

УДК 615.453.4/.6.03:616.13-004.6-08].012.1



РАЗРАБОТКА ПЕРОРАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННОГО АРАБИНОГАЛАКТАНА В ВИДЕ КАЛИЕВОЙ СОЛИ

Я.А. Костыро¹, К.В. Алексеев²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского» Сибирского отделения Российской академии наук
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

E-mail: yanakos@irioch.irk.ru

Получена 24.10.2019

После рецензирования 13.08.2021

Принята к печати 21.09.2021

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук разработан оригинальный гепариноид – сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли, обладающий антикоагулянтной и гиполипидемической активностями.

Цель. Создание на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и капсул для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения кровеносных сосудов, которые в дальнейшем будут пригодны для клинического исследования.

Материалы и методы. Для получения твердых дозированных лекарственных форм использовались: сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли, полученный в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; Ludipress®; AEROSIL® 200 Pharma; кальция стеарат; Aquacoat ECD. Применялось брикетирование порошковых масс с последующим таблетированием и нанесением готового пленочного покрытия Aquacoat ECD и капсулирование в твердые желатиновые капсулы.

Результаты. На основе изученных физико-химических и технологических свойств сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли обоснован состав и технология производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и капсул. Для разработанных твердых дозированных лекарственных форм определены технологические параметры и показатели качества в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIV издания.

Заключение. Разработаны оптимальные составы и технологии получения таблеток, покрытых оболочкой, и капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения кровеносных сосудов. Полученные данные положены в основу разработки нормативной документации.

Ключевые слова: сульфатированный арабиногалактан; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; капсулы; технология производства

Список сокращений: РФ – Российская Федерация; СО РАН – Сибирское отделение Российской академии наук; ГЛФ – готовые лекарственные формы; ОФС – общая фармакопейная статья; ГПК – готовое пленочное покрытие.

DEVELOPMENT OF PERORAL HYPOLIPIDEMIC FORMULATION BASED ON SULFATED ARABINOGALACTAN IN THE FORM OF POTASSIUM SALT

Ya.A. Kostyro¹, K.V. Alekseev²

¹ Federal State Budget Institution for Science “A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”
1, Favorsky St., Irkutsk, Russia, 664033

² Federal State Budgetary Institution “Research Zakusov Institute of pharmacology”
8, Baltyskaya St., Moscow, Russia, 125315

E-mail: yanakos@irioch.irk.ru

Received 24 Oct 2019

After peer review 13 Aug 2021

Accepted 21 Sep 2021

Для цитирования: Я.А. Костыро, К.В. Алексеев. Разработка пероральной лекарственной формы гиполипидемического действия на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли. *Фармация и фармакология*. 2021;9(6):441-453. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-441-453

© Я.А. Костыро, К.В. Алексеев, 2021

For citation: Ya.A. Kostyro, K.V. Alekseev. Development of peroral hypolipidemic formulation based on sulfated arabinogalactan in the form of potassium salt. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(6):441-453. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-441-453

An original heparinoid, sulfated arabinogalactan in the form of potassium salt, possessing anticoagulant and hypolipidemic activities, has been developed at the A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

The aim was to develop solid peroral dose forms (capsules and film-coated tablets) for the prevention and treatment of atherosclerotic lesion of blood vessels on the basis of potassium salt of sulfated arabinogalactan which would be suitable for further clinical trials of these forms.

Materials and methods. The following materials were used in the work: sulfated arabinogalactan in the form of potassium salt, obtained at the A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Ludi-press®; AEROSIL® 200 Pharma; calcium stearate; Aquacoat ECD. The powder mixtures were briquetted followed by tableting and application of the finished film coating Aquacoat ECD, and encapsulation in hard gelatin capsules.

Results. Composition and technological characteristics of capsules and film-coated tablets were determined using physico-chemical and technological properties of sulfated arabinogalactan in the form of potassium salt. Technological parameters and quality indicators were determined for the solid pharmaceutical dose forms in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIVth edition.

Conclusion. The optimum compositions and technology for the preparation of capsules and film-coated tablets based on potassium salt of sulfated arabinogalactan for the prevention and treatment of atherosclerotic lesion of blood vessels, were developed. The data obtained were used for the regulatory documentation design.

Keywords: sulfated arabinogalactan; film-coated tablets; capsules; production technology

Abbreviations: RF – the Russian Federation; SB RAS – Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; FDF – finished dosage form; GPhM – General Pharmacopoeial Monograph; FFC – finished film coating.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклеротическое повреждение кровеносных сосудов одно из самых распространенных и серьезных нарушений системы гомеостаза. Применение лекарственных средств с поливалентным механизмом фармакологического действия для профилактики и лечения данной патологии обоснованно, а использование в этом качестве гепариноидов – перспективно [1–8].

За рубежом препараты на основе природных и полусинтетических гепариноидов в качестве гиполипидемических средств используются в ограниченном количестве [9–13], в виду своих физико-химических свойств (чрезвычайно легко разрушаются в пищеварительном тракте, вследствие чего нарушается их всасывание и поступление в кровь)¹.

В Российской Федерации (РФ) гепариноиды представлены лекарственными препаратами на основе сулодексида, которые оказывают ангиопротекторное, профибринолитическое и антитромботическое действия². Сулодексид – это органолепепептид, получаемый из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи и представляющий собой естественную смесь гликозаминогликанов (80% гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8 кДа и 20% дерматансульфата [14–15]. Клиническими многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями была доказана эффективность применения сулодексида в качестве средства для вторичной профилактики коронарного атеросклероза и его осложнений [16–18]. Лекарствен-

ные средства на основе сулодексида могут вызывать серьезные побочные эффекты в виду особенности технологии получения органолепепептидов, одним из которых является наличие в их составе следов белка и гистамино-подобных веществ, способных привести к появлению аллергических реакций при применении³.

Таким образом, поиск гепариноидов, лишенных подобных недостатков, является актуальной проблемой медицинской и фармацевтической науки.

Направленная химическая модификация арабиногалактана – основного полисахарида лиственницы сибирской, позволила разработать на его основе Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН оригинальное фармакологически активное соединение – сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли (Аргсулар®)⁴. Это полусинтетический гепариноид, проявляющий антикоагулянтную и гиполипидемическую активность, имеющий высокий показатель величины относительной биологической доступности при пероральном применении (54,4%) [19]. Усовершенствованная технология синтеза сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли позволила получить субстанцию фармацевтической степени чистоты [20, 21], безопасность и эффективность которой доказана в ходе доклинических исследований, проведенных совместно с Институтом токсикологии Федерального медико-биологического агентства (г. Санкт-Петербург) в 2009–2011 гг. [22, 23].

Таким образом, сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли является перспективным объектом для разработки на его основе пероральных лекарственных форм. На сегодняшний день

¹ Рыженков В.Е., Макаров В.Г., Ремезова О.В., Макарова М.Н. Методические рекомендации по изучению гиполипидемического и антисклеротического действия лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 445–452.

² Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

³ Яковлев В.Б., Золотухин С.И. Органотерапия // Большая медицинская энциклопедия, академик Б.В. Петровский (ред.), 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1981. – Т. 17. – С. 392.

⁴ Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Свидетельство на товарный знак «Аргсулар®» 398618. РФ. – 2010.

наиболее востребованы пероральные готовые лекарственные формы (ГЛФ) в виде таблеток и капсул, имеющие широкий спектр возможностей и преимуществ [24–25].

ЦЕЛЬ. Создание на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения (таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и капсул) для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения сосудов, которые в дальнейшем будут пригодны для клинического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В работе использованы: сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли (Агсулар®), полученный согласно разработанной методики [20, 21]; Ludipress® (BASF, Германия); коллоидный диоксид кремния – AEROSIL® 200 Pharma (Evonik Degussa, Германия); кальция стеарат, ч.д.а. (ТУ 2432-061-56856807-04); Aquacoat ECD (FMC, США); вода очищенная (ФС.2.2.0020.18)⁵.

Изучение физико-химических свойств

Форму и размер частиц определяли при помощи сканирующей электронной микроскопии, выполненной на сканирующем электронном микроскопе SEM 525-M (Philips, Нидерланды) и методом динамического светорассеяния с использованием анализатора Zetasizer Nano ZS (Malvern Instrument, Великобритания). Измерения проводили на углах 13° и 173° в пластиковых кюветах (1×1 см). Средний гидродинамический диаметр рассчитывали из анализа флуктуаций интенсивности светорассеивания сферических частиц. Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения Dispersion technology Zetasizer family software v7.01.

Средневесовую молекулярную массу определяли методом высокоэффективной эксклюзионной хроматографии на хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Германия), колонка PL aquagel-ОН 408 нм, 300×7,5 мм, детектор – рефрактометр, концентрация пробы 1 мг/мл, объем пробы 20 мкл. Элюирование проводили 0,1 М водным раствором нитрата лития (LiNO₃) при 30°C со скоростью элюента 1 мл/мин. Для калибровки колонки использовали D-галактозу и декстраны с молекулярными массами 5, 12 и 25 кДа (Sigma, США). Расчеты проводили при помощи программного обеспечения Agilent ChemStation.

Элементный анализ выполнен на автоматическом элементном анализаторе Flash2000 (Thermo Scientific, Италия).

Растворимость определяли по методике, описанной в ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость»⁶.

Среднюю плотность ($\rho_{\text{ср.}}$, кг/м³) определяли отношением массы пробы ($m \geq 0,3$ кг) ко всему занимаемому ей объему (V) в естественных условиях, включая имеющиеся в ней пустоты и поры ($V_{\text{пор.}}$), и рассчитывали по формуле:

$$\rho_{\text{ср.}} = \frac{m}{V} = \frac{m}{V_{\text{м.ф.}} + V_{\text{пор.}}}, \quad (1)$$

где: $\rho_{\text{ср.}}$ – средняя плотность, кг/м³; m – массы пробы, кг; V – объем пробы, м³; $V_{\text{м.ф.}}$ – объем твердой фазы, м³; $V_{\text{пор.}}$ – объем пустот и пор, м³.

Удельную поверхность ($S_{\text{уд.}}$, м²/кг) определяли как сумму поверхности всех частиц, общая масса которых равна 1 кг и рассчитывали по формуле:

$$S_{\text{уд.}} = \frac{k}{d_{\text{м.ф.}} \times \rho_{\text{ср.}}}, \quad (2)$$

где: $S_{\text{уд.}}$ – удельная поверхность, м²/кг; k – коэффициент формы частиц; $d_{\text{м.ф.}}$ – диаметр частиц твердой фазы, м; $\rho_{\text{ср.}}$ – средняя плотность, кг/м³.

Гигроскопичность (H , %) определяли в экстремальных условиях (в камере с относительной влажностью воздуха 100% в течение 24 часов) [26]. Кинетику влагопоглощения рассчитывали по формуле:

$$H = \frac{(m - m_0) \times 100\%}{m}, \quad (3)$$

где: H – гигроскопичность, %; m_0 – масса порошка до выдерживания в камере со 100% влажностью воздуха, г; m – масса порошка после выдерживания в камере со 100% влажностью воздуха, г.

Изучение технологических свойств

Фракционный (гранулометрический) состав определяли по методике, описанной в ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ»⁷ на автоматическом рассеивателе WEB (MLW-Labortechnik, Германия).

Сыпучесть (г/с), угол естественного откоса (°) и насыпную плотность (г/мл) определяли по методикам, описанным в ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков»⁸, на устройстве для определения текучести ТК-1 (Фарматех, Украина) и на устройстве для вибрационного уплотнения порошков 545-Р-АК-3 (Фарматех, Украина).

Прессуемость (прочность на излом, Н) определяли по следующей методике: навеску (0,3 г) порошка спрессовывали в матрице с диаметром 9 мм на ручном гидравлическом прессе ПГР 400 (Инфраспек, Россия) при давлении 120 МПа. После выталкивания таблетки из матрицы, определяли прочность на сжатие с помощью тестера прочности таблеток и гранул ТТ-03 (Китай) в кг нагрузки, которую пересчитывали в Н [26].

Индекс Хауснера рассчитывали по формуле:

⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. I–IV. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/pharmacopea.php>

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

$$\text{Индекс}_{\text{Хауснера}} = \frac{\rho_{\text{нас1}}}{\rho_{\text{нас0}}}, \quad (4)$$

где: $\rho_{\text{нас0}}$ – насыпная плотность до уплотнения, кг/м³; $\rho_{\text{нас1}}$ – насыпная плотность после уплотнения, кг/м³ [27].

Индекс Карра (%) рассчитывали по формуле [28]:

$$\text{Индекс}_{\text{Карра}} = \frac{100\% \times (\rho_{\text{нас1}} - \rho_{\text{нас0}})}{\rho_{\text{нас1}}}, \quad (5)$$

где: $\rho_{\text{нас0}}$ – насыпная плотность до уплотнения, кг/м³; $\rho_{\text{нас1}}$ – насыпная плотность после уплотнения, кг/м³.

Технология получения таблеток

Брикетирование проводили из порошковой смеси действующего и вспомогательных веществ, полученной в «плуговом» миксере PSM (Pharmag, Германия) при скорости 50–250–450 об/мин в течение 30 мин, на ручном гидравлическом прессе ПГР 400 (Инфраспек, Россия). Диаметр матрицы – 25 мм при давлении от 20 МПа. Брикеты размалывали в сухом грануляторе DG (Pharmag, Германия).

Фракционирование полученных гранул осуществляли на автоматическом рассеивателе WEB (MLW-Labortechnik, Германия), отбирая гранулы размером не менее 1 мм.

Для таблетирования использовали пуансоны к таблеточному прессу CPR-6 (Dott. Bonapace&C s.r.l., Италия), позволяющие получить двояковыпуклые таблетки диаметром 12 мм.

