

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.453.62: 615.015.14

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.1.43>**А. И. Кузнецова, М. В. Карлина, В. М. Косман, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров**

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В РЕЦЕПТУРЕ ТАБЛЕТОК, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

**Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
г. п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская обл., Российская Федерация**

Диспергируемые в полости рта таблетки (от англ. orally disintegrating tablet, ODT, оральные диспергируемые таблетки (ОДТ)) повышают приверженность пациентов лечению за счет приятного вкуса, быстрого начала действия, удобства и простоты применения. Ключевым фактором, определяющим эффективность, безопасность и органолептические характеристики этой лекарственной формы, является правильный выбор вспомогательных веществ (ВВ), что определяет актуальность сбора и систематизации информации по данной теме. Целью работы являлся обзор ВВ, используемых в рецептуре таблеток, диспергируемых в полости рта, на примере лекарственных препаратов (ЛП), зарегистрированных в Российской Федерации (РФ). При выполнении работы использованы открытые источники, содержащие сведения о ВВ в составе ОДТ: Государственный реестр лекарственных средств Мин-здрава России, инструкции по медицинскому применению ЛП. Поиск научных публикаций был осуществлен по электронным базам данных PubMed, Web of Science, e-Library, ResearchGate, КиберЛенинка, Яндекс и Google патенты.

В результате исследования выделены наиболее значимые проблемы разработки рецептуры ОДТ – их низкая механическая прочность и необходимость добавления корригентов вкуса; отмечена наиболее распространенная технология получения ОДТ – метод прямого прессования. Анализ доступной информации позволил сформировать перечень наиболее актуальных ВВ для подбора состава оригинального препарата в форме таблетки, диспергируемой в полости рта. Материалы, обобщенные в данном обзоре, позволят обеспечить информированность специалистов, занимающихся разработкой лекарственных форм, расширить их профессиональный кругозор и могут стать основой для создания новых ЛП в форме ОДТ.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, вспомогательные вещества, рецептура, таблетки, диспергируемые в полости рта, оральные диспергируемые таблетки.

ВВЕДЕНИЕ

Пероральный способ введения в настоящее время считается самым безопасным, удобным и экономичным методом доставки лекарственных средств (ЛС), способствующим наилучшей приверженности пациента лечению [1–4]. Наиболее популярной пероральной лекарственной формой (ЛФ) являются таблетки [2, 5]. Среди их недостатков можно отметить сложность проглатывания, которую часто испытывают определенные группы пациентов, что может приводить к нерегулярному приему

ЛП и, как следствие, снижению общей эффективности терапии [2–5].

Таблетки, диспергируемые в полости рта, быстро распадаются (диспергируются) в полости рта под действием слюны, а затем легко проглатываются без запивания водой [2, 5], лишены данного недостатка, в связи с чем интерес к данной ЛФ неуклонно растет. ОДТ являются ЛФ выбора для пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с ограниченной мобильностью, а также в тех случаях, когда прием жидкости нежелателен (например, перед операцией), или невозможен (из-за рвоты, отека, при-

ступов кашля) [1–3, 6]. Можно сказать, что диспергируемые в полости рта таблетки совмещают достоинства твердых и жидких лекарственных форм – в ротовую полость помещают таблетку, а в желудок попадает уже суспензия ЛП [5, 7]. Как твердая ЛФ, ОДТ обеспечивают точность дозирования и удобство применения, а дезинтеграция в ротовой полости способствует быстрому наступлению терапевтического эффекта, снижению раздражающего действия ЛС на слизистую оболочку желудка и высокой биологической доступности [1, 2]. Очевидно, что для создания ОДТ требуются определенные группы ВВ и их правильно подобранное соотношение.

Целью настоящей работы являлся обзор ВВ, используемых в рецептуре таблеток, диспергируемых в полости рта, на примере ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации на момент написания статьи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При подготовке работы использовали открытые источники, содержащие сведения о ВВ в составе таблеток, диспергируемых в полости рта, – Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации, инструкции по медицинскому применению ЛП. Поиск научных публикаций по теме обзора осуществляли по электронным базам дан-

ных PubMed, Web of Science, e-Library, ResearchGate, КиберЛенинка, Яндекс и Google патенты по следующим ключевым словам: таблетки, диспергируемые в полости рта, супердезинтегранты, маскировка вкуса, копроцессные ВВ и по конкретным наименованиям ВВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОДТ используют уже более 20 лет, и с течением времени их значение в фармакотерапии только возрастает. Сейчас ОДТ выпускаются не только в виде таблеток с немедленным высвобождением, но и в виде усовершенствованных ЛФ со встроенными микрокапсулами, микросферами, пеллетами или гранулами, обладающими свойствами маскировки вкуса, пролонгированного, или замедленного высвобождения [8]. С 2020 года на зарубежном фармацевтическом рынке отмечен рост спроса на быстрорастворимые таблетки в связи с тем, что инфекция COVID-19 привела к увеличению риска развития таких неврологических заболеваний, как мигрень, депрессия, тревожность [9], требующих длительной лекарственной терапии. По большей части в форме ОДТ представлены ЛС, используемые в психиатрии и неврологии (рисунок 1). По-видимому, этот факт можно объяснить тем, что пациенты с подобными заболеваниями часто испытывают проблемы с глотанием и при этом должны

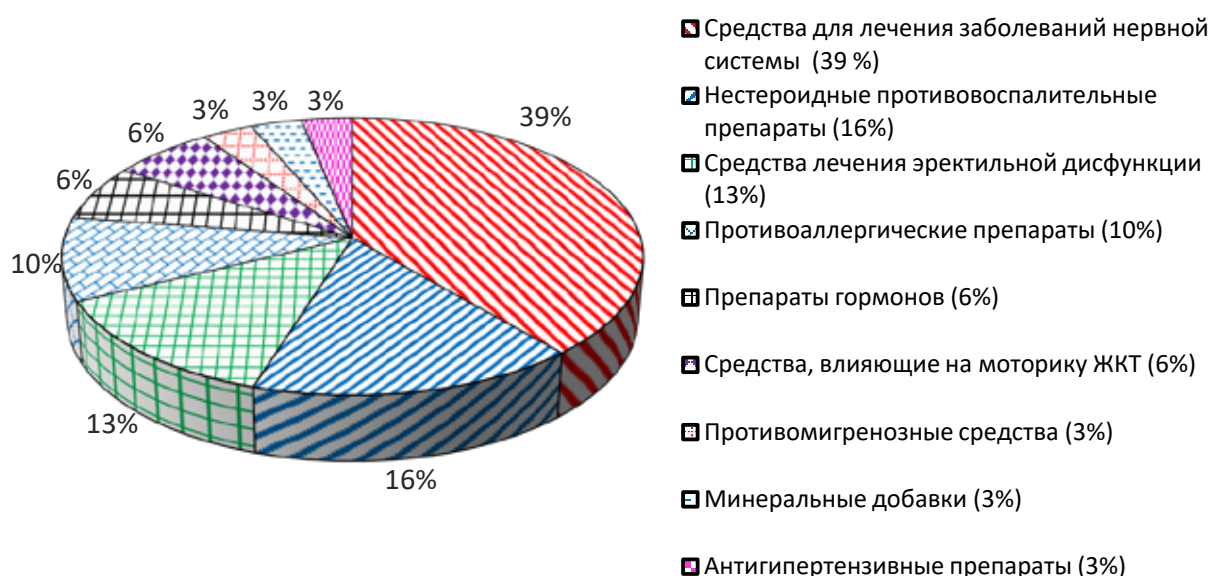


Рисунок 1. – Области применения таблеток, диспергируемых в полости рта (по данным ГРЛС РФ на декабрь 2024 г.)

