхностью и хорошей сыпучестью ($6,6 \pm 0,5$ г/с).

2. Влияние давления входящего воздуха на решетку на процесс нанесения кишечнорастворимого полимера на гранулы омепразола.

Давление входящего воздуха на газораспределительную решетку аппарата ПОС непосредственно влияло на качество получаемого продукта. В связи с тем, что теплоноситель (входящий воздух) и раствор полимера из форсунки были направлены навстречу друг другу так, что происходило соударение струй, и в зоне орошения шел активный теплообмен, а обрабатываемый гранулят при этом непрерывно находился в движении, то объем проходящего воздуха значительно менял длительность процесса. С целью сокращения длительности этапа нанесения кишечнорастворимого полимера регулировали давление подаваемого горячего воздуха.

Было установлено, что расход воздуха менее $0,07 \pm 0,01$ бар не позволял слою частиц подниматься и кипеть, а при слишком сильной подаче воздуха (выше $0,16 \pm 0,01$ бар) происходил унос мелкой фракции еще непокрытого гранулята и повреждение гранул, покрытых полимером. Оптимальные значения давления подаваемого воздуха составили $(0,10-0,14) \pm 0,01$ бар (рисунок 2). Поддержание параметра «давление воздуха» в указанных пределах позволило сократить длительность процесса нанесения полимера с 60 до 45 мин.

Рисунок 2. Зависимость насыпной плотности гранулята от давления воздуха на газораспределительную решетку в аппарате псевдоожиженного слоя

Figure 2. The dependence of the bulk density of the granulate from the pressure air on gas distribution grid in the fluid bed apparatus

3. Влияние скорости подачи полимера на процесс нанесения кишечнорастворимого полимера на гранулы омепразола.

Для равномерного нанесения полимера на гранулы необходимо было достичь гидродинамическо-

го равновесия процесса. Для этой цели регулировали скорость подачи полимера. При скорости подачи менее $1,5 \pm 0,1$ мл/мин наблюдали медленный прирост массы гранул, их поверхность пересыхала, становилась шероховатой, покрывалась неравномерно. При скорости более $2,4 \pm 0,1$ мл/мин гранулы налипали на стенки и решетку аппарата ПОС, частицы переувлажнялись и слипались.

Лучшая сыпучесть и правильная форма гранул и их оптимальный фракционный состав, а также высокая насыпная плотность ($(0,5-0,7) \pm 0,01$ г/мл) была у гранул, покрытых при скорости $(1,8-2,1) \pm 0,1$ мл/мин (рисунок 3).

Рисунок 3. Зависимость насыпной плотности гранулята от скорости подачи кишечнорастворимого полимера в аппарате псевдоожиженного слоя

Figure 3. The dependence of the bulk density of the granulate from feed rate enteric polymer in the fluid bed apparatus

4. Влияние давления подаваемого воздуха на форсунку на процесс нанесения кишечнорастворимого полимера на гранулы омепразола.

Было установлено, что равномерность нанесения и толщина слоя нанесенного полимера на гранулы зависели не только от скорости подачи полимера, но и от размера капель подаваемого раствора. Величину капель меняли путем регулирования давления воздуха, подаваемого на форсунку.

При значениях давления сжатого воздуха на форсунку менее $0,7 \pm 0,01$ бар получали крупные капли, гранулы переувлажнялись, имели неоднородный фракционный состав. Увеличение давления в интервале $(0,9-1,0) \pm 0,01$ бар приводило к улучшению технологических характеристик гранулята (сыпучесть и насыпную массу). При высоких значениях давления воздуха на форсунку (более $1,2 \pm 0,01$ бара) размер капли был слишком мелким, наблюдалось пересушивание гранулята. Не было необходимого прироста массы, так как капли высыхали, не достигнув поверхности гранул, и уносились из камеры аппарата ПОС. Установлено, что оптимальное значения давления сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, должно находиться в интервале $(1,0-1,2) \pm 0,01$ бар (рисунок 4).

Рисунок 4. Зависимость насыпной плотности гранулята от давления сжатого воздуха, подаваемого на форсунку в аппарате псевдооживленного слоя

Figure 4. The dependence of the bulk density of the granulate from pressure of compressed air supplied to the nozzle in the fluid bed apparatus

5. Влияние дополнительных параметров на процесс нанесения кишечнорастворимого полимера на гранулы омепразола.

Установлено, что кроме указанных выше технологических параметров работы аппарата ПОС, на качество получаемых гранул влияли следующие факторы:

- масса загрузки гранул для покрытия в аппарат ПОС. При загрузке в рабочее пространство камеры аппарата массы гранул менее 100 г процесс проходил неэффективно: 10–15% полимера попадало на стенки камеры аппарата, гранулы покрывались неравномерно или не покрывались вообще. Наблюдался неоднородный фракционный состав, много пылевидной фракции. При загрузке массы гранул более 300 г качество покрытия гранул также было неудовлетворительным. Гранулы перемешивались большими порциями, часть переувлажнялась, в то время как другая была пересушена. Таким образом, рациональный объем загрузки в аппарате ПОС «Midi-Glatt» для процесса нанесения полимера на гранулы омепразола составил $(150–250) \pm 2$ г;
- температура воздуха слоя гранул. Экспериментально было установлено, что регулирование температуры слоя гранул наряду с контролем температуры входящего воздуха, позволило получить продукт хорошего качества. Оптимальные значения температуры слоя гранул составили $(32–38) \pm 0,5$ °C;
- длительность сушки гранул по окончании процесса нанесения кишечнорастворимого полимера. Сушка гранул, покрытых полимером, проводилась при температуре входящего воздуха 55 °C. Длительность сушки контролировали путем измерения остаточной влаги в гранулах после проведения процесса нанесения полимера на влагомере при температуре 65 °C. Оптимальное значение остаточной влаги в гранулах составило 1,5–2,0%. При меньших значе-

ниях гранулы становились хрупкими и разрушались, при больших – имели склонность к залипанию при таблетировании. Для получения гранул с заданным количеством остаточной влаги было установлено время сушки 5–7 мин.