Нанесение 30% водной дисперсии пленочного покрытия Aquacoat ECD выполняли в коатере CP-9 (Pharmag, Германия) при фиксации рабочего угла установки 45°. Покрываемые таблетки подсушивали в инфракрасном свете (150 W).

Технология получения капсул

Для капсулирования использовали готовые полузакрытые твердые желатиновые капсулы Empty Hard Gelatin Capsules (Shaanxi Genex Bio-Tech Co., Ltd, Китай) размерами № 00-1, наполнение которых осуществляли при помощи комплектов ручных машинок MC-1,2 (Multipharma, Италия) соответствующего размера.

Оценка качества ГЛФ

Качество полученных ГЛФ оценивали по стандартным фармакопейным методикам⁹:

1. ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» – определение однородности массы содержимого капсул осуществляли, используя весы лабораторные электронные ЛВ 120-А (Сартогосм, Россия);

2. ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования» – определение равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам дозированных ГЛФ (капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой) проводили по способу 2, используя весы лабораторные электронные ЛВ 120-А (Сартогосм, Россия);

3. ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» – определение распадаемости проводили в среде воды очищенной, используя лабораторный идентификатор процесса распадаемости 545 АК-00-00 (Фарматех, Украина).

4. ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» – определение количества действующего вещества, высвобождающегося из ГЛФ за определенных промежутков времени, проводили в среде воды очищенной, используя устройство для определения растворимости 545 АК7-00-00 (Фарматех, Украина) спектрофотометрическим методом на UV/VIS спектрометре Lambda 35 (Perkin Elmer, США).

5. ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» – определение количества вспомогательных веществ (аэросил и кальция стеарат) проводили гравиметрическим методом, используя весы лабораторные электронные ЛВ 120-А (Сартогосм, Россия).

Статистическая обработка результатов

Все полученные данные были статистически обработаны (P=95%) при помощи критерия Стьюдента в соответствии требованиями ОФС.1.1.0013.15¹⁰.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

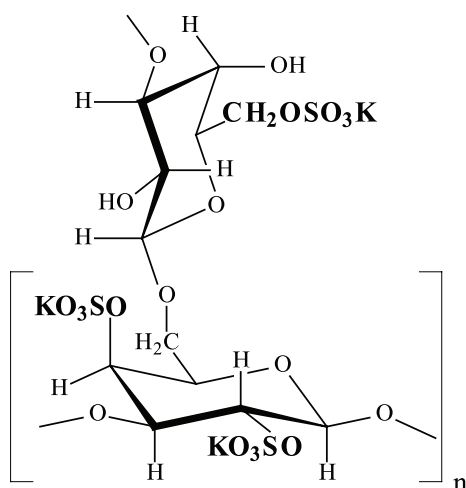
Физико-химические и технологические свойства

Для получения дозированных лекарственных форм наиболее перспективным методом является прямое прессование. Этот способ таблетирования порошковых масс экономически выгоден и технологичен. Однако, несмотря на преимущества этого метода, прямое прессование осуществляется для ограниченного ассортимента фармацевтических субстанций и зависит от их физико-химических и технологических свойств [29].

Сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли (рис. 1) представляет собой гидрофильный функционализированный биополимер, в котором сульфатные группы находятся при атомах С2 и С4 основной галактановой цепи и при атоме С6 концевых остатков галактозы основной и боковой цепей полисахарида. По данным элементного анализа и характеристик молекулярно-массового распределения значение степени замещения макромолекулы составляет 0,4, т.е. на одну структурную единицу биополимера приходится порядка одной сульфатной группировки [21].

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.



**Рисунок 1 – Фрагмент структуры
сульфатированного арабиногалактана
в виде калиевой соли**

По внешнему виду это белый или белый со слегка кремовым оттенком аморфный порошок со слабым характерным запахом. По данным сканирующей электронной микроскопии (рис. 2А) его частицы имеют сферическую форму и образуют крупные агломераты, размер которых находится в интервале 200–600 нм (рис. 2Б).

Для оценки пригодности сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли к таблетированию методом прямого прессования были проведены исследования его физико-химических (табл. 1) и технологических свойств (табл. 2).

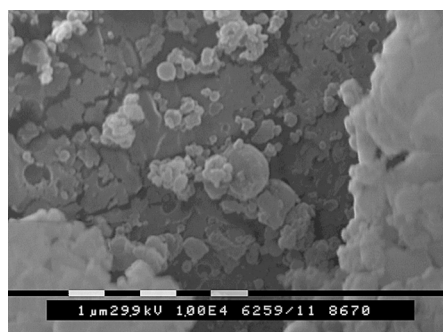
Результаты проведенных экспериментов показали, что сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли представляет собой мелкодисперсный аморфный порошок с высокой гигроскопичностью (20,07%), практически однородный по гранулометрическому составу, который не соответствует требованиям, предъявляемым к порошкам для прямого прессования, так как обладает низкими технологическими свойствами.

Как известно, наилучшим образом поддаются прямому прессованию порошки с размером частиц 0,5–1 мм [24]. У сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли этот показатель составляет всего 8,6%, а количество мелкой фракции при этом достигает более 79%, что существенно образом влияет на сыпучесть материала, приводя практически к полному ее отсутствию (1 г/с). При этом не вся проба самотеком высыпалась из воронки прибора, происходило частичное зависание, пыление и электризация порошка. Индекс Карра (24,91%) и индекс Хауснера (1,33) подтверждают весьма плохую прессуемость (24,5Н) сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли, сопровождающуюся сложностью заполнения матрицы и выталкивания из нее готовой таблетки. Все это в дальнейшем может привести к нарушению точности дозирования действующего вещества в ГЛФ.

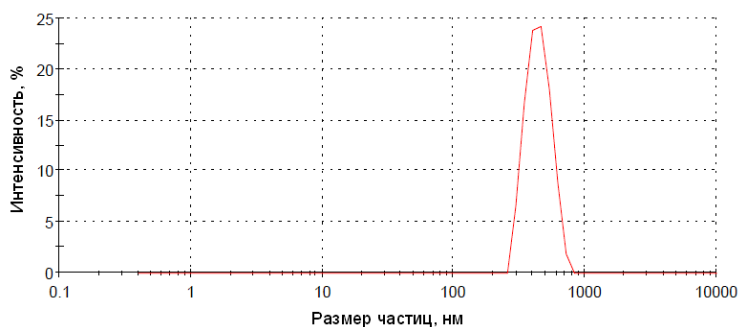
В связи с вышеизложенным, дальнейшим этапом исследований стало приведение технологических свойств сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли к свойствам технологически кондиционной массы, пригодной для получения таблетированной ГЛФ методом прямого прессования.

