

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87>
УДК 615.453.6 + 615.014.21



Оригинальная статья/Research article

Разработка и биофармацевтическая оценка таблеток на основе труднорастворимой субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил

Д. В. Демченко^{1*}, Е. А. Джайн (Корсакова)², В. Ю. Балабаньян², М. Н. Макарова¹, В. Г. Макаров¹

1 – ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г. п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, корп. 245
2 – Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1

*Контактное лицо: Демченко Дмитрий Валентинович. E-mail: demchenko.dv@doclinika.ru

ORCID: Д. В. Демченко – <https://orcid.org/0000-0003-3856-3936>; Е. А. Джайн (Корсакова) – <https://orcid.org/0000-0003-0283-8598>;
В. Ю. Балабаньян – <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>; М. Н. Макарова – <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>; В. Г. Макаров – <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Статья поступила: 09.09.2020. Статья принята в печать: 12.11.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Резюме

Введение. 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил, как вещество предназначенное для лечения ВИЧ-1 инфекции, представляет научный интерес, но его низкая биодоступность при пероральном способе введения приводит к ограничению использования. Поэтому была поставлена задача увеличения его растворимости путем получения твердой дисперсии и впоследствии создание твердой лекарственной формы на ее основе.

Цель. Разработка состава и технологии таблеток на основе 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила с необходимыми технологическими свойствами, обеспечивающих максимально полное высвобождение действующего вещества *in vitro*.

Материалы и методы. Фармацевтическая субстанция 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила представляет собой кристаллический порошок. Относится к ФС с низкой растворимостью. В качестве матрицы для создания твердой дисперсии использовали лактозу, Kollidon® 17 PF, Kollidon® 30, Kollidon® VA64, Kollidon® 90F и ПЭГ-6000. Твердые дисперсии получали двумя методами – совместного плавления и испарения растворителя. Технологические свойства субстанции, таблетмасс и показатели качества таблеток определяли по методикам, описанным в ГФ XIV.

Результаты и обсуждение. В статье приведены результаты разработки состава и технологии лекарственного препарата в форме таблеток на основе субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил. Для улучшения биофармацевтических свойств 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила применен технологический прием создания твердой дисперсии.

Заключение. Изучение профилей высвобождения показало, что создание твердой дисперсии с повидоном Kollidon 17PF позволило улучшить полноту и интенсивность высвобождения субстанции из таблеток в среду растворения.

Ключевые слова: 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил, терапия ВИЧ-инфекции, твердые дисперсии, фармацевтическая разработка, таблетки, растворение.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторы Д. В. Демченко и Е. А. Джайн (Корсакова) планировали и осуществляли проведение экспериментальных исследований, статистическую обработку и анализ полученных результатов, написание текста статьи. В. Ю. Балабаньян и М. Н. Макарова проводили интерпретацию результатов и доработку текста. В. Г. Макаров осуществлял критический пересмотр текста публикации. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (ГК №14.N08.11.0154 от 02 июня 2017 г., Уникальный идентификатор контракта RF----N0817X0148).

Для цитирования: Демченко Д. В., Джайн (Корсакова) Е. А., Балабаньян В. Ю., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Разработка и биофармацевтическая оценка таблеток на основе труднорастворимой субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(4):15–20. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87>

Development and Biopharmaceutical Evaluation of Tablets Based on the Poorly Water-soluble Substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil

Dmitry V. Demchenko^{1*}, Ekaterina A. Jain (Korsakova)², Vadim Yu. Balabanyan², Marina N. Makarova¹, Valerij G. Makarov¹

1 – Saint-Petersburg Institute of Pharmacy, 3/245, Zavodskaya str., Kuzmolovsky, Vsevolzhsk district, Leningrad region, 188663, Russia
2 – M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine, 27/1, Lomonosovsky Avenue, Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Dmitry V. Demchenko. E-mail: demchenko.dv@doclinika.ru

ORCID: Dmitry V. Demchenko – <https://orcid.org/0000-0003-3856-3936>; Ekaterina A. Jain (Korsakova) – <https://orcid.org/0000-0003-0283-8598>;
Vadim Yu. Balabanyan – <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>; Marina N. Makarova – <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>;
Valerij G. Makarov – <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Received: 09.09.2020. Revised: 12.11.2020. Published: 24.11.2020

Abstract

Introduction. 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil is a substance of scientific interest intended for the treatment of HIV-infection. However, its low bioavailability is a major limitation in successful drug delivery by oral route. Therefore, the objective of the present work was to enhance its solubility by using solid dispersion technique followed by the development of a solid dosage form.

© Демченко Д. В., Джайн (Корсакова) Е. А., Балабаньян В. Ю., Макарова М. Н., Макаров В. Г., 2020

© Demchenko D. V., Jain (Korsakova) E. A., Balabanyan V. Yu., Makarova M. N., Makarov V. G., 2020

Aim. Development of the composition and technology of tablets based on 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil with the appropriate technological properties providing the most complete release of the active pharmaceutical ingredient (API) *in vitro*.

Materials and methods. The pharmaceutical substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil is a crystalline powder with poor solubility. Solid dispersions were prepared using Lactose, Kollidon® 17PF, Kollidon® 30, Kollidon® VA64, Kollidon 90F, and PEG-6000 as a carrier mostly in 1:4 ratio by two methods – co-melting and solvent evaporation. The technological properties of substance, tablet masses and tablet quality were determined according to the methods described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (14th edition).