длительно (более 6 месяцев) принимать назначенное ЛС. Кроме того, данная ЛФ оптимальна с психологической точки зрения: применение ЛП, который не требует запивания водой, не привлекает внимания окружающих, что позволяет избежать социальной стигматизации [10].

На российском фармацевтическом рынке зарегистрировано небольшое количество ЛП в форме ОДТ – всего 31 торговое наименование (таблица 1), что может быть связано со сложностью подбора рецептур и оптимальной технологии их получения. Кроме того, при использовании ОДТ может происходить растворение активной субстанции в слюне и ее всасывание через слизистую оболочку [8]. Значит, регистрация ОДТ в качестве альтернативы

существующему ЛП с немедленным высвобождением должна быть подтверждена исследованиями биоэквивалентности, за исключением случаев, когда заявитель продемонстрирует, что хорошо растворимое действующее вещество (ДВ) не всасывается в полости рта. В таком случае возможно проведение процедуры биовейвер в рамках биофармацевтической классификационной системы (БКС) [8, 11, 12].

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ XV), время распадаемости таблеток, диспергируемых в полости рта, не должно превышать 3 минуты. Согласно рекомендациям [13], ОДТ должны быстро распадаться на языке, образуя легкую для глотания суспензию примерно за 30 секунд.

Таблица 1. – Зарегистрированные в РФ ЛП в форме ОДТ (по данным ГРЛС РФ)

№	Торговое название	Компания-производитель	Страна-производитель
1	Диара® Экспресс	АО «ФП «Оболenskое»	Россия
2	Пассажики® Экспресс		
3	Винпоцетин Экспресс	ЗАО «Канонфарма продакшн»	
4	Рisperидон Экспресс Канон		
5	Силденафил Экспресс Канон		
6	Миладеан	АО «Валента Фарм»	
7	Феназепам®		
8	Найсулид®	АО «АЛИУМ»	
9	Антиква® Рапид	ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»	
10	Визарсин® КУ-Таб®	АО «КРКА, д.д., Ново место»	Словения
11	Заласта® Ку-таб®		
12	Зипрекса® Зидис™		
13	Мирзатен® КУ-таб®		
14	Торендо® КУ-Таб®		
15	Элицея® КУ-Таб®		
16	Аллервэй Экспресс	Атена Драг Деливери Солюшнз Пвт. Лтд.	Индия
17	Мовагейн® Экспресс		
18	Риджамп®		
19	Нимулид	Панацея Биотек Фарма Лтд.	
20	Капориза®	Эмкюр Фармасьютикалз Лимитед	
21	Кетанов® МД	Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.	
22	Зиртал-10	Микро Лабс Лимитед	
23	Кеторол® Экспресс	Д-р Редди`с Лабораторис Лтд	
24	Постинор®ОДТ	ОАО «Гедеон Рихтер»	Венгрия
25	Кавинтон® Комфорте		
26	Золафрен Квик	АО «Адамед Фарма»	Польша
27	Ламиктал®	Делфарм Познань Спулка Акцыйна	
28	Престариум® А	Сервье Индастриз Лтд.	Ирландия
29	Натекаль 1000	Италфармако С.п.А.	Италия
30	Виагра	Фарева Амбуаз	Франция
31	Блогир-3®	Дженефарм С.А.	Греция

Способность ОДТ быстро распадаться при контакте со слюной объясняется быстрым попаданием воды в матрицу таблеток и ее разрушением, поэтому основные подходы к разработке ОДТ включают: максимальное увеличение пористости матрицы таблеток или внесение эффективных разрыхлителей, а также использование в рецептуре хорошо растворимых в воде ВВ [1, 4]. При этом таблетка должна обладать достаточной прочностью, чтобы выдерживать процессы упаковки и транспортировки [1, 14].

Наиболее значимые проблемы, с которыми сталкиваются в процессе разработки рецептуры ОДТ:

1. Высокая скорость дезинтеграции приводит к уменьшению механической прочности таблеток. ОДТ зачастую гигроскопичны и хрупки, не способны сохранять достаточную физическую целостность даже при обычных условиях температуры и влажности, что обуславливает необходимость использования специализированной упаковки [3, 6, 14]. Известно, что стандартные поливинилхлорид/алюминиевые блистерные упаковки проницаемы для водяных паров, поэтому ОДТ, как правило, требуют упаковки в алюминиевые блистеры или стрипы, защищающие от влаги [14].

2. Необходимость добавления корректоров вкуса: ОДТ дезинтегрируются или растворяются в ротовой полости пациента, высвобождая активную фармацевтическую субстанцию (АФС), которая вступает в контакт со вкусовыми рецепторами, поэтому маскировка неприятного вкуса ЛП становится важным фактором для соблюдения пациентом лечения [3, 9, 10, 14].

Вкус, скорость дезинтеграции и стабильность являются ключевыми факторами, которые определяют основные особенности состава ВВ для данной ЛФ.

К основным технологиям изготовления таблеток, диспергируемых в полости рта, можно отнести лиофилизацию, формование, распылительную сушку, сублимацию, массовую экструзию и прямое прессование; кроме того, активно разрабатываются технологии с использованием 3D-печати [2, 3, 14, 15]. Наиболее востребованные в России технологии получения ОДТ в настоящее время – это прямое прессование и прессование после влажной грануляции – отличающиеся простотой

методы, не требующие специализированного оборудования, такого как лиофильные сушилки и формовочные машины, закупка и эксплуатация которых увеличивает общую стоимость производства [16, 17]. Из зарегистрированных в РФ ЛП в форме ОДТ только один (Зипрекса® Зидис™, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) получают лиофилизацией. Таблетки, получаемые методом лиофилизации по запатентованной технологии Zydis®, отличаются отсутствием скользящих, смазывающих, связывающих и дезинтегрирующих веществ, а в роли наполнителей выступают растворимые матрицеобразующие компоненты, такие как маннитол и желатин. Для получения таблеток по этой технологии раствор или суспензию АФС в матрицеобразующем компоненте разливают в блистерные ячейки и быстро замораживают жидким азотом в морозильной камере. Затем замороженные заготовки помещают в вакуумную установку для сублимации [18]. Полученные таблетки обладают высокой пористостью и хрупкостью, а время их дезинтеграции составляет несколько секунд [3, 16]. Большая часть таблеток, получаемая по данной технологии, зарегистрирована в России как «таблетки-лиофилизат» (таблица 2).

Большинство производимых в настоящее время ОДТ получают методом прямого прессования [8]. Прессованные таблетки обычно обладают лучшими механическими свойствами и большей устойчивостью к влажности, чем ОДТ, полученные другими способами [8]. В таблице 3 представлены ВВ, входящие в состав зарегистрированных в Российской Федерации таблеток, диспергируемых в полости рта.

Разумеется, деление ВВ на классы, приведенные в таблице, условно, так как одно и то же ВВ может быть отнесено к двум и более функциональным классам в зависимости от выполняемых функций для конкретного ЛП и технологического процесса его производства. Как правило, наполнители в составе ОДТ могут составлять 0–85%, супердезинтегранты 1–15%, связывающие 5–10%, антифрикционные ВВ 0–10% [15].

Наполнители (разбавители) в технологии ОДТ должны способствовать быстрой дезинтеграции таблетки (например, за счет хорошей растворимости в воде) и иметь приятный для пациента

Таблица 2. – Таблетки-лиофилизат производства Каталент Ю.К. Свиндон Зидис Лтд.
(по данным ГРЛС на декабрь 2024 г.)

