

gorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms": postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 6 iuliia 2018 g № 60. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (data obrashcheniia: 12.12.2025). (In Russ.)

10. Respublikanskoe unitarnoe proizvodstvennoe predpriiatie «Belmedpreparaty». Pharmaceutical information and production portal of the RUE "Belmedpreparaty". URL: https://belmedpreparaty.com/produkt-siya/all/?PAGEN_1=29 (data obrashcheniia: 11.12.2025). (In Russ.)

11. Mahnik S, Lenz K, Weissenbache N, Mader RM, Fuerhacker M. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system. *Chemosphere*. 2007;66(1):30–7. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.051

12. Martín J, Camacho-Muñoz D, Luis Santos J, Aparicio I, Alonso E. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater. *Water Air Soil Pollut*. 2014;225(3):1896. doi: 10.1007/s11270-014-1896-y

13. Kosjek T, Heath E. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *Trends Analyt Chem*. 2011;30(7):1065–87. doi: 10.1016/j.trac.2011.04.007

14. Zoukova R, Kovalova L, Blaha L, Dott W. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites. *Chemosphere*. 2010;81(2):253–60. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.029

15. On the procedure for handling medical waste: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp. Belarus' i M-va prirodnykh resursov i okhrany okruzhaiushchei sredy Resp Belarus'

ot 2 sent 2024 g. № 137/44. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22442235> (data obrashcheniia: 12.12.2025). (In Russ.)

16. Solenova LG, Iakubovskaia MG. Chemotherapy: Potential Risks of Using Anticancer Drugs. *Uspekhi molekuliarnoi onkologii*. 2017;4(3):10–20. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-10-20. (In Russ.)

17. Cheng P, Sun F, Wang W, Feng J, Hu ZH, Yuan S, et al. Oxidative degradation of the antineoplastic drugs 5-fluorouracil and cytarabine in aqueous solution by potassium permanganate. *Desalination Water Treat*. 2017;70:339–46. doi: 10.5004/dwt.2017.20240

18. Governo M, Santos MSF, Alves A, Madeira LM. Degradation of the cytostatic 5-Fluorouracil in water by Fenton and photo-assisted oxidation processes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;24(1):844–54. doi: 10.1007/s11356-016-7827-2

19. Ivanov SP, Abdrakhimova GS, Dautova IF, Spirikhin LV, Khursan SL, Murinov IuI. Study of deprotonation of 5-fluorouracil. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal*. 2010;17(1):42–5. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83,
лабораторный корпус, 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической химии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки,
тел. 8(033) 6599012,
e-mail: sanco1356@mail.ru,
Мельников А. С.

Поступила 15.12.2025 г.

УДК 615.014.4:543

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.76>

В. Б. Климашевич¹, А. И. Жебентяев², Е. А. Янович¹

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА
ПРИ ИССЛЕДОВАНИЯХ СОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ И
СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РАНОЛАЗИН-НАН, 500 МГ»**

¹Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск, Республика Беларусь

²г. Витебск, Республика Беларусь

Описаны результаты оценки совместимости ранолозина со вспомогательными веществами разработанного состава и исследования стабильности лекарственного препарата «Ранолозин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболоч-

кой, 500 мг». С целью определения оптимальных условий хранения готового продукта, полупродуктов и подбора первичной упаковки изучена фотостабильность и гигроскопичность лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг». Образцы таблеток промышленных серии лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг» переданы для исследования стабильности в первичной упаковке (контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги и белой двухслойной пленки на основе поливинилхлорида и поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ)) и вторичной упаковке (картонной пачке, содержащей четыре контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению). Данный вид упаковки обеспечил надлежащую защиту таблеток лекарственного препарата от факторов воздействия окружающей среды, и демонстрирует совместимость между таблетками на основе ранолазина и материалом упаковки. Проведена предварительная оценка и ранжирование рисков для целевого профиля качества лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг» методом FMECA, а также итоговая переоценка рисков после введения плана корректирующих и предупреждающих действий, который позволил эффективно снизить риски с высоких и средних до низких.

Ключевые слова: совместимость, стабильность, ранолазин, фотостабильность, гигроскопичность.