Results and discussion. Article shows the results of development of a medicine in the form of tablets based on the substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil. Solid dispersion technique was used to improve the biopharmaceutical properties of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil.

Conclusion. *In vitro* dissolution studies showed enhanced dissolution rate of the drug-loaded solid dispersion with Kollidon 17PF as a carrier as compared to pure drug.

Keywords: 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil, HIV therapy, solid dispersions, pharmaceutical development, tablets, dissolution.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Authors Dmitry V. Demchenko and Ekaterina A. Jain (Korsakova) planned and carried out experimental studies, statistical processing and analysis of the results, writing the text of the article. Vadim Yu. Balabanyan and Marina N. Makarova results interpretation, text finishing. Valerij G. Makarov carried out a critical revision of publication text. All authors participated in the discussion of the results.

Acknowledgment. The work was carried out with financial support from the state represented by the Ministry of Education and Science of Russia (Civil Code No. 14.N08.11.0154 dated June 02, 2017, Unique contract identifier RF ---- N0817X0148).

For citation: Demchenko D. V., Jain (Korsakova) E. A., Balabanyan V. Yu., Makarova M. N., Makarov V. G. Development and biopharmaceutical evaluation of tablets based on the poorly water-soluble substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия ВИЧ-инфекции является самой актуальной и до сих пор не решенной проблемой мирового здравоохранения. По данным федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, по состоянию на июнь 2020 года в Российской Федерации было зарегистрировано более 1,4 миллиона ВИЧ-1 инфицированных. Всего за время наблюдения в России от СПИД и оппортунистических инфекций погибло более 370 тысяч человек [1]. Несмотря на то, что, по данным Роспотребнадзора, достигнут ряд позитивных изменений в эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, и удалось снизить темпы прироста новых случаев ВИЧ-инфекции, тем не менее количество новых случаев выявления остается достаточно большим [2, 3].

Применяемые в настоящее время лекарственные препараты (ЛП) направлены на подавление одной из ключевых стадий развития инфекции – первичного контакта вируса с клеткой, проникновения, синтеза ДНК-провируса, его переноса в ядро и интеграцию в геном клетки-хозяина, синтеза и созревания новых вирионов. Высокая изменчивость ВИЧ-1 приводит к образованию множества мутантных форм вируса, часть из которых лекарственно-устойчивые. В связи с этим поиск средств, эффективно подавляющих мутантные формы ВИЧ-1, остается актуальным [4].

В настоящее время в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и вызываемого ею СПИДа широко применяются нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): невирапин, эфавиренз, этравирин, рилпивирин, доравирин. Несмотря на высокую активность и селективность действия указанных средств, основным их недостатком является быстрое

возникновение резистентных штаммов ВИЧ-1, что снижает эффективность дальнейшего лечения этими ЛП [5].

В результате многолетних исследований, проведенных на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России под руководством профессора А. А. Озерова в сотрудничестве с учеными ИМБ РАН, вирусологами США и Западной Европы был открыт новый класс высокоактивных нуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции [6, 7].

Соединение 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил (рисунок 1) показало высокую способность подавлять репродукцию ВИЧ-1 *in vitro*. Соединение также подавляло репродукцию мутантных штаммов ВИЧ-1 и имело профиль резистентности, близкий к таковому эфавиренза [6, 8].

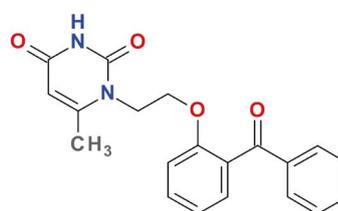


Рисунок 1. Структурная формула 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила

Figure 1. Structure of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil

Более 60 % новых фармацевтических субстанций (ФС), в настоящее время находящихся в процессе разработки, считаются малорастворимыми и

практически нерастворимыми в воде и органических растворителях [9]. Субстанция 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил относится к практически нерастворимым ФС. Таким образом, выбор ингредиентов для рецептуры, которые повысили бы степень растворения ФС для достижения лечебного эффекта, является важной задачей.

При разработке ЛП особое внимание уделяется исследованиям ключевых биофармацевтических свойств, влияющих на абсорбцию твердых лекарственных форм, таким как высвобождение ФС из лекарственной формы в раствор (растворимость и кинетика растворения), а также проницаемость. Именно они легли в основу биофармацевтической квалификационной системы (БКС), предложенной профессором Amidon с соавт. в 1995 г. и принятой FDA в 2001 г. в качестве рекомендаций по разработке теста «Растворение» [10].

Для повышения биодоступности ФС применяются различные технологические приемы повышения как растворимости, так и скорости растворения: измельчение или микронизация, полиморфизм и сольватация, получение твердых дисперсий (ТД), солюбилизация и т. д. [10, 11].

Получение ТД рассматривается как один из наиболее эффективных способов уменьшения размера частиц ФС до коллоидного и молекулярного уровня. Под воздействием среды растворимый матрикс полимера растворяется, и коллоидные частицы или молекулы ФС сразу же высвобождаются в среду растворения, вызывая быструю солюбилизацию ФС [12].

ТД получают с использованием кристаллических вспомогательных веществ (ВВ) (например, лактозы), полимеров [поливинилпирролидонов (ПВП), полиэтиленгликолей (ПЭГ), полиметакрилатов] либо поверхностно-активных носителей [12, 13].

Для приготовления ТД разработаны такие методы, как метод совместного измельчения, метод плавления, метод испарения растворителя (метод растворения) и метод совместного осаждения, однако чаще всего используются – метод плавления и метод растворения [14, 15].