Наименование	Состав ВВ	Способ применения
Акаризакс® Гразакс® Итулазакс® Рагвизакс®	Желатин (рыбного происхождения, высокомолекулярный) – 1,50 мг, желатин (рыбного происхождения, стандартной молекулярной массы) – 13,50 мг, маннитол – 12,70 мг, натрия гидроксид – q.s. до pH 7,0–8,0.	Поместить под язык и оставить там до полного растворения. Не следует проглатывать слюну в течение одной минуты после приема препарата.
Минирин® Мелт	Желатин, маннитол, лимонная кислота.	Для приема внутрь. Препарат следует помещать для растворения под язык, не запивая.
Имодиум® Экспресс	Желатин, маннитол, аспартам, ароматизатор мятный, натрия гидрокарбонат.	Внутрь. Таблетку кладут на язык, в течение нескольких секунд она растворяется, после чего ее проглатывают со слюной, не запивая водой.
Мотилиум® ЭКСПРЕСС	Желатин, маннитол, аспартам, ароматизатор мятный, натрия гидрокарбонат.	Таблетки для рассасывания.

Таблица 3. – ВВ, входящие в состав ОДТ, зарегистрированных в РФ

Класс ВВ	Наименование ВВ
Наполнители (разбавители)	Наполнители с функцией связующего и дезинтегранта, не обладающие сладким вкусом: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), кальция карбонат.
	Растворимые наполнители, обладающие сладким вкусом: сахароза, маннитол, лактозы моногидрат, декстрозы моногидрат, изомальт, сорбитол, мальтодекстрин.
Разрыхлители (дезинтегранты)	Супердезинтегранты: кросповидон (типы А/тип В/ CL-SF и др.), кроскармеллоза натрия, натрия крахмала гликолят.
	Набухающие разрыхлители: полиакрилин калия, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) низкозамещенная.
	ВВ, улучшающие смачиваемость таблетки: кальция силикат, полисорбат-80, алюминия-магния силикат (алюмосиликат магния), кремния диоксид коллоидный, натрия лаурилсульфат.
Связывающие	Желатин, гипролоза, алюминия-магния силикат, крахмал кукурузный, гипромеллоза, повидоны (поливинилпирролидоны).
Антифрикционные ВВ (скользящие и смазывающие)	Нерастворимые в воде: магния стеарат, стеариновая кислота, кремния диоксид коллоидный, глицерола дибегенат, тальк, масло соевых бобов частично гидрогенизированное.
	Растворимые в воде: натрия стеарилфумарат, натрия лаурилсульфат.
Корригенты вкуса	Подсластители: аспартам, ацесульфам калия, сукралоза, натрия сахарин, неогесперидин дигидрохалкон.
	Ароматизаторы со вкусом фруктов и ягод, ментол, левоментол.
	Маскировка вкуса за счет пленочного покрытия частиц АФС: гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза (Опадрай®), сополимер бутилметакрилата основной (Эудрагит® Е РО), сополимер бутилметакрилата диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата [1 : 2 : 1], поливинилацетат, этилцеллюлоза.
	Другие корригенты вкуса: бета-циклодекстрин, полакрилин калия, кальция силикат, алюмосиликат магния, кислота лимонная.
Консерванты	Метилпарагидроксибензоат натрия + пропилпарагидроксибензоат натрия, калия сорбат.
Антиоксиданты	Альфа-токоферол, бутилгидроксианизол, пропилгаллат, кислота лимонная.
Красители и пигменты	Железа оксид красный (E172), краситель хинолиновый желтый (E104), индигокармин, Топ Милл® синий, диоксид титана. Оранжевый Опадрай (алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый (E110), железа оксид желтый (E172), индигокармин, алюминиевый лак (E132)).
Другие ВВ	Пенегасители: диметикон. Регулятор кислотности: лимонная кислота.

органолептический профиль, что включает в себя не только вкус ЛП, но и общее ощущение во рту: распавшаяся таблетка не должна вызывать ощущение зернистости и шероховатости [16]. Самым распространенным наполнителем в рассмотренных составах таблеток является маннитол: он может быть единственным наполнителем (в 19% составов) либо в сочетании с другими наполнителями (в 71% составов), в зависимости от технологических и биофармацевтических свойств активной фармацевтической субстанции. Только в 10% случаев вместо маннитола использована смесь лактозы с МКЦ, декстроза или карбонат кальция.

Разрыхлители (дезинтегранты) включают в состав таблеток с целью обеспечения их распадаемости (ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки»). В составе ОДТ можно найти разрыхлители разных групп: традиционные дезинтегранты на основе крахмала и целлюлозы (крахмал кукурузный, ча-

стично прежелатинизированный крахмал, МКЦ), тонко измельченные гидрофильные твердые вещества (коллоидный диоксид кремния, магния алюмосиликат) и дезинтегранты, полученные химической модификацией крахмала, целлюлозы и повидона – супердезинтегранты, такие как кроскармеллоза натрия, кросповидон, натрия крахмала гликолят и низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-НРС) [4, 19, 20]. Кроме того, супердезинтегрирующими свойствами обладают некоторые ионообменные смолы, которые могут применяться и для маскировки вкуса, например, полиакрилин калия [21, 22], а также кальция силикат [4, 22].

Так как быстрая дезинтеграция является одним из важнейших свойств ОДТ, в их состав включают хотя бы один супердезинтегрант (рисунок 2), или комбинацию супердезинтегрантов друг с другом или более слабыми дезинтегрантами, а также с веществами, улучшающими смачивание.



Рисунок 2. – Дезинтегранты в составе ОДТ

Наиболее распространенным супердезинтегрантом в составе ОДТ является кросповидон: он обладает высокой капиллярной активностью и выраженной способностью к гидратации, возрастающей с увеличением размера частиц; практически не образует гелей, а значит, препятствует слипанию частиц таблетки, обеспечивая приятную консистенцию таблеточной массы во рту, без крупных частиц и ощущения зернистости [4, 20]. Кросповидоны различных типов содержатся в 61% рассмотренных составов. В половине случаев используют комбинации дезинтегрантов, включающие в себя 1 или 2 супердезинтегранта, а так-

же классический дезинтегрант (например, крахмал) и вещество, улучшающее смачивание (например, кремния диоксид коллоидный).

При разработке состава ОДТ следует помнить, что дезинтегранты могут ухудшать прессуемость таблеточной массы из-за сферической формы гранул [15], а высокая концентрация супердезинтегрантов может привести к проблемам со стабильностью из-за увеличения гигроскопичности таблетки [16, 23].

Связывающие вещества используют при влажной грануляции для ускорения агломерации порошков в гранулы; они также могут повысить твердость табле-

ток за счет усиления внутригранулярного и внегранулярного взаимодействия [20]. В качестве гранулирующих агентов могут использовать природные полимеры (желатин, крахмал), синтетические полимеры (этилцеллюлоза, гипромеллоза, поливинилпирролидон), сахара (декстроза, сахароза, сорбит) [20, 24, 25]. В качестве сухого связывающего вещества чаще всего выступает МКЦ.

Антифрикционные вещества препятствуют прилипанию к пресс-инструменту таблеточной массы, оказывают смазывающее действие, улучшают текучесть таблетлируемых смесей (ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки»). Кроме того, скользящие вещества могут играть роль в устранении шероховатой текстуры таблетки, улучшая ее органолептический профиль [23]. Наиболее часто используемые в рецептуре ОДТ антифрикционные вещества – это:

- магния стеарат – классическое скользящее вещество в рецептуре таблеток (67,7% составов). Может взаимодействовать с АФС из-за наличия иона магния; вследствие этого несовместим с ацетилсалициловой кислотой, некоторыми витаминами, большинством алкалоидов, и в таких рецептурах может быть заменен на лубриканты растительного происхождения, например, триглицериды жирных кислот соевого или хлопкового масел [26];

- натрия стеарилфумарат. Является растворимой альтернативой стеарату магния, обычно используется при несовместимости АФС с солями магния либо вместе со стеаратом магния для усиления скользящего эффекта [27]; присутствует в четверти рассмотренных составов;

- кремния диоксид коллоидный. Кроме способности улучшать сыпучесть таблеточной смеси [14], характеризуется способностью к улучшению смачиваемости таблетки; нерастворим в воде, содержится в 50% рассмотренных составов.