Технология получения таблетированной ГЛФ

Ранее нами была разработана таблетированная ГЛФ на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в дозировке активного компонента 500 мг, в которой в качестве вспомогательных веществ были использованы лактоза безводная, поливинилпирролидон низкомолекулярный и аэросил [34]. Срок хранения таблеток, полученных методом прямого прессования с монокомпонентным составом вспомогательных веществ, составил не более 2,5 лет ввиду высокой гигроскопичности сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли и отсутствия у таблеток защитной от воздействия атмосферной влаги оболочки.



А



Б

Рисунок 2 – Форма и размер частиц сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли

Примечание: А – сканирующая электронная микроскопия (200–600 нм);
Б – метод динамического светорассеяния (585,9 нм)

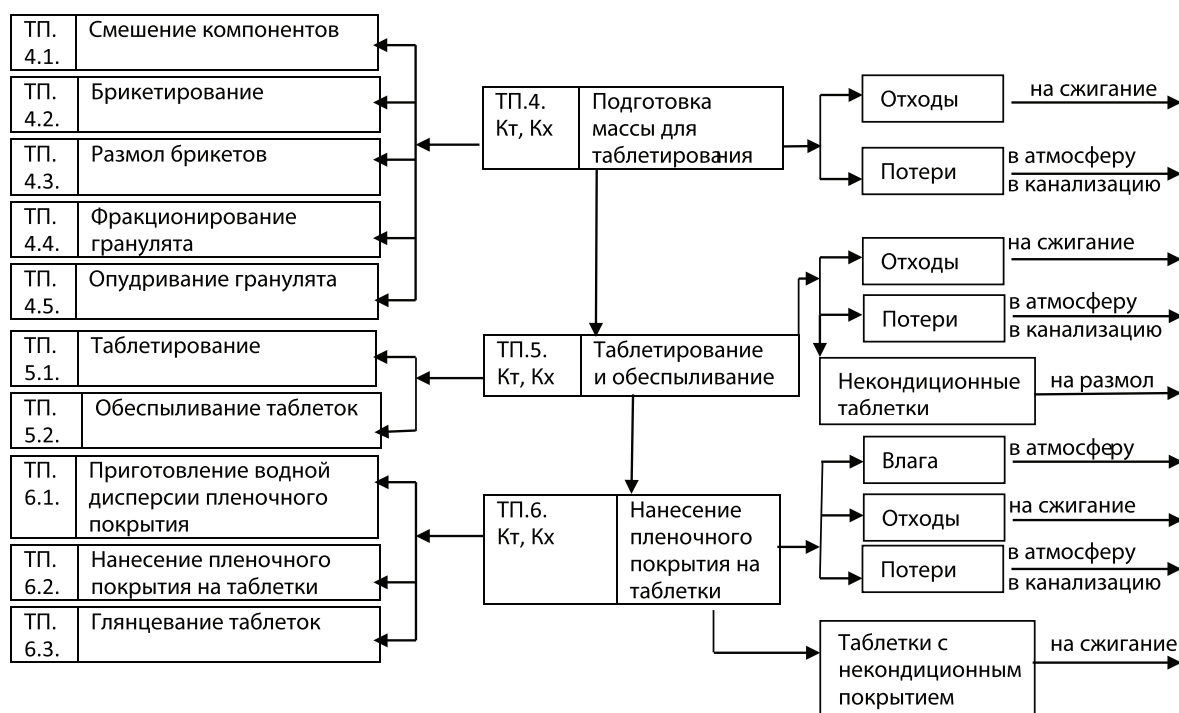


Рисунок 3 – Фрагмент технологической схемы производства «Агсулар» таблеток, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг»

Примечание: Кт, Кх – соответственно технологический и химический контроль

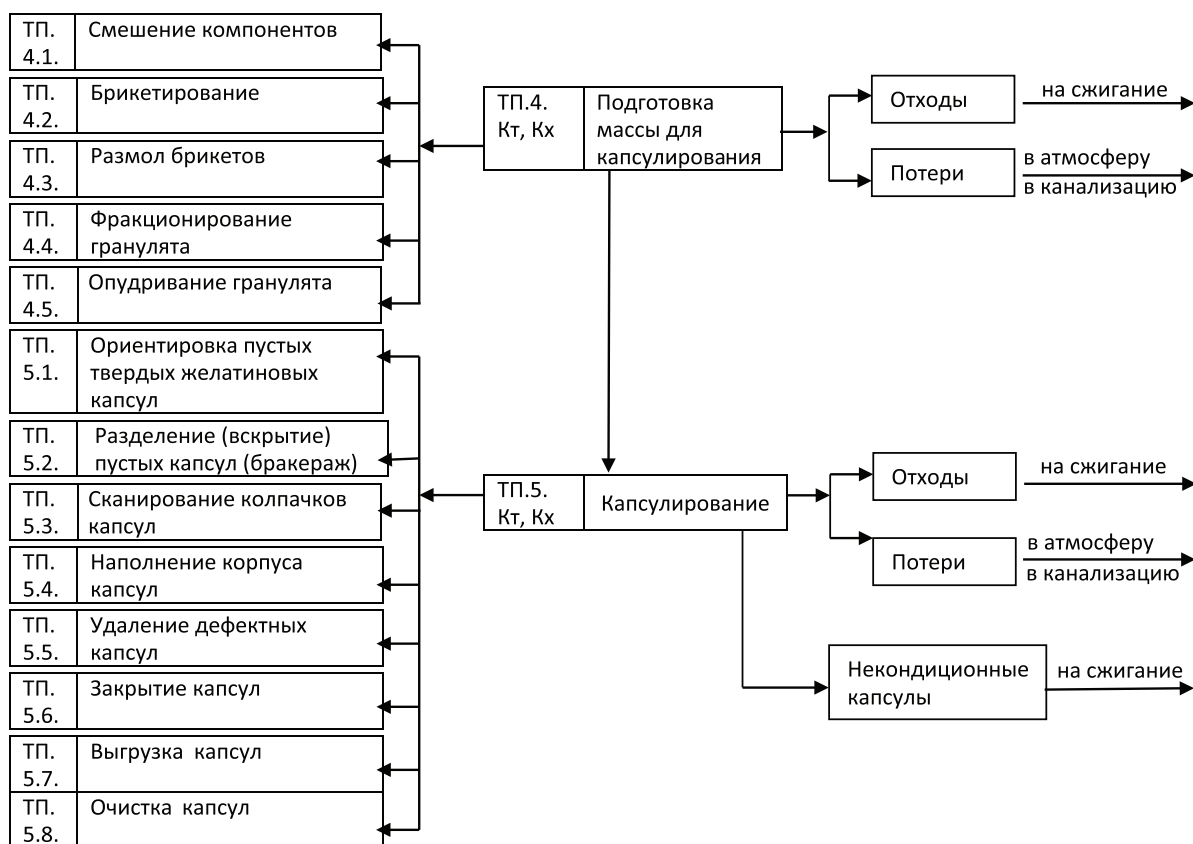


Рисунок 4 – Фрагмент технологической схемы производства «Агсулар» капсулы 500 мг»