В качестве носителей для создания ТД методом плавления используются: ПЭГ, полаксомеры и др. В качестве ВВ для создания ТД методом испарения растворителя в основном используют сахара и ПВП [16]. Одним из крупнейших производителей ПВП является немецкая фирма BASF, выпускающая различные марки ПВП (Kollidon®). Структура Kollidon® способствует образованию комплексных соединений с целым рядом ФС, что позволяет ПВП быть эффективным инструментом улучшения биодоступности [15, 17].

Целью настоящей работы стала разработка состава и технологии таблеток на основе 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила с необходимыми технологическими свойствами, обеспечивающих максимально полное высвобождение действующего вещества *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали:

- ФС – 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил, синтезированную в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, серия 001, дата изготовления: 05.07.2017, срок годности 3 года.
- вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (Comprecel, тип M102D+, Mintai Chemical Co Ltd., Тайвань); лактоза (Tabletose 100, Meggle, Германия); кросповидон (Kollidon CL, BASF, Германия); натрия крахмал гликолят (Primojel, DFE Pharma, Германия); кроскармеллоза натрия (Crest Cellulose, Индия); стеарат магния (NutriMag ST-v, Galmags, Германия); аэросил (aerosil 200 pharma, Evonik, Германия); повидоны (Kollidon 17 PF, Kollidon 30, Kollidon 90F, BASF, Германия); коповидон (Kollidon VA64, BASF, Германия); ПЭГ-6000 (Clariant, Германия).

Выбранные марки повидонов и коповидон имеют различные молекулярные массы и широко применяются в технологии готовых лекарственных форм (ГЛФ) для улучшения растворимости малорастворимых ФС [18, 19].

На момент проведения исследований ФС и вспомогательные вещества имели не истекшие сроки годности.

- оборудование для получения лекарственной формы:
 - лабораторные аналитические весы AUW-220D (Shimadzu, Япония);
 - ручной гидравлический пресс ПГПр (Россия);
 - настольный лабораторный пресс Korsch тип ЕКО (ERWEKA GmbH, Германия);
 - роторный испаритель IKA® RV 10 basic (IKA, Германия);
 - лиофильная сушилка ЛС-1000 (ООО «Проинтех», Россия).

Тест «Растворение» проводили на аппарате ERWEKA DT 600 (ERWEKA GmbH, Германия), тип аппарата II, при 50 оборотах в минуту. Объем среды растворения 500 мл. Отбор проб проводили через 5, 15, 30, 45, 60 минут, отбирали пробы по 3 мл. Пробу фильтровали через фильтр-насадки с диаметром пор 0,45 мкм и анализировали методом ВЭЖХ на хроматографе высокого давления LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором и колонкой Luna C18(2) 4,6x150 мм (Phenomenex, США).

В работе использовали реактивы квалификации «ч.д.а.» и «для ВЭЖХ».

Растворимость ФС определяли по методике, описанной в ГФ XIV (ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость»).

Форму и размер частиц определяли по методике, описанной в ГФ XIV (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»).

Для определения технологических характеристик полученных масс для таблетирования и ГЛФ использовали следующие методики:

- ✓ Внешний вид таблеток определяли визуально.

- ✓ Степень сыпучести, угол естественного откоса и насыпную плотность порошков оценивали по методике, описанной в ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков»). Результаты представлены в таблицах 1, 5.
- ✓ Прочность на истирание таблеток определялась при помощи тестера истираемости, PTF 20E (PHARMA TEST, Германия), прибор 1, по методике, описанной в ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток»). Результаты представлены в таблице 4.
- ✓ Распадаемость таблеток определяли при помощи тестера распадаемости твердых дозированных форм по методике, описанной в ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул»). Результаты представлены в таблицах 2, 4.
- ✓ Прочность таблеток определяли с помощью тестера твердости таблеток TH-1 (Hsiang Tai Machinery Industry Co., Тайвань), по методике, описанной в ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание»). Результаты представлены в таблицах 2, 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физико-химические и технологические свойства

1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил представляет собой кристаллический порошок светло-коричневого цвета ФС практически нерастворима в воде, 0,1 М соляной кислоте, фосфатном буферном растворе с рН 6,8, гексане, ацетоне, ацетонитриле; очень мало растворима в метаноле; мало растворима в хлороформе; умеренно растворима в ДМСО. Имеет однородный фракционный состав, частицы очень мелкие, форма частиц палочки, размеры частиц от 1 до 10 мкм.

Для порошков в виде палочек характерна высокая прессуемость, что объясняется наличием множества контактов между частицами, сложностью их внешней поверхности и легкостью взаимодействия при прессовании. Такие ФС, как правило, трудно поддаются переработке, трудно смешиваются с другими ВВ. Для субстанций, содержащих большое количество мелких фракций, характерно отсутствие сыпучести, что связано с резким увеличением сил внутреннего трения [20]. Однако у частиц 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила наблюдается гладкая поверхность кристаллов. Из литературы известно, что порошки, имеющие гладкую поверхность кристаллов, не обладают прессуемостью, поскольку частицы при прессовании легко скользят относительно друг друга, не образуя прочных прессовок. Кроме того, этим субстанциям присуща сыпучесть [20].

Для исследуемой ФС были изучены основные технологические свойства (таблица 1), такие как сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, прессуемость, а также рассчитаны индексы Хауснера и Кара.