Следует учитывать, что нерастворимые антифрикционные вещества могут замедлять скорость распадаемости таблетки и растворения ДВ, создавая гидрофобный слой на поверхности частиц, препятствующий смачиванию [20, 26].

Для совершенствования создания ОДТ производители ВВ предлагают различные копроцессные вспомогательные вещества (КВВ), представляющие собой смесь двух или более ВВ разных функци-

ональных классов, полученную методом их совместной обработки [14, 28] и обеспечивающую прочность таблетки, ее быструю дезинтеграцию в ротовой полости а также приятный вкус. КВВ упрощают процесс получения таблеток методом прямого прессования: совместная обработка ВВ помогает улучшить технологические свойства таблеточной массы, такие как текучесть – за счет увеличения округлости частиц, сжимаемость (прессуемость) – за счет сочетания материалов с различной пластичностью и хрупкостью, увеличение пористости материала [8]; и обеспечивают приятный органолептический профиль таблетки [29]. В составе зарегистрированных в РФ ЛП в форме ОДТ присутствуют такие КВВ, как Партек ODT (Pardeck® ODT, производитель – Merck, Германия, в составе – маннитол, кроскармеллоза натрия), Лудифлеш (Ludiflash®, производитель – BASF, Германия, в составе – маннитол, кросповидон, поливинилацетат, повидон), Фармабюрст C1 (Pharmaburst® C1, производитель – SPI Pharma, США, в составе – маннитол, сорбитол, кросповидон, кремния диоксид коллоидный), Ф-МЕЛТ-тип-С (F-Melt® Type C, производитель – Fuji Chemical Industries, Япония, в составе – кросповидон, D-маннит, двухосновный фосфат кальция безводный, МКЦ, ксилит). Такие готовые решения упрощают и удешевляют производственный процесс и исключают необходимость валидации дополнительных стадий производства, устраняя риск их влияния на качество [28, 29].

Так как вкус является важным фактором соблюдения лекарственной терапии пациентами [14, 30], в ОДТ используют различные технологии коррекции вкуса: добавление ароматизаторов и подсластителей, микрокапсулирование, ионный обмен, образование комплекса включения, гранулирование с маскирующими вкус ВВ, адсорбция, использование пролекарств, внесение ингибиторов горечи и другие [14, 31].

Самым простым способом является добавление ароматизаторов и подсластителей: в 71% зарегистрированных в РФ составов включены ароматизаторы, и в 19,4% использовано сочетание двух ароматизаторов. Наиболее популярным подсластителем в таблетках является аспартам, он содержится в 74% рассмотренных составов. В зарубежной практике производ-

ства ОДТ чаще используются такие подсластители, как сукралоза и ацесульфам калия [14]; часто используют комбинации подсластителей. Перспективным ВВ для коррекции вкуса является неогесперидин дигидрохалкон (НГДХ, входит в состав двух ОДТ), являющийся структурным аналогом неогесперидина, флаванона, который в природе содержится в севильских апельсинах (*Citrus aurantium* L.), НГДХ – усилитель вкуса и подсластитель, который в 1000-1500 раз слаще сахарозы и в 20 раз слаще сахара. Его сладость характеризуется длительным сладковато-ментоловым послевкусием и синергическим эффектом с другими подсластителями, такими как ацесульфам калия, аспартам, полиолы и сахарин. В отличие от многих синтетических подсластителей, его можно назвать полезным за счет наличия антиоксидантного действия. Кроме того, НГДХ устойчив к нагреванию [20, 32]. Послевкусие – это еще один важный фактор, который следует учитывать при разработке рецептуры ОДТ, так как искусственные подсластители, такие как аспартам и сахарин натрия, могут оставлять горькое металлическое послевкусие [16]. Этого недостатка лишен такой подсластитель, как сукралоза (13% составов), а ее сладость превышает сладость сахарозы в 600 раз.

Для ОДТ, имеющих в составе горькие АФС, зачастую необходимо предотвратить контакт активной субстанции со вкусовыми рецепторами. Для этих целей могут использоваться:

- Бета-циклодекстрин (β-циклодекстрин). Как правило, его применяют для улучшения растворимости и биодоступности АФС, но также он помогает маскировать неприятный вкус за счет образования комплекса включения [14, 20, 33].

- Силикат кальция. Чаще используют как разрыхлитель (при вводе около 5% по массе), но также показана его способность маскировать вкус водорастворимой АФС за счет захвата ее пористой структурой силиката кальция в процессе влажной грануляции [4, 34].

- Алюминия-магния силикат (алюмометасиликат магния). Чаще применяют в концентрации 2–10% как связывающее вещество и разрыхлитель; может маскировать горький вкус АФС при влажной грануляции и использоваться в твердых самоэмульгирующихся системах достав-

ки ЛС [20, 34]. При прямом прессовании внесение силиката кальция или алюмометасиликата магния улучшает прессуемость и сыпучесть таблеточной массы [14].

- Полакрилин калия. Является слабокислотной катионообменной смолой, за счет образования комплекса с АФС может быть использован для маскировки вкуса и модифицированного высвобождения [31, 35, 36]. Но чаще его используют как разрыхлитель в концентрации 2–10% за счет хорошей способности к набуханию [19].

В ситуации, когда АФС имеет настолько интенсивный неприятный вкус, что требуется полностью изолировать ее от контакта со вкусовыми рецепторами, используют пленочные покрытия [14, 37]. Маскировка вкуса с помощью пленочного покрытия может быть осуществлена как с помощью влажной грануляции, так и микрокапсулированием с использованием метода распылительной сушки [14, 38]. При нанесении оболочек могут быть использованы лаурилсульфат натрия, коллидон К30 или коллидон К25, с помощью которых регулируют размер пор пленочной оболочки [20] и микронизированный аморфный диоксид кремния, который облегчает нанесение оболочки распылением [39].

Консерванты и антиоксиданты в составе ОДТ встречаются достаточно редко (в 6% и 10% рассмотренных составов соответственно), так как необходимость их внесения зависит от свойств активной субстанции и особенностей процесса производства.

Красители и пигменты представлены в 16% ОДТ. Хотя окрашивающие ВВ придают привлекательный внешний вид и способствуют идентификации ЛП и узнаваемости бренда [40], мнения о целесообразности их использования в ЛП различаются, так сейчас все больше внимания уделяется действию таких ВВ на организм. Так, краситель хинолиновый желтый (Кеторол® Экспресс) не рекомендуется употреблять лицам, чувствительным к аспирину (салицилатам), поскольку есть сведения, что он может вызывать аллергию, астму, дерматит, кожную сыпь. Данный синтетический краситель запрещен к употреблению в Норвегии, Японии, США [41, 42]. Такое соединение, как индигокармин (Кетанов® МД), нельзя считать инертным ВВ, так как он взаимодействует с системой цитохрома P450, неконкурентно ингибируя CYP2A6

[43].

Таким образом, можно выделить ВВ, наиболее часто используемые в технологии таблеток, диспергируемых в полости рта:

1) Маннитол. Использован как основной наполнитель в 77% рассмотренных составов. Обладает высокой пластичностью и низкой гигроскопичностью, быстро растворяется при контакте со слюной, имеет слабо-сладкий вкус и дает ощущение прохлады во рту [20, 44].