Примечание: Кт, Кх – соответственно технологический и химический контроль

Таблица 1 – Физико-химические свойства сульфатированного арабиногалактан в виде калиевой соли

Средневесовая молекулярная масса, кДа	Растворимость, кг/м ³	Средняя плотность, кг/м ³	Удельная поверхность, м ² /кг	Гигро-скопичность, %	Найдено Вычислено (%)			
					С	Н	С	К
27,5	300; H ₂ O	843,17	13,88	20,07	26,63 25,39	2,26 3,23	11,01 11,48	15,55 13,99

Таблица 2 – Технологические параметры сульфатированного арабиногалактан в виде калиевой соли

Технологическая характеристика	Экспериментальные данные	Референтные значения
Гранулометрический состав	Фракции: < 0,25 мм 19,8%; 0,25–0,5 мм 59,5%; 0,5–1,0 мм 8,6%; 1,0–2,0 мм 10,5%; 2,0–3,0 мм 1,4%; > 3,0 мм 0,2%	Гранулометрический состав: более 60 % должны составлять фракции с размером частиц 0,5–2 мм; менее 20 % – фракции с размером частиц до 0,2 мм [30].
Сыпучесть, г/с	1,00±0,05	8,6–12 г/с – отличная; 6,6–8,5 г/с – хорошая; 3–6,5 г/с – удовлетворительная; 2–3 г/с – допустимая; 1–2 г/с – плохая; 0,3–1 г/с – очень плохая [31].
Угол естественного откоса, °	43–45	25–30° – очень хорошая степень сыпучести; 31–35° – хорошая степень сыпучести; 36–45° – удовлетворительная степень сыпучести; 46–55° – неудовлетворительная степень сыпучести (требуется дополнительное перемешивание или вибрация); 56–65° – плохая степень сыпучести; > 66° – очень плохая степень сыпучести ¹¹ .
Прессуемость (прочность на излом), Н	24,50±1,14	> 70 Н – хорошая 40–70 Н – средняя < 40 Н – плохая [26].
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	0,633±0,032	> 2,0 г/мл – весьма тяжёлые; от 1,1 до 2,0 г/мл – тяжёлые; от 0,6 до 1,1 г/мл – средние; < 0,6 г/мл – лёгкие сыпучие материалы [31].
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,843±0,042	
Индекс Хауснера	1,33	1,00–1,11 – очень хорошая сжимаемость; 1,12–1,18 – хорошая сжимаемость; 1,19–1,25 – средняя сжимаемость; 1,26–1,34 – удовлетворительная сжимаемость; 1,35–1,45 – плохая сжимаемость; 1,46–1,59 – очень плохая сжимаемость; > 1,60 – очень, очень плохая сжимаемость [32].
Индекс Карра, %	24,91	10 – очень хорошая сжимаемость; 11–15 – хорошая сжимаемость; 16–20 – средняя сжимаемость; 21–25 – удовлетворительная сжимаемость; 26–31 – плохая сжимаемость; 32–37 – очень плохая сжимаемость; > 38 – очень, очень плохая сжимаемость [33].

¹¹ Там же.

Таблица 3 – Состав и технологические характеристики таблеточных смесей на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли

Компоненты, технологические параметры	Таблеточные смеси, мас.%			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли	47,15	61,88	73,33	82,92
Лудипресс	47,15	30,94	18,34	13,27
Аэросил	4,70	6,18	7,33	3,31
Кальций стеариновоокислый	1,00	1,00	1,00	0,50
Сыпучесть, г/с	5,5±0,2	2,6±0,1	2,0±0,1	1,5±0,1
Технологические параметры смесей после брикетирования				
Сыпучесть, г/с	10,7±0,5	6,4±0,3	4,6±0,2	3,1±0,1
Прессуемость (прочность на излом), Н	44,5±2,2	15,0±0,7	11,2±0,5	9,7±0,4
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	1,349±0,067	1,270±0,063	1,215±0,061	0,497±0,025
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	1,448±0,073	1,434±0,072	1,427±0,071	0,646±0,032
Индекс Хауснера	1,07	1,13	1,17	1,30
Индекс Карра, %	6,84	11,44	14,86	23,07

Таблица 4 – Показатели качества таблетированной ГЛФ на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли

Основные показатели	Методы ¹²	Нормы	Результат
Описание	Визуальный	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, гладкие, двояковыпуклые. На поперечном срезе ядро таблетки от белого до белого со слегка кремовым оттенком цвета.	Соответствует
Подлинность	1. Полисахаридные фрагменты	При добавлении капли спирта этилового 95% происходит помутнение раствора.	Выполняется
	2. Реакция метакромазии	При добавлении 0,005% раствора толуидинового голубого наблюдается изменение окраски раствора красителя с синей на сиреневую.	Выполняется
	3. Ионы калия (реакция Б) (ОФС 1.2.2.0001.15)	При добавлении разведённой уксусной кислоты и раствора натрия кобальтинитрита образуется жёлтый кристаллический осадок.	Выполняется
Однородность дозирования	Весовой (ОФС.1.4.2.0008.15)	Содержание субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в таблетках, покрытых оболочкой, определяют согласно способа 2. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости AV≤15%.	Выполняется
Распадаемость	Визуальный (ОФС.1.4.2.0013.15)	Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распаться за 30 минут; среда растворения – вода очищенная	25,8 мин Соответствует
Растворение	Спектрофотометрический (ОФС.1.4.2.0014.15)	Высвобождение (не менее 75%) субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в течение 45 минут; среда растворения – вода очищенная	94,2% Соответствует
Определение вспомогательных веществ	Гравиметрический (ОФС.1.4.1.0015.15)	Содержание аэросила и кальция стеарата в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, должно быть от 0,054 г до 0,066 г (0,06 г ± 10%) и не более 11% от средней массы таблетки (1,082 г) – 0,119 г.	0,059 г Соответствует
Количественное определение	Спектрофотометрический	Содержание субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, должно быть от 0,475 г до 0,525 г (0,5 г ± 5%).	0,496 г Соответствует

¹² Там же.