Таблица 1. Основные технологические характеристики ФС

Table 1. The main technological characteristics of pharmaceutical substance

Показатель Parameters	Результаты Results
Сыпучесть, г/с; диаметр отверстия воронки 10 мм ($M \pm \sigma$), $n = 5$ Flowability, g/s; funnel hole diameter 10 mm ($M \pm \sigma$), $n = 5$	14,0 ± 0,5
Угол естественного откоса, ° ($M \pm \sigma$), $n = 5$ Angle of repose, ° ($M \pm \sigma$), $n = 5$	30,0 ± 1,0
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл ($M \pm \sigma$), $n = 5$ Bulk density before sealing, g/ml ($M \pm \sigma$), $n = 5$	0,67 ± 0,05
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл ($M \pm \sigma$), $n = 5$ Bulk density after sealing, g/ml ($M \pm \sigma$), $n = 5$	0,74 ± 0,05
Значение индекса Хауснера (H) Hausner index (H)	1,10
Значение индекса Кара (J), % Carr index (J), %	9,46

Установили, что ФС обладает очень плохой сжимаемостью (значения индекса Кара лежат в интервале до 10) и очень хорошей сыпучестью (значения индекса Хауснера – в интервале 1,00–1,11, а угол естественного откоса составляет 30°) [21]. Отсутствие прессуемости субстанции было подтверждено при получении модельных таблеток на ручном гидравлическом прессе ПГПр.

Оценка субстанции в тесте «Растворение»

В связи с низкой растворимостью ФС в воде и водных растворах проводили исследования в разных средах растворения с добавлением веществ, способствующих растворению субстанции. Для ФС, которым присуща низкая растворимость, возможно использование сред с ПАВ. Недопустимо использовать среды с концентрацией ПАВ более 2–3 % [22].

Для оценки субстанции в тесте «Растворение» выбрали среды растворения с достаточно большой концентрацией ПАВ, но не превышающей максимальной допустимое нормирование: вода дистиллированная с добавлением 2 % твин-20; вода дистиллированная с добавлением 2 % твин-80; вода дистиллированная с добавлением 1 % додецилсульфат натрия (рисунок 2).

Внесение в среду ПАВ улучшило переход 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила в среду растворения. Использование в качестве среды растворения воды дистиллированной с добавлением с 2 % твина-20 позволяло к 45 минутам эксперимента достичь наибольшего (порядка 20 %) растворения субстанции, вследствие чего данная среда растворения была использована в последующих экспериментах.

Технология получения ТД

Учитывая, что ФС практически нерастворима в воде и органических растворителях, повышение ее растворимости является важным вопросом, поскольку

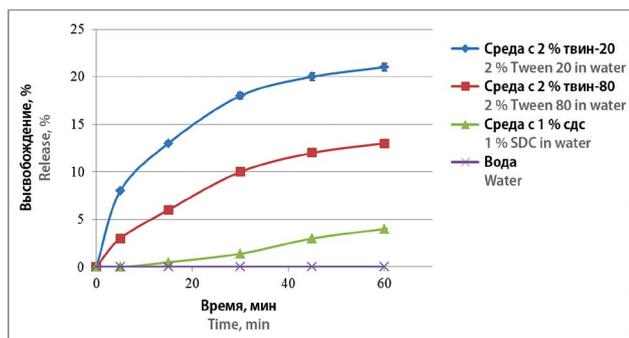


Рисунок 2. Профили высвобождения 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила в различные среды растворения

Figure 2. Dissolution profiles of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil in various dissolution media

ку биодоступность и эффективность в значительной степени зависит от этой характеристики. Для улучшения растворимости проводили процесс иммобилизации ФС во ВВ.

С целью создания ТД использовали следующие ВВ: лактоза, Kollidon® 17PF, Kollidon® 30, Kollidon® VA64, Kollidon® 90F, ПЭГ-6000. Структура и свойства выбранных ВВ обеспечивают образование комплексных соединений с целым рядом ФС, что позволяет оптимизировать их биофармацевтические свойства [12].

Технология получения ТД с ПЭГ-6000

Композиции с ПЭГ-6000 готовили в различных соотношениях ФС : полимер (от 1:1 до 1:20) с применением метода совместного плавления.

Технология получения ТД с ПВП

Композиции с ПВП различных марок готовили в соотношении ФС : полимер 1:4. Технология получения ТД заключалась в предварительном растворении ФС в органическом растворителе (95 % спирте этиловом) при нагревании и последующем его внесении в раствор ПВП в воде с последующим перемешиванием до получения прозрачного раствора. После этого органический растворитель отгоняли на роторно-пленочном испарителе (РПИ), а суспензию лиофильно высушивали.

Технология получения ТД с лактозой

Композицию с лактозой готовили в соотношении 1:4. Технология получения ТД заключалась в предварительном растворении ФС в органическом растворителе (95 % спирте этиловом) при нагревании, смешивании раствора с водой, отгоне части органического растворителя на РПИ. После этого добавляли раствор лактозы в воде и отгоняли оставшуюся часть органического растворителя, суспензию лиофильно высушивали. При использовании полимеров ПЭГ-6000,

Kollidon 30 и Kollidon 90F, создание ТД 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила в выбранных соотношениях оказалось невозможным. Совместное плавление 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила с ПЭГ-6000 не привело к положительным результатам: растворимость ФС оставалась прежней. Создание ТД на основе повидонов Kollidon 30 и Kollidon 90F позволило повысить растворимость ФС, но их дальнейшее использование не представлялось возможным в связи с невозможностью измельчения полученных продуктов. Таким образом, для проведения дальнейших исследований использовали Kollidon 17PF, Kollidon VA64 и лактозу.