Таким образом, экспериментальным путем были получены оптимальные параметры процесса нанесения кишечнорастворимого полимера Kollicoat MA 100 P на гранулы на основе субстанции омепразола (таблица 2).

Таблица 2. Оптимальные параметры стадии нанесения кишечнорастворимого полимера Kollicoat MAE 100 P на гранулы на основе омепразола

Table 2. Optimal parameters of the stage of application of the enteric polymer Kollicoat MAE 100 P to omeprazole granules

Наименование параметра, единицы измерения	Значение параметра
Температура входящего воздуха, °C	58–63
Температура слоя гранул, °C	32–38
Давление входящего воздуха на решетку, бар	0,10–0,14
Давление воздуха на форсунку, бар	1,0–1,2
Скорость подачи полимера, мл/мин	1,8–2,1
Время сушки, мин	5–7
Потеря в массе при высушивании, %	1,5–2,0
Масса загрузки, г	150–250

Показатели качества гранул омепразола, полученных при разработанном режиме нанесения полимера, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные технологические характеристики гранул омепразола, покрытых кишечнорастворимым полимером Kollicoat MAE 100 P при оптимальных условиях работы в аппарате псевдооживленного слоя

Table 3. The main technological characteristics of omeprazole granules coated enteric polymer Kollicoat MAE 100 P under optimal working conditions in the fluid bed apparatus

Показатели качества гранулята		Результаты анализа
Фракционный состав, (%±σ)	1,0–2,0 мм	7±1
	0,5–1,0 мм	89±1
	0,25–0,5 мм	4±1
	0,1–0,25 мм	–
Средняя масса гранулы и отклонение от средней массы, (мг±σ), n=10		16,20±0,03
Истираемость (прочность на истирание) (%±σ), n=5		1,87±0,03
Угол естественного откоса (°±σ), n=5		31±1
Степень сыпучести		Хорошая
Сыпучесть, (г/с±σ), n=5		6,9±0,1
Насыпная плотность (г/мл±σ), n=5		0,78±0,02
Внешний вид частиц гранулята		Шарообразные с почти гладкой поверхностью

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволили получить кишечнорастворимые микрогранулы омепразола с использованием двух различных полимеров: водорастворимого повидона К-30 в составе гранул и кишечнорастворимого сополимера метакриловой кислоты Kollicoat MAE 100 P в составе покрытия полученных гранул. Были установлены оптимальные параметры работы лабораторной установки псевдооживленного слоя для проведения процесса нанесения кишечнорастворимого полимера на гранулы омепразола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Щекина М. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. *Лечащий Врач*. 2004; 4: 10–14.
2. Warrington S., Baisley K., Dunn K., Boyce M., Morocutti A. Effects of single doses of rabeprazole 20 mg and esomeprazole 40 mg on 24-h intragastric pH in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 62: 685–691. DOI: 10.1007/s00228-006-0148-5.
3. Платошкин Э. Н. Ингибиторы протонной помпы – эталон лечения кислотозависимых заболеваний. *Медицинские новости*. 2007; 10: 25–30.
4. Dean L. Comparing Proton Pump Inhibitors. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 19(6): 417.
5. Могилук В. В. Пероральные кишечнорастворимые лекарственные формы. *Провизор*. 2009; 6: 45–51.
6. Могилук В. В. Мультипартикулярные таблетки. *Фармацевтическая отрасль*. 2014; 2 (43): 36–39.
7. Леонова М. В. Белоусов Ю. Б. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки. М.: *Литтера*. 2011; 656.
8. Padhee K., Chowdhary K. A., Pattnaik S. N., Sahoo S. K., Pathak N. Design and development of Multiple-Unit, Extended release drug delivery system of Verapamil HCL by Pelletization Technique. *Int. J. Drug Dev. & Res*. 2011; 3(3): 118–125.

REFERENCE

1. Maev I. V., Vuchnova E. S., Scekina M. I. Gastroesophageal reflux disease is a disease of the XXI century. *LechashchiyVrach – Attending doctor*. 2004; 4: 10–14 (in Russ.).
2. Warrington S., Baisley K., Dunn K., Boyce M., Morocutti A. Effects of single doses of rabeprazole 20 mg and esomeprazole 40 mg on 24-h intragastric pH in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 62: 685–691. DOI: 10.1007/s00228-006-0148-5.
3. Platoshkin E. N. Inhibitors of a proton pump – standard of treatment of acid-related diseases. *Medicinskienovosti – Medical news*. 2007; 10: 25–30 (in Russ.).
4. Dean L. Comparing Proton Pump Inhibitors. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 19(6): 417.
5. Mogiluk V. V. Oral enteric dosage forms. *Provisor – Pharmacist*. 2009; 6: 45–51 (in Russ.).
6. Mogiluk V. V. Multiparticle tablets. *Farmaceuticheskaia Otrasil – Pharmaceutical industry*. 2014; 2 (43): 36–39 (in Russ.).
7. Leonova M. V., Belousov U. B. Modified Release Dosage Forms and Delivery System. Moscow: *Littera*. 2011: 656 (in Russ.).
8. Padhee K., Chowdhary K. A., Pattnaik S. N., Sahoo S. K., Pathak N. Design and development of Multiple-Unit, Extended release drug delivery system of Verapamil HCL by Pelletization Technique. *Int. J. Drug Dev. & Res*. 2011; 3(3): 118–125.