Таблица 5 – Размер капсул для таблеточных смесей на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в зависимости от их технологических свойств

Параметры	Таблеточные смеси		
	№ 1	№ 2	№ 3
Средняя масса содержимого капсул, г	1,061	0,808	0,682
Допустимое отклонение, %		7,5	
Сыпучесть, г/с	10,7±0,5	6,4±0,3	4,6±0,2
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	1,349±0,067	1,270±0,063	1,215±0,061
Диапазон объема, занимаемого гранулятом, мл	0,77–0,81	0,62–0,66	0,55–0,58
Размер твердых желатиновых капсул	00	0	0
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	1,448±0,073	1,434±0,072	1,427±0,071
Диапазон объема, занимаемого гранулятом, мл	0,71–0,75	0,55–0,58	0,47–0,49
Размер твердых желатиновых капсул	00	0	1

Таблица 6 – Показатели качества капсулированной ГЛФ на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли

Основные показатели	Методы ¹³	Нормы	Результат
Описание	Визуальный	Твердые желатиновые капсулы № 1 или 0 или 00 с корпусом белого цвета и крышечкой розового цвета. Содержимое капсул – уплотненная масса от белого до белого со слегка кремовым оттенком цвета.	Соответствует
Подлинность	1. Полисахаридные фрагменты.	При добавлении капли спирта этилового 95% происходит помутнение раствора.	Выполняется
	2. Реакция метахромазии.	При добавлении 0,005% раствора толудинового голубого наблюдается изменение окраски раствора красителя с синей на сиреневую.	Выполняется
	3. Ионы калия (реакция Б) (ОФС 1.2.2.0001.15)	При добавлении разведённой уксусной кислоты и раствора натрия кобальтинитрита образуется жёлтый кристаллический осадок.	Выполняется
Однородность массы	Весовой (ОФС.1.4.2.0009.15)	Средняя масса содержимого капсул № 00 от 0,981 до 1,141 г (1,061 ± 7,5%). Средняя масса содержимого капсул № 0 от 0,747 до 0,869 г (0,808 ± 7,5%). Средняя масса содержимого капсул № 1 от 0,631 до 0,733 г (0,682 ± 7,5%). Не более двух индивидуальных масс могут иметь отклонения от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую допустимое отклонение.	Капсулы № 00 – 1,084 г; Капсулы № 0 – 0,798 г; Капсулы № 1 – 0,696 г. Соответствует
Однородность дозирования	Весовой (ОФС.1.4.2.0008.15)	Содержание субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в капсулах определяют согласно способа 2. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости AV ≤ 15%.	Выполняется
Распадаемость	Визуальный (ОФС.1.4.2.0013.15)	Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться за 30 минут; среда растворения – вода очищенная	Капсулы № 00 – 27,4 мин; Капсулы № 0 – 26,2 мин; Капсулы № 1 – 26,6 мин; Соответствует
Растворение	Спектрофотометрический (ОФС.1.4.2.0014.15)	Высвобождение (не менее 75%) субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в течение 45 минут; среда растворения – вода очищенная	Капсулы № 00 – 91,8%; Капсулы № 0 – 90,8%; Капсулы № 1 – 91,3%. Соответствует
Определение вспомогательных веществ	Гравиметрический (ОФС.1.4.1.0015.15)	Содержание аэросила и кальция стеарата в капсулах № 00 должно быть от 0,054 г до 0,066 г (0,06 ± 10%) и не более 11% от средней массы содержимого капсулы (1,061 г) – 0,117 г. Содержание аэросила и кальция стеарата в капсулах № 0 должно быть от 0,052 г до 0,064 г (0,058 ± 10%) и не более 11% от средней массы содержимого капсулы (0,808 г) – 0,089 г. Содержание аэросила и кальция стеарата в капсулах № 1 должно быть от 0,051 г до 0,063 г (0,057 ± 10%) и не более 11% от средней массы содержимого капсулы (0,682 г) – 0,075 г.	Капсулы № 00 – 0,058 г; Капсулы № 0 – 0,057 г; Капсулы № 1 – 0,062 г. Соответствует
Количественное определение	Спектрофотометрический	Содержание субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в одной капсуле должно быть от 0,475 г до 0,525 г (0,5 ± 5%).	Капсулы № 00 – 0,501 г; Капсулы № 0 – 0,511 г; Капсулы № 1 – 0,477 г. Соответствует

¹³ Там же.

Поэтому для повышения стабильности и увеличения сроков годности таблеток на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли были проведены дополнительные экспериментальные исследования по оптимизации состава и технологии (подбор современных высокоэффективных комбинированных вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть и прессуемость; выбор влагозащитного пленочного покрытия для таблеток; апробация широко используемого в фармацевтической технологии способа направленного укрупнения частиц – гранулирования).

Из большого ассортимента современных комбинированных вспомогательных веществ для исследования был выбран лудипресс – Ludipress®, состоящий из комплекса α -лактозы моногидрата (93,4%) с поливинилпирролидоном (Kollidon 30) (3,2%) и поливинилпирролидоном трехмерным (Kollidon CL) (3,4%)¹⁴.

Лудипресс имеет тот же качественный состав ингредиентов, который применялся нами ранее для получения таблеток на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли, но отличающийся их оптимальным количественным содержанием. Это позволяет получать достаточно прочные таблетки при низком давлении прессования и улучшать технологические свойства активной субстанции [35].

Поскольку сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли – гигроскопичное и термолabile вещество, для улучшения сыпучести таблеттируемой смеси на ее основе и предотвращения дальнейшего расслаивания был опробован такой технологический прием, как брикетирование (разновидность метода сухого гранулирования) [36–37].

Для экспериментальных исследований были получены модельные составы таблеточных смесей и изучены их основные технологические свойства (табл. 3).

Как видно из представленных данных, технологическим требованиям процесса таблетирования методом прямого прессования соответствует только таблеточная смесь № 1, так как она обладает отличной сыпучестью и средней прессуемостью при очень хорошей сжимаемости [31, 38]. Полученные результаты подтверждают правильность выбора ее оптимального состава и технологии. Таблеточные смеси № 2 и № 3 могут быть использованы для получения ГЛФ в виде капсул.

С целью защиты сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли от воздействия атмосферной влаги для таблеток было экспериментально отобрано эффективное пленочное покрытие. Влагозащитными барьерными покрытиями чаще всего служат гидрофобные полимеры или гидрофобные

полимеры в комбинации с гидрофильными добавками, либо гидрофильные полимеры в комбинации с гидрофобными добавками [39]. В качестве пленкообразователей были выбраны структурообразующие соединения, способствующие защите таблеток от влаги, в частности не растворимая в воде, но проникаемая для водных растворов этилцеллюлоза [40] и цетиловый спирт; последний, помимо хорошей пленкообразующей способности, обладает эмульгирующими и стабилизирующими свойствами [41].

В современной фармацевтической технологии широко используются готовые пленочные покрытия (ГПК), включающие в оптимальных соотношениях пленкообразователь, пластификатор, краситель и растворитель, а также полупродукты (полуфабрикаты) в виде гранул (порошков), из которых пленкообразующий раствор (дисперсию) получают непосредственно перед применением с помощью соответствующего растворителя [42–45]. Из всего ассортимента ГПК, содержащих в своем составе этилцеллюлозу и цетиловый спирт, для экспериментальных исследований по защите таблеток, содержащих сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли, от воздействия атмосферной влаги было выбрано ГПК Aquacoat ECD, используемое в виде 30%-ной водной дисперсии, получаемой непосредственно перед применением. Преимущества указанной ГПК – возможность ее применения не только для создания барьерного покрытия (нанесение в количестве 1–2% от массы таблетки), но и для поддержания pH-независимого заданного режима высвобождения (нанесение в количестве 8–15% от массы таблетки)¹⁵. Кроме того, ГПК Aquacoat ECD совместимо с большинством спирто- и пропиленгликольрастворимых красителей, а также различными типами пластификаторов. В результате получается высокопрочная, стабильная, легко растворимая в желудке оболочка, придающая таблетке приятный внешний вид и обеспечивающая эффективную защиту действующего вещества от атмосферной влаги [46].