Создание ТД с Kollidon 17PF, KollidonVA64 и лактозой позволило улучшить высвобождение ФС в среду растворения. Из указанных ТД к 45 минуте эксперимента растворялось порядка 85–95 % ФС (рисунок 3).

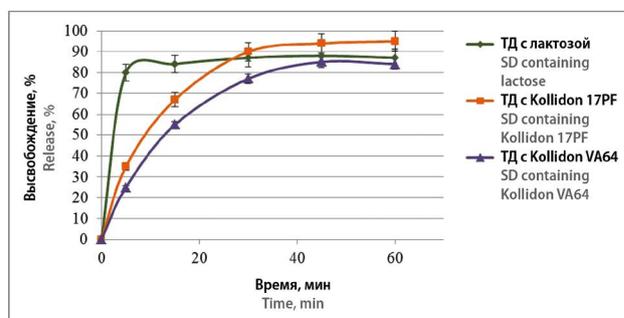


Рисунок 3. Профили высвобождения 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила из ТД с Kollidon 17PF (1:4), Kollidon VA64 (1:4) и лактозой (1:4)

Figure 3. Dissolution profiles of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil from solid dispersion with Kollidon 17PF (1:4), Kollidon VA64 (1:4) and lactose (1:4)

Технология получения таблеток

Для получения ядра таблетки нами был выбран метод прямого прессования. Прямое прессование является современной, экономичной достаточно гибкой технологией, которая совершенствуется в связи с ростом фармацевтического рынка ВВ и появлением нового современного оборудования.

На основе полученных ТД, без добавления других ВВ, были сделаны модельные таблетки. Для таблеток были изучены показатели качества: прочность на раздавливание и распадаемость (таблица 2).

Создание ТД на основе 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила также не привело к улучшению прессуемости массы, полученные таблетки плохо выталкивались из матрицы и не соответствовали требованиям ГФ XIV по прочности.

Наилучшие результаты по распадаемости показали ТД с лактозой и Kollidon 17PF. Для создания на их основе таблеток с удовлетворительными технологи-

ческими свойствами требовалось внесение в состав таблетной массы других ВВ.

Учитывая, что создание ТД влечет за собой увеличение массы таблеток, а также с учетом содержания в таблетке ФС в количестве 50 мг, разрабатывали состав таблеток с минимально возможным содержанием ВВ.

Таблица 2. Основные показатели качества таблеток на основе ТД

Table 2. The main quality indicators of tablets based on solid dispersion

Состав ТД SD composition	Показатели Parameters	
	Прочность, Н ($M \pm \sigma$), $n = 10$ Crushing strength of tablets, N ($M \pm \sigma$), $n = 10$	Распадаемость, мин ($M \pm \sigma$), $n = 6$ Disintegration, min ($M \pm \sigma$), $n = 6$
	Норма (ГФ XIV) Quality standard (State pharmacopoeia of Russian Federation XIV edition)	
	Не менее 30 Н Not less than 30 N	Не более 15 мин No more than 15 min
ТД с Kollidon 17PF SD containing Kollidon 17PF	19 ± 1	9,2 ± 0,2
ТД с Kollidon VA64 SD containing Kollidon VA64	27 ± 1	17,5 ± 0,3
ТД с лактозой SD containing lactose	12 ± 1	4,5 ± 0,2

Для создания таблеток большой массы наиболее предпочтительной формой является капсулообразная форма «облонги». Для их создания использовали пресс-инструменты для получения таблеток в виде облонгов 5 × 15 мм. Применение пресс-инструментов меньшего и большего размера либо не позволяло получить таблетки удовлетворительного качества, либо влекло за собой увеличение массы таблетки. В результате подбора наиболее подходящего пресс-инструмента также была выявлена оптимальная масса таблетки – 400 мг.

Разработанные составы представлены в таблице 3. В качестве разрыхлителей использовали: кросповидон, кроскармеллозу натрия, натрия крахмал гликолят в количестве, рекомендуемом производителем ВВ: до 10 % кросповидона, кроскармеллозы натрия от 4 до 7 %, натрия крахмал гликолята от 2 до 4 %.

Учитывая значительное влияние ФС на прессуемость, а также то, что таблетка на основе ТД плохо выталкивается из матрицы, в состав таблеток вносили наполнители и скользящие вещества. В качестве веществ, способствующих скольжению, использовали: магния стеарат в количестве 0,5 % и аэросил – 1 %. В качестве наполнителей использовали МКЦ, а также смесь МКЦ с лактозой в соотношении 1:2.

Для таблеток, получаемых методом прямого прессования, требуемые количества ингредиентов были взвешены и перемешаны до образования однородного порошка. Затем смеси были спрессованы с применением соответствующего оборудования – таблет-пресса Korsch (ERWEKA).