2) МКЦ, содержится в 35% рассмотренных составов, улучшает сыпучесть и прессуемость таблеточных смесей и увеличивает прочность таблеток. В зависимости от выполняемой функции вводится в ЛФ в различных количествах: как антиадгезив 5–20%; разрыхлитель для таблеток 5–15% связывающее/разбавитель 20–90% [20].

3) Кросповидон (61% составов). Супердизинтегрант. Чем больше размер частиц дезинтегранта, тем выше скорость распада таблетки. Эффективная концентрация 2–5% [20,19].

4) Кроскармеллоза натрия (32% составов). Супердизинтегрант. Проявляет высокую капиллярную активность с минимальным гелеобразованием. Степень и скорость набухания зависит от pH и ионной силы среды. Кислая среда значительно уменьшает скорость проникновения жидкости и эффективность дезинтегранта [19].

5) Крахмалы (35% составов). Крахмал кукурузный – для использования в качестве разрыхлителя требует внесения в большом количестве (10–15%), что снижает прочность таблеток [4, 19]. Прежелатинизированный модифицированный крахмал – более эффективный разрыхлитель (используется в количестве от 5 до 10% по массе) и обладает лучшей прессуемостью по сравнению с нативным крахмалом [4, 20], также используется как связывающее и наполнитель. Прежелатинизированный крахмал может быть чувствителен к неблагоприятному воздействию стеарата магния на твердость и растворимость таблеток, и в этом случае лучшей альтернативой стеарату магния является стеариновая кислота [20].

6) Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ, гипролоза, 26% составов). Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-HPC) – это эффективный дезинтегрант, способ-

ствующий образованию относительно мелких распадающихся частиц; также может выполнять роль сухого связывающего вещества, увеличивая твердость таблеток. [4, 20, 45]. В качестве дезинтегранта используется в количестве 1–5% от массы ЛФ, наилучшим набуханием характеризуются ГПЦ LH-11 и LH-21 [4].

7) Кремния диоксид коллоидный, глйдант (58% составов). Улучшает текучесть порошков [14] и смачиваемость таблетки, способствуя ее дезинтеграции [4, 44]. Рекомендуемая норма ввода – до 10% (ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки»). В больших количествах – ухудшит распадаемость таблеток, как правило, используется в концентрациях 0,1–1,0% [20].

8) Магния стеарат (68% составов). Эффективное смазывающее вещество (лубрикант). Может уменьшать скорость дезинтеграции, препятствуя проникновению растворяющей среды в таблетку [44]. Рекомендуемая норма ввода – до 1% (ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки»).

9) Аспартам (77% составов). Синтетический подсластитель, в 180–200 раз слаще сахарозы, но может оставлять неприятное горьковатое послевкусие [20].

10) Ароматизаторы (81% составов). Наиболее часто используемые – мята и апельсин.

Приведенный список ВВ может составить основу для подбора состава оригинального ЛП в форме таблетки, диспергируемой в полости рта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОДТ обладают потенциальными преимуществами перед обычными твердыми пероральными ЛФ, поскольку они повышают приверженность пациентов к лечению за счет быстрого начала действия ЛП и приятного вкуса, удобства и простоты применения. Наиболее распространенной технологией получения ОДТ является прямое прессование – экономичный метод, не требующий узкоспециализированного оборудования и доступный большинству производителей ЛП. При разработке состава ОДТ особое внимание уделяют увеличению пористой структуры таблеток и введению в их состав эффективных дезинтегрантов для быстрого распада при помещении таблеток в полость рта. Важную роль играет выбор безопасных и эф-

фективных корригентов вкуса и запаха, а также методов устранения горечи АФС. Материалы, обобщенные в данном обзоре, могут быть основой для создания новых лекарственных препаратов в форме таблеток, диспергируемых в полости рта.

SUMMARY

A. I. Kuznetsova, M. V. Karlina,
V. M. Kosman, M. N. Makarova,
V. G. Makarov

EXCIPIENTS IN THE FORMULATION OF TABLETS DISINTEGRATED IN THE ORAL CAVITY

Tablets disintegrated in the oral cavity (ODT) increase patient compliance due to their pleasant taste, rapid onset of action, convenience and the ease of use. The key factor determining efficacy, safety and organoleptic characteristics of this dosage form is correct choice of excipients which determines relevance of collecting and systematizing information on this topic. The aim of the work was to review the excipients used in the formulation of orally disintegrated tablets using the example of drugs registered in the Russian Federation (RF). When performing the work open sources containing information about excipients in the ODT were used: the State Register of Medicines of Ministry of Health of the Russian Federation, instructions for the medical use for drugs. Scientific publications search was done in the electronic databases PubMed, Web of Science, e-Library, ResearchGate, CyberLeninka, Yandex and Google patents.

As a result of the study, the most significant problems of ODT formulation developing are highlighted - low mechanical strength of the tablet and necessity to add flavor corrigents; direct compression method is noted as the most common technology of producing ODT. Available information analysis allowed us to make a list of the most relevant excipients for selecting the composition of the original drug in the form of an orally disintegrated tablet. The materials summarized in this review will ensure that specialists involved in the development of dosage forms are informed, expand their professional horizons and can become the basis for the development of new drugs in the ODT form.

Keywords: pharmaceutical development, excipients, formulation, orally disintegrated tablets, ODT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation / P. Nagar, K. Singh, I. Chauhan [et al.] // Journal of applied pharmaceutical science. – 2011. – Vol. 1, N 4. – P. 35–45.

2. Çomoğlu, T. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use / T. Çomoğlu, E. D. Ozyilmaz // Pharmaceutical development and technology. – 2019. – Vol. 24, N 7. – P. 902–914. – DOI: 10.1080/10837450.2019.1615090.

3. Еремин, В. А. Перорально диспергируемые таблетки: механизмы, методы изготовления, проблемы и достижения / В. А. Еремин, Е. В. Блынская, В. В. Буюева // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2023. – № 6. – С. 25–32. – DOI: 10.33920/med-13-2306-03. – URL: <https://panor.ru/articles/peroralno-dispergiруемые-tabletki-mekhanizmy-metody-izgotovleniya-problemy-i-dostizheniya/99608.html#> (дата обращения: 15.01.2025).

4. Immediate-release dosage form; focus on disintegrants use as a promising excipient / V. G. Kute, R. S. Patil, V. G. Kute, P. D. Kaiuse // Journal of drug delivery and therapeutics. – 2023. – Vol. 13, N 9. – P. 170–180. – DOI: 10.22270/jddt.v13i9.6217. – URL: https://www.researchgate.net/publication/287214505_THE_DYES_FROM_MEDICINAL_CAPSULES (date of access: 15.01.2025).

5. Fast dissolving tablets: a review / A. Masih, A. Kumar, S. Singh, A. K. Tiwari // International journal of current pharmaceutical research. – 2017. – Vol. 9, N 2. – P. 8–18. – DOI: 10.22159/ijcpr.2017v9i2.17382.

6. Matawo, N. Optimal Design, characterization and preliminary safety evaluation of an edible orodispersible formulation for pediatric tuberculosis pharmacotherapy / N. Matawo, O. A. Adeleke, J. Wesley-Smith // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, N 16. – DOI: 10.3390/ijms21165714. – URL: https://www.researchgate.net/publication/343547298_Optimal_Design_Characterization_and_Preliminary_Safety_Evaluation_of_an_Edible_Orodispersible_Formulation_for_Pediatric_Tuberculosis_Pharmacotherapy (date of access: 15.01.2025).

7. Леонова, М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1 / М. В. Леонова // Лечебное дело. – 2009. – № 4. – С. 21–31. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-lekarstvennye-formy-i-sistemy-dostavki-lekarstvennyh-sredstv-osobennosti-peroralnyh-lekarstvennyh-form-chast-1> (дата обращения: 15.01.2025).