Отработку технологии получения ГЛФ в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли по прописи таблеточной смеси № 1 осуществляли с помощью оборудования Pharmag и таблеточного пресса с одной станцией прессования CPR-6, используя метод сухой грануляции (брикетирование) согласно предложенной технологической схемы (рис. 3).

В результате были получены двояковыпуклые таблетки диаметром 12 мм высокой прочности ($44,5 \pm 2,2$ Н).

¹⁴ Ludipress® – Enabling efficient direct tableting. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Ludipress.html>.

¹⁵ Aquacoat ECD – Aqueous Dispersion Coating System. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.zhion.com/pharmaceutics/Aquacoat_ECD.html.

Оценка качества таблетированной ГЛФ

Оценку качества полученных таблеток проводили по следующим показателям: описание, подлинность, однородность дозирования, распадаемость, растворение, определение вспомогательных веществ (аэросил и кальция стеарат) и количественное определение (табл. 4).

Согласно проведенным исследованиям, разработанная твердая дозированная ГЛФ для перорального применения в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли выдерживает все испытания и полностью соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки»¹⁶.

Полученные данные положены в основу разработки нормативной документации и лабораторного регламента на производство «Агсулар®» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг».

Технология получения капсулированной ГЛФ

Для производства ГЛФ в виде капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли гранулят, согласно прописям таблеточных смесей № 1–3, помещали в твердые желатиновые капсулы размером № 00-1 соответственно (табл. 5).

Обработку технологии получения ГЛФ в виде капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли проводили на оборудовании Pharmag и комплектах ручных машинок для наполнения твердых желатиновых капсул (МС-1,2) соответствующего размера, позволяющих осуществлять принудительную подачу таблеточной смеси в капсулу и дополнительную подпрессовку материала согласно предложенной технологической схемы (рис. 4).

Оценка качества капсулированной ГЛФ

Готовые капсулы были подвергнуты контролю согласно разработанной спецификации (табл. 6). Исследовались показатели качества: описание, подлинность, однородность массы, однородность дозирования, распадаемость, растворение, определение вспомогательных веществ (аэросил и кальция стеарат), количественное определение.

Согласно проведенным исследованиям, разработанная твердая дозированная ГЛФ для перорального применения в виде капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли выдерживает все испытания и полностью соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы»¹⁷.

Полученные данные положены в основу разработки нормативной документации (проекта фармакопейной статьи «Агсулар®» капсулы 500 мг» и лабораторного регламента на производство ГЛФ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате экспериментальных исследований были разработаны и апробированы оптимальные составы и технологические способы получения твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли (капсулы и таблетки, покрытые оболочкой) для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения кровеносных сосудов. Полученные данные позволяют планировать плацебо-контролируемое клиническое исследование 1-й фазы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена согласно планам НИР (государственное задание) по программе V.48 «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний» (2013–2020). Проект V.48.1.2. Поиск новых биологически активных веществ на основе биомассы хвойных пород Сибири и Дальнего Востока, скрининг биологической активности перспективных соединений. Разработка технологий получения природных субстанций и определение их практической значимости.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Я.А. Костыро – выполнение экспериментальных работ, обработка результатов исследования, написание текста статьи; К.В. Алексеев – разработка концепции и дизайна исследования, руководство проведением экспериментальных работ, редактирование текста статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kumar N., Bentolila A., Domb A.J. Structure and biological activity of heparinoid // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 5, Issue 5. – P. 441–447. DOI: 10.2174/1389557053765538.
2. Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z., El-Sherbiny M., Matloub A.A., Aly H.F., Farrag A.R., Fouad G.I. Hypolipidemic and anti-atherogenic effect of sulphated polysaccharides from the green alga *Ulva fasciata* // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2015. – Vol. 31, Issue 1. – P. 1–12.
3. Park J., Yeom M., Hahm D-H. Fucoidan improves serum

¹⁶ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. I–IV.

¹⁷ Там же.