Таблица 3. Разработанные составы смесей для таблетирования

Table 3. The compositions of the mixtures for tableting

Номер состава Composition	Содержание веществ, мг Components, mg								
	ТД с лактозой SD containing lactose	ТД с Kollidon 17PF SD containing Kollidon 17PF	МКЦ MCC	Лактоза Lactose	Кросповидон Crospovidone	Кроскармеллоза натрия Croscarmellose sodium	Натрия крахмал гликолят Sodium starch glycolate	Аэросил Aerosil	Магния стеарат Magnesium stearate
1	250	–	144	–	–	–	–	4	2
2	250	–	124	–	20	–	–	4	2
3	250	–	104	–	40	–	–	4	2
4	250	–	128	–	–	16	–	4	2
5	250	–	116	–	–	28	–	4	2
6	250	–	136	–	–	–	8	4	2
7	250	–	128	–	–	–	16	4	2
8	–	250	144	–	–	–	–	4	2
9	–	250	124	–	20	–	–	4	2
10	–	250	104	–	40	–	–	4	2
11	–	250	128	–	–	16	–	4	2
12	–	250	116	–	–	28	–	4	2
13	–	250	136	–	–	–	8	4	2
14	–	250	128	–	–	–	16	4	2
15	–	250	48	96	–	–	–	4	2
16	–	250	41	83	20	–	–	4	2
17	–	250	34	70	40	–	–	4	2
18	–	250	43	85	–	16	–	4	2
19	–	250	38	78	–	28	–	4	2
20	–	250	45	91	–	–	8	4	2
21	–	250	43	85	–	–	16	4	2

Оценка таблеток

Оценку качества полученных таблеток проводили по следующим показателям: истираемость, распадаемость и прочность на раздавливание (таблица 4).

Из таблицы видно, что без внесения разрыхлителей время распадаемости превышало 15 минут, что не соответствует требованиям ГФ XIV (составы 1, 8, 15). Таблетки на основе ТД с лактозой (составы 1–7) лучше распадались по сравнению с таблетками на основе ТД

с повидоном. Таблетки на основе ТД с лактозой не соответствовали требованиям ГФ по прочности. Добавление смеси наполнителей в состав ТД с повидоном (составы 15–21) позволило улучшить технологические свойства таблеток.

Таблица 4. Основные показатели качества таблеток на основе 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила

Table 4. The main quality indicators of tablets based on 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil

Состав Composition	Показатели Parameters		
	Истираемость, % ($M \pm \sigma$), $n = 10$ Abrasion of tablets, % ($M \pm \sigma$), $n = 10$	Прочность на раздавливание, Н ($M \pm \sigma$), $n = 10$ Crushing strength of tablets, N ($M \pm \sigma$), $n = 10$	Распадаемость, мин ($M \pm \sigma$), $n = 6$ Disintegration, min ($M \pm \sigma$), $n = 6$
	Норма (ГФ XIV) Quality standard (State pharmacopoeia of Russian Federation XIV edition)		
	Не менее 97 % Not less than 97 %	Не менее 30 Н Not less than 30 N	Не более 15 мин No more than 15 min
1	98,4 ± 0,2	35 ± 1	16,1 ± 0,5
2	96,0 ± 0,5	25 ± 1	9,2 ± 0,5
3	97,5 ± 0,5	27 ± 1	2,0 ± 0,1
4	97,1 ± 0,3	28 ± 1	12,2 ± 0,5
5	96,4 ± 0,2	26 ± 1	5,5 ± 0,2
6	95,5 ± 0,2	22 ± 1	10,0 ± 0,5
7	96,1 ± 0,1	20 ± 1	3,1 ± 0,1
8	99,7 ± 0,2	90 ± 2	25,7 ± 0,5
9	99,8 ± 0,5	78 ± 2	17,3 ± 0,5
10	99,5 ± 0,4	59 ± 2	10,1 ± 0,5
11	99,7 ± 0,4	72 ± 3	19,0 ± 0,5
12	99,6 ± 0,2	55 ± 3	11,6 ± 0,4
13	99,5 ± 0,1	64 ± 3	18,5 ± 0,5
14	99,5 ± 0,4	51 ± 1	9,1 ± 0,3
15	99,8 ± 0,4	73 ± 3	22,0 ± 0,5
16	99,7 ± 0,3	65 ± 2	12,2 ± 0,5
17	99,7 ± 0,2	58 ± 2	6,2 ± 0,2
18	99,8 ± 0,2	71 ± 3	17,3 ± 0,5
19	99,6 ± 0,1	50 ± 2	10,2 ± 0,3
20	99,7 ± 0,4	60 ± 1	15,0 ± 0,5
21	99,6 ± 0,4	55 ± 1	8,3 ± 0,3

Наилучшие результаты показал состав с разрыхлителем кроspовидоном в количестве 10 % (состав 17). Были изучены основные технологические свойства таблетмассы наиболее оптимального состава 17 (таблица 5), такие как сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, прессуемость.

Полученные данные подтверждают правильность выбора оптимального состава: таблетмасса обладают средней сжимаемостью и хорошей сыпучестью.

Таблица 5. Основные технологические характеристики таблетмассы выбранного оптимального состава

Table 5. The main technological characteristics of tablet masses

Показатель Parameters	Результаты Results
Сыпучесть, г/с; диаметр отверстия воронки 10 мм ($M \pm \sigma$), $n = 5$ Flowability, g/s; funnel hole diameter 10 mm ($M \pm \sigma$), $n = 5$	9,1 ± 0,5
Угол естественного откоса, ° ($M \pm \sigma$), $n = 5$ Angle of repose, ° ($M \pm \sigma$), $n = 5$	33,0 ± 2,0
Значение индекса Хауснера (H) Hausner index (H)	1,21
Значение индекса Кара (J), % Carr index (J), %	18,1

Оценка таблеток в тесте «Растворение»

На рисунке 4 приведены результаты по изучению высвобождения 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила из таблеток, содержащих в составе ТД с повидоном. Кроме того, проверяли влияние повидона на улучшение растворимости ФС. Для этого готовили физическую смесь, содержащую ФС и ВВ, аналогично составу 17, и далее получали таблетки на таблетпрессе Korsch (ERWEKA GmbH, Германия).