8. Investigating the Impact of Co-processed Excipients on the Formulation of Bromhexine Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets

- (ODTs) / K. Woyna-Orlewicz, W. Brniak, W. Tatara [et al.] // *Pharmaceutical research*. – 2023. – Vol. 40, N 12. – P. 2947–2962. – DOI: 10.1007/s11095-023-03605-x. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726407/> (date of access: 15.01.2025).
9. Orally Disintegrating Tablet Market. – URL: <https://www.fortunebusinessinsights.com/orally-disintegrating-tablet-market-109755> (date of access: 15.01.2025).
10. Олейчик, И. В. Преимущества применения орально-диспергируемой формы эсциталопрама в клинической практике / И. В. Олейчик, П. А. Баранов // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2021. – № 1/2. – С. 18–26. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/preimuschestva-primeneniya-oralno-dispergiruemoy-formy-estsitaloprama-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 15.01.2025).
11. Guideline on the Investigation of Bioequivalence / European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. – 2010. – 20 Jan. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf (date of access: 15.01.2025).
12. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 85 // *Альта Софт* : [сайт]. – URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0085/> (дата обращения: 15.01.2025).
13. Guidance for industry. Orally disintegrating tablets : guidance for industry from US Food and Drug Administration. – 2008. – URL: <https://www.fda.gov/media/70877/download> (date of access: 15.01.2025).
14. Orodispersible dosage forms with rhinacanthin-rich extract as a convenient formulation dedicated to pediatric patients / T. Suksawat, W. Brniak, E. Łyszczarz [et al.] // *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). – 2024. – Vol. 17, N 8. – P. 994. – DOI: 10.3390/ph17080994. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39204099/> (date of access: 15.01.2025).
15. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System / P. A. Hannan, J. A. Khan, A. Khan, S. Safiullah // *Indian journal of pharmaceutical sciences*. – 2016. – Vol. 78, N 1. – P. 2–7. – DOI: 10.4103/0250-474x.180244.
16. Liew, K. B. Taste-masked and affordable donepezil hydrochloride orally disintegrating tablet as promising solution for non-compliance in Alzheimer's disease patients / K. B. Liew, Y. T. Tan, K. K. Peh // *Drug development and industrial pharmacy*. – 2015. – Vol. 41, N 4. – P. 583–593. – DOI: 10.3109/03639045.2014.884130.
17. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта / Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев [и др.] // *Фармация*. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 17–23. – DOI: 10.29296/25419218-2019-02-03.
18. Климович, Э. В. Zydis® – уникальная технология производства таблеток-лиофилизат Имодиум®Экспресс / Э. В. Климович, М. А. Арутюнян. – URL: <https://www.imodium.ru/preparat-imodium/technologiya-zydis> (дата обращения: 15.01.2025).
19. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе / И. Е. Смехова, В. А. Вайнштейн, Ю. М. Ладутько [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2018. – № 4. – С. 62–72.
20. Handbook of pharmaceutical excipients / ed.: P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. – 8th ed. – Washington : Pharmaceutical Press, 2017. – URL: <https://www.webofpharma.com> (date of access: 15.01.2025).
21. Patil, A. M. A review orally disintegrating tablets: recent advancement in formulation & new market opportunities / A. M. Patil, J. K. Patil, S. P. Pawar // *International journal of pharma research & review*. – 2012. – Vol. 3, N 4. – URL: https://www.academia.edu/105238105/Oral_Disintegrating_Tablets_A_Review (date of access: 15.01.2025).
22. Влияние дезинтегрантов различного типа на показатели качества таблеток на основе микрокристаллической целлюлозы / Н. Б. Демина, Н. В. Бобкова, Е. А. Солодун [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2018. – Т. 52, № 9. – С. 32–36. – DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-32-36.
23. Fast dissolving tablet: A review on revolution of novel drug delivery system and new market opportunities / D. Bhowmik, Chiranjib, J. Jaiswal [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Technology : IJPT*. – 2009. – URL: https://www.researchgate.net/publication/287835268_An_overview_of_fast_dissolving_tablets (date of access: 15.01.2025).
24. ПВП. – URL: https://atamanchemicals.com/polyvinylpyrrolidone-k-25_u30420/?lang=RU (дата обращения: 15.01.2025).
25. Тишков, Т. М. Современные вспомогательные вещества / Т. М. Тишков, А. В. Погребняк, Л. В. Погребняк // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 2, ч. 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22742> (дата обращения: 15.01.2025).
26. Хаджиева, З. Д. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов / З. Д. Хаджиева, А. В. Кузнецов, Д. В. Бирюкова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 5-2. – С. 436–440.
27. Критерии выбора технологии получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой / Г. В. Трусков, Б. В. Бровченко, Ж. М. Козлова, И. И. Краснюк // *Разработка и*

регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 165–172. – DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1467.

28. Копроцессные вспомогательные вещества, особенности и современный ассортимент / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, Д. В. Юдина [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – № 4. – С. 55–67.

29. Ludiflash® // Pharma Excipients. – URL: <https://www.pharmaexcipients.com/product/ludiflash> (дата обращения: 15.01.2025).

30. Принципы коррекции органолептических свойств лекарственных веществ, обладающих горьким вкусом / М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, А. А. Моисеева, И. И. Краснюк // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2020. – № 1. – С. 25–32. – DOI: 10.33920/med-13-2001-02. – URL: <https://panor.ru/articles/printsipy-korreksii-organolepticheskikh-svoystv-lekarstvennykh-veshchestv-obladayushchikh-gorkim-vkusom/32773.html#> (дата обращения: 15.01.2025).

31. Arji, K. Taste masking technologies: A review / K. Arji, S. K. Rada // Advanced drug delivery reviews. – 2019. – URL: https://www.researchgate.net/publication/341286175_TASTE_MASKING_TECHNOLOGIES_A_REVIEW (date of access: 15.01.2025).

32. Неогесперидин дигидрохалкон. – URL: <https://atamanchemicals.com/neohesperidin-dihydrochalcone-nhdc-u26628/?lang=RU> (дата обращения: 15.01.2025).

33. Reduction of bitterness of antihistaminic drugs by complexation with β -cyclodextrins / N. Ono, Y. Miyamoto, T. Ishiguro [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2011. – Vol. 100, N 5. – P. 1935–1943. – DOI: 10.1002/jps.22417.

34. Пат. RU2583935C2. Фармацевтическая композиция для перорального введения с маскированным вкусом и способ ее получения : заявлено 27.11.2015 : опубл. 10.05.2016 / Чан Х. Ч., Парк С. Х., Кан Б. Х. ; заявитель Дэвунг Фармасьютикал Ко. – URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2583935C2_20160510 (дата обращения: 15.01.2025).

35. In vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex / J. I. Kim, S. M. Cho, J. H. Cui [et al.] // International journal of pharmaceutics. – 2013. – Vol. 455, N 1/2. – P. 31–39. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.07.072. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23933050/> (date of access: 15.01.2025).

36. Вспомогательные вещества для применения в технологии резинок жевательных лекарственных / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, С. В. Тишков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 3–9. – DOI: 10.29296/25877313-2020-06-01. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vspomogatelnye-veschestva-dlya-primeneniya-v-tehnologii>

rezinok-zhevatelnyh-lekarstvennyh (дата обращения: 15.01.2025).

37. Пат. RU2554740C2. Композиции перорально распадающихся таблеток, содержащие комбинации высоко- и низкодозовых лекарственных средств : заявлено 03.05.2010 : опубл. 27.06.2015 / Венкатеш Г. М., Клэвенджер Д., Госселин М., Лай Ц. В. ; заявитель Апталис Фарматек, Инк. – URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2554740C2_20150627 (дата обращения: 15.01.2025).