- lipid levels and atherosclerosis through hepatic SREBP-2-mediated regulation // J. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 131, Issue 2. – P. 84–92. DOI: 10.1016/j.jphs.2016.03.007.
4. Rizk M.Z. The anti-hypercholesterolemic effect of ulvan polysaccharide extracted from the green alga *Ulva fasciata* on aged hypercholesterolemic rats // Asian J. Pharm. Clin. Res. – 2016. – Vol. 9, Issue 3. – P. 165–176.
 5. Yokota T., Nomura K., Nagashima M., Kamimura N. Fucoidan alleviates high-fat diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in ApoE(shl) mice deficient in apolipoprotein E expression // J. Nutr. Biochem. – 2016. – Vol. 32. – P. 46–54. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.01.011.
 6. Deniaud-Bouët E., Hardouin K., Potin P., Kloareg B., Hervé C. A review about brown algal cell walls and fucose-containing sulfated polysaccharides: cell wall context, biomedical properties and key research challenges // Carbohydr. Polym. – 2017. – Vol. 175. – P. 395–408. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.07.082.
 7. Li W., Wang K., Jiang N., Liu X., Wan M., Chang X., Liu D., Qi H., Liu Sh. Antioxidant and antihyperlipidemic activities of purified polysaccharides from *Ulva pertusa* // J. Appl. Phycol. – 2018. – Vol. 30. – P. 2619–2627. DOI: 10.1007/s10811-018-1475-5.
 8. Yulis K., Hakim B., Rosidah R. Effect of sodium alginate on prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in rats // Asian J. Pharm. Clin. Res. – 2018. – Vol. 11, Issue 6. – P. 242–247. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i6.24768.
 9. Баркаган З.С. Гепариноиды, их виды и клиническое применение // Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. – М., 2000. – С. 42–56.
 10. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects // Int. Angiol. – 2014. – Vol. 33, Issue 3. – P. 243–254.
 11. Xin M., Ren L., Sun Ya., Li H-h., Guan H.-Sh., He X.-X., Li Ch.-X. Anticoagulant and antithrombotic activities of low-molecular-weight propylene glycol alginate sodium sulfate (PSS) // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 114. – P. 33–40. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.063.
 12. Patil N.P., Le V., Sligar A.D., Mei L., Chavarria D., Yang E.Y., Baker A.B. Algal polysaccharides as therapeutic agents for atherosclerosis // Front. Cardiovasc. Med. – 2018. – Vol. 5. – P. 1–18. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00153.
 13. Braga W.F., Aguilar E.C., Alvarez-Leite Ja.I. Fucoidans as a potential nutraceutical in combating atherosclerotic cardiovascular diseases // Biomed. J. Sci. & Tech. Res. – 2019. – Vol. 21, Issue 3. – P. 15953–15958. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.21.003616.
 14. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // Drug Des. Devel. Ther. – 2014. – Vol. 8. – P. 49–65. DOI: 10.2147/DDDT.S6762.
 15. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide // Int. Angiol. – 2014. – Vol. 33, Issue 3. – P. 229–235.
 16. Condorelli M., Chiariello M., Dagianti A., Penco M., Dalla Volta S., Pengo V., Schivazappa L., Mattioli G., Mattioli A.V., Brusoni B., Trotta E., Bingamini A. IPO-V2: A prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. Vol. 23, Issue 1. – P. 27–34. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90498-7.
 17. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G., Palazzini E., Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, Issue 13. – P. 1057–1065. DOI: 10.1053/euhj.2001.3033.
 18. Chupin A.V., Katorkin S.E., Katelnitsky I.I., Katelnitskaya O.V., Prostov I.I., Petrikov A.S., Koshevoi A.P., Lyudkova L.F. Sulodexide in the treatment of chronic venous insufficiency: results of the All-Russian multicenter ACVEDUCT program // Adv. Ther. – 2020. – Vol. 37, Issue 5. – P. 2071–2082. DOI: 10.1007/s12325-020-01270-9.
 19. Костыро Я.А., Ковальская Г.Н., Силизерцева О.А., Ильина О.П. Экспериментальная фармакокинетика сульфатированного арабиногалактана при различных путях введения // Фармация. – 2008. – № 1. – С. 45–46.
 20. Пат. 2532915 C08B37/00 Способ получения сульфатированных производных арабиногалактана, обладающих антикоагулянтной и гиполипидемической активностью / Костыро Я.А., Станкевич В.К., Трофимов Б.А. // Патент РФ. 2014.
 21. Kostyrya Ya.A., Stankevich V.K. New approach to the synthesis of an active substance of Agsular® pharmaceutical for the prevention and treatment of atherosclerosis // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2015. – Vol. 64, Issue 7. – P. 1576–1580. DOI: 10.1007/s11172-015-1044-x.
 22. Костыро Я.А., Колбасов С.Е. Исследование безопасности субстанции Агсулар® // Эксперим. и клин. фармакол. – 2017. – Т. 80, № S6. – С. 17.
 23. Костыро Я.А., Костыро В.В. Исследование фармакологической активности субстанции Агсулар® // Эксперим. и клин. фармакол. – 2018. – Т. 81, № S. – С. 124. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-1-306.
 24. Меньшутин Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – Т. 1. – 328 с.
 25. Alqahtani M.S., Kazi M., Alsenaidy M.A., Ahmad M.Z. Advances in Oral Drug Delivery // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P. 1–21. DOI: 10.3389/fphar.2021.618411.
 26. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
 27. Hausner H.H. Friction conditions in a mass of metal powder. // Int. J. Powder Metall. – 1967. – Vol. 3. P. 7–13.
 28. Carr R.L. Evaluating flow properties of solids. // Chem. Eng. – 1965. – Vol. 72. – P. 163–168.
 29. Iqbal M.K., Singh P.K., Shuaib M., Iqbal A., Singh M. Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation // Int. J. Pharm. Res. & Devel. – 2014. – Vol. 6, Issue 1. – P. 49–57.
 30. Басов Н.И., Любартович В.А., Любартович С.А. Контроль качества полимерных материалов. Л.: Химия, 1990. – 112 с.
 31. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. – Ташкент: ФАН, 2004. – 148 с.
 32. Cain J. An alternative technique for determining ANSI/CEMA standard 550 flowability ratings for granular materials // Powder Hand. Proc. – 2002. – Vol. 14, Issue 3. – P. 218–220.
 33. Ogata K. A review: recent progress on evaluation of flowability and floodability of powder // KONA Powder and Particle Journal. – 2019. – Vol. 36. – P. 33–49. DOI: 10.14356/kona.2019002.
 34. Костыро Я.А., Ковальская Г.Н., Сухотерина Н.В., Турец-

- кова В.Ф. Таблетированная лекарственная форма препарата AGSK // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2008. – С. 643.
35. Schmidt P.C., Rubensdörfer C.J.W. Evaluation of Ludipress as a “Multipurpose Excipient” for direct compression: Part I: Powder characteristics and tableting properties // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 1994. – Vol. 20, Issue 18. – P. 2899–2925. DOI: 10.3109/03639049409042687.
 36. Sridevi G., Korangi V., Latha S.M. Review on a novel approach in recent advances of granulation techniques and technologies // *Research J. Pharm. And Tech.* – 2017. – Vol. 10, Issue 2. – P. 607–617. DOI: 10.5958/0974-360X.2017.00119.6.
 37. Patil L.P., Rawal V.P. Review article on granulation process with novel technology: an overview // *Indian Journal of Applied Research*. – 2017. – Vol. 7, Issue 6. – P. 90–93. DOI: 10.36106/ijar.
 38. Aulton M.E. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. – 679 p.
 39. Могилюк В. Функциональные пленочные покрытия и практические аспекты их применения // *Фармацевтическая отрасль*. – 2016. – № 1. – С. 52–65.
 40. Wasilewska K., Winnicka K. Ethylcellulose – a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development // *Materials*. – 2019. – Vol. 12. – P. 1–21. DOI: 10.3390/ma12203386.
 41. Sepulveda E., Kildsig D.O., Ghaly E.S. Relationship between internal phase volume and emulsion stability: the cetyl alcohol / stearyl alcohol system // *Pharm. Devel. Tech.* – 2003. – Vol. 8, Issue 3. – P. 263–275. DOI: 10.1081/PDT-120022155.
 42. Porter S.C. Preventing film coating problems through design // *Pharmaceutical Technology*. 2016. – Vol. 28, Issue 2. – P. 43–46.
 43. Himaja V., Sai K.O., Karthikeyan R., Srinivasa B.P. A comprehensive review on tablet coating // *Austin Pharmacol. Pharm.* – 2016. – Vol. 1, Issue 1. – P. 1–8.
 44. Elder D. Design, formulation and manufacture of film-coated drug products // *Eur. Pharm. Rev.* – 2017. – Vol. 22, Issue 5. – P. 37–40.
 45. Zaid A.N. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: past, present, and future // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2020. – Vol. 14. – P. 4613–4623. DOI: 10.2147/DDDT.S277439.
 46. Amelian A., Winnicka K. Polymers in pharmaceutical taste masking applications // *Polimery*. – 2017. – Vol. 62, No.6. – P. 419–427. DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2017.419.

АВТОРЫ

Костыро Яна Антоновна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник группы фармацевтической разработки ФГБУН «Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского» СО РАН. ORCID ID: 0000-0003-2660-4796. E-mail: yanakos@irioch.irk.ru

Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «Научно-исследовательского института фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0002-8350-2158. E-mail: alekseev@academpharm.ru