Полученные в тесте «Растворение» результаты (рисунок 4) показали, что создание таблеток на основе физической смеси также, как и в случае ТД, приводит к улучшению растворимости 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила за счет добавления в рецептуру солюбилизатора ПВП. Однако применение в таблетмассе физической смеси позволило высвободить только 53 % ФС к 45 минуте. Вместе с тем создание ТД с повидоном (Kollidon 17PF) позволило в полной мере улучшить полноту и интенсивность высвобождения субстанции в среду растворения. Так, в сравнении с ФС, высвобождение ФС из таблеток с ТД увеличилось в 4,3 раза.

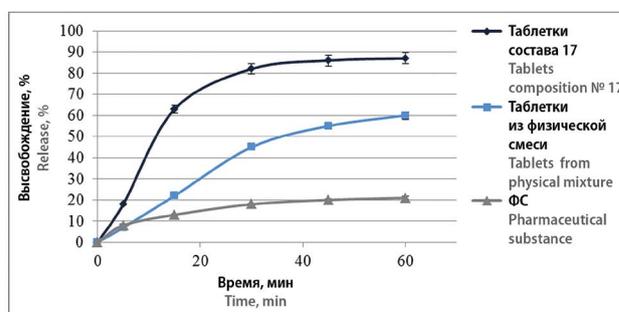


Рисунок 4. Профили высвобождения 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила из таблеток состава № 17, таблеток из физической смеси и ФС

Figure 4. Dissolution profiles of 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil from tablets composition № 17, tablets from physical mixture and pharmaceutical substance

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода твердых дисперсий позволило оптимизировать биофармацевтические свойства 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила путем повышения его растворимости, а также позволило разработать на его основе ЛФ.

Разработка и внедрение в медицинскую практику высокоэффективного и экономически рентабельного оригинального отечественного лекарственного препарата, содержащего нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил, является не только социально значимой, но и экономически целесообразной задачей национального масштаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2020 г. (подготовлена в Федеральном научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Доступно по: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/07/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2020.pdf>. Ссылка активна на 03.08.2020.
2. Противодействие ВИЧ и другим социально опасным заболеваниям: некоторые показатели за 6 лет. Правительство Российской Федерации от 11.04.2018. Доступно по: <http://government.ru/info/32200/> Ссылка активна на 03.08.2020.
3. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. (подготовлена в Федеральном научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Доступно по: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>. Ссылка активна на 03.08.2020.
4. Прокофьева М. М., Кочетков С. Н., Прасолов В. С. Терапия ВИЧ-инфекции: методы и перспективы. *Acta Naturae*. 2016;8(4):26–36. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-4-23-32.
5. Озеров А. А., Новиков М. С., Тимофеева Ю. А., Лобачев А. А., Луганченко А. И., Гейсман А. Н. Пиримидиновые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 – история разработки и перспективы. *Вестник ВолгГМУ*. 2012;3:10–17.
6. Петров В. И., Новиков М. С., Луганченко А. И., Озеров А. А., Рогова Н. В. Кластерный подход к созданию биотехнологических лекарственных средств. *Медицинская этика*. 2014;1:28–31.
7. Novikov M. S., Ivanova O. N., Ivanov A. V., Valuev-Elliston V. T., Temburnikar K., Ozerov A. A., Gurskaya G. V., Kochetkov S. N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K. L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2011;19:5794–5902. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.08.025.
8. Озеров А. А., Новиков М. С., Луганченко А. И., Хартман Т., Бухайт Р. У. Новые N-[2-(Бензоилфенокси)этил] производные нуклеиновых оснований – синтез и анти-ВИЧ-1 активность *in vitro*. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;4:15–18.
9. Баласубраманиам Д., Би Т. Влияние дезинтеграторов быстро действия на скорость растворения твердых лекарственных форм перорального применения. *Фармацевтическая отрасль*. 2010;4(21):92–99.
10. Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2:56–60.
11. Ганичева Л. М., Вдовина Г. П. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов. *Вестник ВолгГМУ*. 2012;3(43):3–9.
12. Краснюк (мл.) И. И., Овсянникова Л. В., Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Харитонов Ю. Я., Грих В. В., Кошелева Т. М.,

- Король Л. А. Применение твердых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;2:40–44.
13. Huang Y., Dai W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2014;4(1):18–25. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.11.001.
 14. Meng F., Gala U., Chauhan H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(9):1401–1415. DOI: 10.3109/03639045.2015.1018274.
 15. Гулякин И. Д., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Дмитриева М. В., Ланцова А. В., Санарова Е. В., Орлова О. Л., Полозкова А. П., Лаврухин Н. И., Бунятян Н. Д. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;2:52–59.
 16. Макаров В. Г., Макарова М. Н., Демченко Д. В. Способы повышения растворимости лекарственного средства на основе пиримидинового производного бензофенона. Патент РФ № 2729792. 12.08.2020.
 17. Жиякова Е. Т., Агарина А. В., Новикова М. Ю., Иванова Л. Л. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии. *Научный результат. Серия: Медицина и фармация*. 2016;2(4):95–100. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100.
 18. Reintjes T. Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers Solubilizer Compendium. *Lampertheim: BASF*, 2011. 128 p.
 19. Buhler V. Kollidon: Polyvinylpyrrolidone Excipients for the Pharmaceutical Industry. *Ludwigshafen: BASF*, 2008. 330 p.
 20. Емшанова С. В. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. *Химико-фармацевтический журнал*. 2007;41(1):41–49. DOI: 10.30906/0023-1134-2007-41-1-41-49.
 21. Быковский С. Н., Василенко И. А., Демина Н. Б., Шохин И. Е., Новожилов О. В., Мешковский А. П., Спицкий О. Р. Фармацевтическая разработка: концепция и практическиерекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: *Перо*, 2015. 472 с.
 22. Shohin I. E., Grebenkin D. Yu., Malashenko E. A., Stanishevskii Ya. M., Ramenskaya G. V. A brief review of the FDA dissolution methods database. *Dissolution technologies*. 2016;23(3):6–10. DOI: 10.14227/DT230316P6.