38. Preparation of sildenafil citrate microcapsules and in vitro/in vivo evaluation of taste masking efficiency / E. J. Yi, J. Y. Kim, Y. S. Rhee [et al.] // International journal of pharmaceutics. – 2014. – Vol. 466, N 1/2. – P. 286–295. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.03.001. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607218/> (date of access: 15.01.2025).

39. Сополимер акриловой кислоты. – URL: <https://witec.ru/pharmaceutical/film-coatings-tablets/sopolimer-akrilovoj-kisloty/> (дата обращения: 15.01.2025).

40. The Importance of Food Colors: Impact on Appeal Perception. – URL: <https://hridhanchem.com/food-colors-importance-in-pharmaceutical/> (date of access: 15.01.2025).

41. Смирнов, Е. В. Хинофталоновые красители – Хинолиновый желтый, Е 104 / Е. В. Смирнов // Пищевые красители : справочник / Е. В. Смирнов. – Санкт-Петербург : Профессия. – 2009. – Гл. 5. – С. 85–86.

42. The dyes from medicinal capsules / A. Nita, D. Gitea, D. M. Tit [et al.] // Analele Universității din Oradea, Fascicula: Ecotoxicologie, Zootehnie și Tehnologii de Industrie Alimentară. – 2015. – Vol. 14. – URL: https://www.researchgate.net/publication/287214505_THE_DYES_FROM_MEDICINAL_CAPSULES / (date of access: 15.01.2025).

43. Swerlick, R. A. Medication Dyes as a Source of Drug Allergy / R. A. Swerlick, C. F. Campbell // Journal of drugs in dermatology: JDD. – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 99–102. – URL: https://jddonline.com/articles/medication-dyes-as-a-source-of-drug-allergy-S1545961613P0099X/?_page=4 (date of access: 15.01.2025).

44. Сравнительное биофармацевтическое исследование твердых лекарственных форм фебуксостата / М. В. Ларский, Д. С. Золотых, А. С. Чиряпкин, В. В. Верниковский // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 6. – С. 78–94. – DOI: 10.47407/kr2022.3.4.0012090p. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-biofarmatsevticheskoe-issledovanie-tverdyh-lekarstvennyh-form-febuxsostata> (дата обращения: 15.01.2025).

45. Низкозамещенная Гидроксипропилцеллюлоза (L-HPC) USP, NF, EP. – URL: <http://www.fengchengroup.net/excipients/popular-excipients/low-substituted-hydroxypropyl-cellulose-l-hpc.html> (дата обращения: 15.01.2025).

REFERENCES

1. Nagar P, Singh K, Chauhan I, Verma M, Yasir M, Khan A, et al. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *J Appl Pharm Sci.* 2011;1(4):35–45.
2. Çomoglu T, Ozyilmaz ED. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(7):902–14. doi: 10.1080/10837450.2019.1615090
3. Eremin VA, Blynskaia EV, Bueva VV. Orally disintegrating tablets: mechanisms, preparation methods, problems and achievements. *Farmatsevticheskoe delo i tekhnologiya lekarstv.* 2023;6(25–32). doi: 10.33920/med-13-2306-03. URL: <https://panor.ru/articles/peroralno-dispergiruemye-tabletki-mekhanizmy-metody-izgotovleniya-problemy-i-dostizheniya/99608.html#> (data obrashcheniia: 15.01.2025). (In Russ.)
4. Kute VG, Patil RS, Kute VG, Kaiuse PD. Immediate-release dosage form; focus on disintegrants use as a promising excipient. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2023;13(9):170–80. doi: 10.22270/jddt.v13i9.6217. URL: https://www.researchgate.net/publication/287214505_THE_DYES_FROM_MEDICINAL_CAPSULES (date of access: 2025 Jan 15)
5. Masih A, Kumar A, Singh S, Tiwari AK. Fast dissolving tablets: a review. *Int J Curr Pharm Res.* 2017;9(2):8–18. doi: 10.22159/ijcpr.2017v9i2.17382
6. Matawo N, Adeleke OA, Wesley-Smith J. Optimal Design, characterization and preliminary safety evaluation of an edible orodispersible formulation for pediatric tuberculosis pharmacotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16). doi: 10.3390/ijms21165714. URL: https://www.researchgate.net/publication/343547298_Optimal_Design_Characterization_and_Preliminary_Safety_Evaluation_of_an_Edible_Orodispersible_Formulation_for_Pediatric_Tuberculosis_Pharmacotherapy (date of access: 2025 Jan 15)
7. Leonova MV. New dosage forms and drug delivery systems: features of oral dosage forms. Part 1. *Lechebnoe delo.* 2009;4(21–31). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-lekarstvennye-formy-i-sistemy-dostavki-lekarstvennyh-sredstv-osobennosti-peroralnyh-lekarstvennyh-form-chast-1> (data obrashcheniia: 2025 Janv 15). (In Russ.)
8. Woyna-Orlewicz K, Brniak W, Tatara W, Strzebonska M, Haznar-Garbacz D, Szafraniec-Szczesny J, et al. Investigating the Impact of Co-processed Excipients on the Formulation of Bromhexine Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets (ODTs). *Pharm Res.* 2023;40(12):2947–62. doi: 10.1007/s11095-023-03605-x. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726407/> (date of access: 2025 Jan 15)
9. Orally Disintegrating Tablet Market. URL: <https://www.fortunebusinessinsights.com/orally-disintegrating-tablet-market-109755> (date of access: 2025 Jan 15)
10. Oleichik IV, Baranov PA. Advantages of using the orally dispersible form of escitalopram in clinical practice. *Sovremennaya terapiia v psikiatrii i nevrologii.* 2021;1(2):18–26. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/preimushchestva-primeneniya-oralno-dispergiruemoy-formy-estsitaloprama-v-klinicheskoy-praktike> (data obrashcheniia: 2025 Janv 15). (In Russ.)
11. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010 Jan 20. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf (date of access: 2025 Jan 15)
12. About approval of Rules of carrying out researches of bioequivalence of medicines within the Eurasian Economic Union : reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 85. *Al'ta Soft* : [sait]. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0085/> (data obrashcheniia: 2025 Janv 15). (In Russ.)
13. Guidance for industry. Orally disintegrating tablets : guidance for industry from US Food and Drug Administration. 2008. URL: <https://www.fda.gov/media/70877/download> (date of access: 2025 Jan 15)
14. Suksawat T, Brniak W, Łyszczarz E, Wesoly M, Ciosek-Skibińska P, Mendyk A. Orodispersible dosage forms with rhinacanthin-rich extract as a convenient formulation dedicated to pediatric patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(8):994. doi: 10.3390/ph17080994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39204099/> (date of access: 2025 Jan 15)
15. Hannan PA, Khan JA, Khan A, Safiullah S. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. *Indian J Pharm Sci.* 2016;78(1):2–7. doi: 10.4103/0250-474x.180244
16. Liew KB, Tan YT, Peh KK. Taste-masked and affordable donepezil hydrochloride orally disintegrating tablet as promising solution for non-compliance in Alzheimer's disease patients. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(4):583–93. doi: 10.3109/03639045.2014.884130
17. Blynskaia EV, Tishkov SV, Alekseev KV, Minaev SV, Marakhova AI. Features of the design of freeze-dried orally disintegrating tablets. *Farmatsiia.* 2019;68(2):17–23. doi: 10.29296/25419218-2019-02-03. (In Russ.)
18. Klimovich EV, Arutiunian MA. Zydis® – the unique technology of tablet- lyophilizat Imodium®Express. URL: <https://www.imodium.ru/preparat-imodium/tehnologiya-zydis> (data obrashcheniia: 2025 Janv 15). (In Russ.)
19. Smekhova IE, Vainshtein VA, Ladut'ko IuM, Druzhininskaia OV, Turetskova NN. Disintegrants and their influence on the dissolution of substances of biopharmaceutical classification system classes. *Razrabotka i registratsiia*

lekarstvennykh sredstv. 2018;(4):62–72. (In Russ.)

20. Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, USA : Pharmaceutical Press; 2017. URL: <https://www.webofpharma.com> (date of access: 2025 Jan 15)

21. Patil AM, Patil JK, Pawar SP. A review orally disintegrating tablets: recent advancement in formulation & new market opportunities. Int J Pharma Res Rev. 2012;3(4). URL: https://www.academia.edu/105238105/Oral_Disintegrating_Tablets_A_Review (date of access: 2025 Jan 15)

22. Demina NB, Bobkova NV, Solodun EA, Anurova MN, Bakhrushina EO, Krasniuk II. The influence of different types of disintegrants on the quality indicators of tablets based on microcrystalline cellulose. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2018;52(9):32–6. doi: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-32-36. (In Russ.)

23. Bhowmik D, Chiranjib, Jaiswal J, Dubey V, Ch M, Ira. Fast dissolving tablet: A review on revolution of novel drug delivery system and new market opportunities. International Journal of Pharmacy and Technology : IJPT. 2009. URL: https://www.researchgate.net/publication/287835268_An_overview_of_fast_dissolving_tablets (date of access: 2025 Jan 15)

24. PVP. URL: https://atamanchemicals.com/polyvinylpyrrolidone-k-25_u30420/?lang=RU (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

25. Tishkov TM, Pogrebniak AV, Pogrebniak LV. Modern accessory materials. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2015;(2 Chast' 1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22742> (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

26. Khadzhieva ZD, Kuznetsov AV, Biriukova DV. Technological aspects of use of auxiliary substances in manufacture of medical products. Fundamental'nye issledovaniia. 2012;(5-2):436–40. (In Russ.)

27. Trusov GV, Brovchenko BV, Kozlova ZhM, Krasniuk II. Technology Criteria for the Manufacturing of Rebamipide Film-coated Tablets. Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv. 2023;12(4):165–72. doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1467. (In Russ.)

28. Alekseev KV, Blynskaia EV, Iudina DV, Bueva VV, Alekseev VK, Adzhienko VV, i dr. Co-processing excipients, features and modern assortment. Voprosy obespecheniia kachestva lekarstvennykh sredstv. 2020;(4):55–67. (In Russ.)

29. Ludiflash®. Pharma Excipients. URL: <https://www.pharmaexcipients.com/product/ludiflash> (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

30. Anurova MN, Bakhrushina EO, Moiseeva AA, Krasniuk II. Principles of correction of organoleptic properties of medicinal substances with a bitter taste. Farmatsevticheskoe delo i tekhnologiiia lekarstv. 2020;(1):25–32. doi:

10.33920/med-13-2001-02. URL: <https://panor.ru/articles/printsipy-korreksii-organolepticheskikh-svoystv-lekarstvennykh-veshchestv-obladayushchikh-gorkim-vkusom/32773.html#> (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

31. Arji K, Rada SK. Taste masking technologies: A review. Adv Drug Deliv Rev. 2019. URL: https://www.researchgate.net/publication/341286175_TASTE_MASKING_TECHNOLOGIES_A_REVIEW (date of access: 2025 Jan 15)

32. Neohesperidine dihydrochalcone. URL: https://atamanchemicals.com/neohesperidin-dihydrochalcone-nhdc_u26628/?lang=RU (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

33. Ono N, Miyamoto Y, Ishiguro T, Motoyama K, Hirayama F, Iohara D, et al. Reduction of bitterness of antihistaminic drugs by complexation with β -cyclodextrins. J Pharm Sci. 2011;100(5):1935–43. doi: 10.1002/jps.22417

34. Chan KhCh, Park SKh, Kan BKh, izobretateli; Devung Farmas'iutikal Ko, zaiavitel'. Pharmaceutical composition for oral administration with masked taste and method for its preparation. Patent Rossiiskoi Federatsii RU2583935C2. 2016 Mai 10. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2583935C2_20160510 (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

35. Kim JI, Cho SM, Cui JH, Cao QR, Oh E, Lee BJ. In vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex. Int J Pharm. 2013;455(1-2):31–9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.07.072. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23933050/> (date of access: 2025 Jan 15)

36. Alekseev KV, Blynskaia EV, Tishkov SV, Bueva VV, Ivanov AA. Excipients for use in the technology of chewing gums for medicinal products. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2020;23(6):3–9. doi: 10.29296/25877313-2020-06-01. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vspomogatelnye-veschestva-dlya-primeneniya-v-tehnologii-rezinok-zhevatelnyh-lekarstvennyh> (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

37. Venkatesh GM, Klevendzher D, Gosselin M, Lai TsV, izobretateli; Aptalis Farmatek, Ink, zaiavitel'. Orally disintegrating tablet compositions containing combinations of high- and low-dose medicinal products. Patent Rossiiskoi Federatsii RU2554740C2. 2015 Iiun' 27. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2554740C2_20150627 (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

38. Yi EJ, Kim JY, Rhee YS, Kim SH, Lee HJ, Park CW, et al. Preparation of sildenafil citrate microcapsules and in vitro/in vivo evaluation of taste masking efficiency. Int J Pharm. 2014;466(1-2):286–95. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.03.001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607218/> (date of access: 2025 Jan 15).

39. Copolymer of acrylic acid. URL: <https://witec.ru/pharmaceutical/film-coatings-tablets/>

sopolimer-akrilovoj-kisloty/ (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

40. The Importance of Food Colors: Impact on Appeal Perception. URL: <https://hridhanchem.com/food-colors-importance-in-pharmaceutical/> (date of access: 2025 Jan 15)

41. Smirnov EV. Quinophthalone dyes – Quinoline yellow, E 104. V: Smirnov EV. Pishchevye krasiteli : spravochnik. Sankt-Peterburg, RF : Professii; 2009. Glava 5; s. 85–6. (In Russ.)

42. Nita A, Gitea D, Tit DM, Simona B, Banica F. The dyes from medicinal capsules. Analele Universității din Oradea, Fascicula: Ecotoxicologie, Zootehnie și Tehnologii de Industrie Alimentară. 2015;14. URL: https://www.researchgate.net/publication/287214505_THE_DYES_FROM_MEDICINAL_CAPSULES (date of access: 2025 Jan 15)

43. Swerlick RA, Campbell CF. Medication Dyes as a Source of Drug Allergy. J Drugs Dermatol. 2013;12(1):99–102. URL: https://jddonline.com/articles/medication-dyes-as-a-source-of-drug-allergy-S1545961613P0099X/?_page=4 (date of access: 2025 Jan 15)

44. Larskii MV, Zolotikh DS, Chiriapkin AS, Vernikovskii VV. Comparative

biopharmaceutical study of solid dosage forms of febuxostat. Klinicheskii razbor v obshchei meditsine. 2022;(6):78–94. doi: 10.47407/kr2022.3.4.0012090p. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-biofarmatsevticheskoe-issledovanie-tverdyh-lekarstvennyh-form-febuxostata> (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

45. Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose (L-HPC) USP, NF, EP. URL: <http://www.fengchengroup.net/excipients/popular-excipients/low-substituted-hydroxypropyl-cellulose-l-hpc.html> (data obrashcheniia: 2025 Ianv 15). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

188663, Российская Федерация,
Ленинградская область, Всеволожский район,
г. п. Кузьмолловский, Заводская улица, 3-245,
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
отдел технологии, кинетики и
анализа лекарственных средств,
тел. +7 (812) 603-74-28 доб. 326,
e-mail: kuznetsova.ai@doclinika.ru,
Кузнецова А. И.

Поступила 17.03.2025 г.