REFERENCES

1. Reference on HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2020 (prepared at the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS FBSI Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор). Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/07/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2020.pdf>. Accessed: 03.08.2020. (In Russ.).
2. Counteraction to HIV and other socially dangerous diseases: some indicators for 6 years. Government of the Russian Federation from 11.04.2018. Available at: <http://government.ru/info/32200/> Accessed: 03.08.2020. (In Russ.).
3. Reference on HIV infection in the Russian Federation in 2019 (prepared at the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS FBSI Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор). Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>. Accessed: 03.08.2020. (In Russ.).
4. Prokofjeva M. M., Kochetkov S. N., Prassolov V. S. Therapy of HIV Infection: current approaches and prospects. *Acta Naturae*. 2016;8(4):26–36. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-4-23-32. (In Russ.).
5. Ozerov A. A., Novikov M. S., Timofeeva Yu. A., Lobachev A. A., Luganchenko A. I., Heisman A. N. Pyrimidine non-nucleoside HIV-1 inhibitors: history of their development and perspectives. *Vestnik VolgGМУ = Journal of VolgSMU*. 2012;3:10–17. (In Russ.).

6. Petrov V. I., Novikov M. S., Luganchenko A. I., Ozerov A. A., Rogova N. V. The cluster approach to the creation of biotech drugs. *Medicinskaya etika = Medical Ethics*. 2014;1:28–31. (In Russ.).
7. Novikov M. S., Ivanova O. N., Ivanov A. V., Valuev-Elliston V. T., Temburnikar K., Ozerov A. A., Gurskaya G. V., Kochetkov S. N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K. L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem*. 2011;19:5794–5902. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.08.025.
8. Ozerov A. A., Novikov M. S., Luganchenko A. I., Hartman T., Buckheit R. W. Novel N-[2-(benzoylphenoxy)ethyl] nucleic bases derivatives – synthesis and anti-HIV-1 activity *in vitro*. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2012;4:15–18. (In Russ.).
9. Balasubramaniam D., Bee T. Influence of rapid disintegrants on the dissolution rate of solid oral dosage forms. *Farmaceuticheskaia otrasl'*. 2010;4(21):92–99. (In Russ.).
10. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;2:56–60. (In Russ.).
11. Ganicheva L. M., Vdovina G. P. Biopharmaceutical aspects of development, production and administration of medicines. *Vestnik VolgSMU = Journal of VolgSMU*. 2012;3(43):3–9. (In Russ.).
12. Krasnuk (junior) I. I., Ovsyannikova L. V., Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnuk I. I., Kharitonov Yu. Y., Grikh V. V., Kosheleva T. M., Korol L. A. Application of solid dispersions with non-steroidal anti-inflammatory drugs in pharmacy. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;2:40–44. (In Russ.).
13. Huang Y., Dai W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2014;4(1):18–25. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.11.001.
14. Meng F., Gala U., Chauhan H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(9):1401–1415. DOI: 10.3109/03639045.2015.1018274.
15. Gulyakin I. D., Nikolaeva L. L., Oborotova N. A., Dmitrieva M. V., Lantsova A. V., Sanarova E. V., Orlova O. L., Polozkova A. P., Lavrukhin H. I., Bunyatyan N. D. Common methods increasing the solubility of poorly soluble hydrophobic substances. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;2:52–59. (In Russ.).
16. Makarov V. G., Makarova M. N., Demchenko D. V. Methods for increasing solubility of medicinal agent based on pyrimidine derivative of benzophenone. Patent RU № 2729792. 12.08.2020.
17. Zhilyakova E. T., Agarina A. V., Novikova M. Yu., Ivanova L. L. Application of different thickener-prolongators of the kollidon grades in the pharmaceutical technology. *Nauchnyj rezul'tat. Seriya: Medicina i farmaciya = Research Result. Series: Medicine and Pharmacy*. 2016;2(4):95–100. (In Russ.). DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100.
18. Reintjes T. Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers Solubilizer Compendium. *Lampertheim: BASF*, 2011. 128 p.
19. Buhler V. Kollidon: Polyvinylpyrrolidone Excipients for the Pharmaceutical Industry. *Ludwigshafen: BASF*, 2008. 330 p.
20. Emshanova S.V. Drug particle shape and size control. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2007;41(1):41–49. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2007-41-1-41-49.
21. Bykovsky S. N., Vasilenko I. A., Diomina N. B., Shohin I. E., Novozhilov O. V., Meshkovsky A. P., Spitsky O. R. Pharmaceutical Development: Concept and Practical Guidelines. Scientific and practical guide for the pharmaceutical industry. Moscow: *Pero*, 2015. 472 p. (In Russ.).
22. Shohin I. E., Grebenkin D. Yu., Malashenko E. A., Stanishevskii Ya. M., Ramenskaya G. V. A brief review of the FDA dissolution methods database. *Dissolution technologies*. 2016;23(3):6–10. DOI: 10.14227/DT230316P6.