ВВЕДЕНИЕ

Совместимость активной фармацевтической субстанции (АФС) со вспомогательными веществами (ВВ) подразумевает потенциальную возможность их комбинации в составе лекарственного препарата (ЛП) и отсутствие химического и физического взаимодействия между ними [1, 2]. Также несовместимость со ВВ может быть физиологическая, что характерно для ВВ, влияющих на перистальтику кишечника, таких как макрогол [3]. Данные исследования позволяют существенно снизить общие риски отсутствия стабильности уже на ранних стадиях фармацевтической разработки состава лекарственной формы (ЛФ). Для изучения совместимости используют бинарные смеси (например, в соотношении 1 : 1) или модельные смеси в соотношении АФС к ВВ равном их содержанию в составе ЛП, иногда используют различные соотношения АФС с плацебо, а также смеси компонентов плацебо между собой [4, 5]. В качестве пробоподготовки для исследований совместимости используют различные методы: приготовление суспензий с АФИ, гомогенизация с растиранием компонентов, простое смешивание, грануляция, таблетирование исследуемых смесей, получение расплавов и т. д. [4]. Для приготовления образцов модельных смесей необходимо учитывать технологические аспекты и особенности процесса производства ЛП. Как правило, совместимость исследуют в диапазоне

температур (40–70) °С и диапазоне относительной влажности (ОВ) (70–75)%, а время экспозиции составляет от 2 до 24 месяцев, поэтому оптимальным оборудованием для этих тестов являются климатические камеры [1, 4–11]. Методы оценки физико-химических изменений могут быть различными: термические (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ и др.), хроматографические и спектральные [4, 5, 8, 11–13]. В подавляющем большинстве используются хроматографические методы, так как для проведения анализа, как правило, используют разработанные методики по определению содержания примесей в АФС или ЛП. Также для оценки совместимости можно дополнительно использовать визуальные методы оценки (например, изменение цвета) и определение количественного содержания действующего вещества в образцах, однако эти методы по отдельности не являются исчерпывающими. Наиболее часто встречающимися примерами несовместимости могут служить комбинации АФС с: лубрикантами (магния стеарат и др.) [4, 10], скользящими веществами (аэросил) [4, 10], редуцирующими сахарами (фруктоза, лактоза), модификаторами pH (органическими кислотами и подщелачивающими агентами), полимерными веществами (повидоном, гидроксипропиметицеллюлозой, кросповидоном, полиэтиленгликолем и др.) и т. д. [1, 4, 7–10]. Также известны случаи несовместимости между ВВ: повидоном и

стеариновой кислотой, кроскармеллозой натрия и ВВ с основными свойствами [4, 8, 9].

В рамках использования научного подхода «Качество путем разработки (QbD)» [1, 2], такие исследования проводить необходимо, несмотря на идентичный или сопоставимый качественный и количественный состав оригинального ЛП и разрабатываемого генерика. В технологии и составе оригинального ЛП чаще всего используются другие марки ВВ или ВВ альтернативных производителей. Следовательно, рассматриваемые ВВ с высокой вероятностью отличаются методом синтеза, обработки, кристаллической модификацией, профилем примесей, остаточными растворителями и т. д. При этом спецификации на ВВ могут не отличаться, так как, например, содержание примесей может находиться ниже предела количественного определения, но тем не менее существенно влиять на совместимость с АФС [6, 9].

Под изучением стабильности пероральных твердых лекарственных форм, как правило, понимают: стрессовые испытания (различные виды гидролиза (кислотный, щелочной), воздействие окислителей, термическая деградация, воздействие света и др.), а также ускоренные, промежуточные и долгосрочные исследования (в соответствии с климатической зоной или рекомендациями для конкретной страны) [2, 14].

Из литературных данных, касающихся проведения классических стрессовых исследований образцов АФС ранолазина различных производителей и ЛП на основе ранолазина, можно сделать вывод, что наибольшее воздействие на ранолазин оказывает щелочной гидролиз, окисление и нагревание [15–19].

В зависимости от индивидуальных особенностей стабильности АФС можно использовать дополнительные стрессовые воздействия, например, исследование гигроскопичности и фотостабильности [14, 20]. Эти исследования, в том числе, позволяют оптимально выбрать условия для производства ЛП, необходимые сроки хранения полупродуктов и готового продукта, а также оптимальную первичную упаковку и условия хранения таблеток после вскрытия упаковки [6, 14, 21, 22]. На фоточувствительность как АФС, так и ВВ может оказать влияние: размер частиц,

количественное содержание компонента, форма таблетки, технология получения, рН среды, ионная сила и т. д. [22]. Исследования фоточувствительности субстанций ранолазина и ЛП на основе ранолазина свидетельствуют об отсутствии значимой тенденции к деградации ранолазина под воздействием излучения различного спектра [15, 17–19].

Так как стабильность ЛП является критически важной частью фармацевтической разработки, в ряде работ проведены исследования ускоренной и долгосрочной стабильности различных генерических ЛП на основе ранолазина, в том числе трансдермального пластыря: стабильность исследуемых генериков в выбранных упаковочных материалах подтверждена [17, 19, 23, 24].

Целью данной работы является установление, ранжирование и минимизация рисков связанных со стабильностью показателей целевого профиля качества ЛП «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг» («Ранолазин-НАН, 500 мг»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование. Жидкостный хроматограф с диодно-матричным детектором (DAD) Agilent Chemstation, тестер растворения ERWEKA DT 820, спектрофотометр Shimadzu UV-1900i, весы лабораторные Adventurer RV 512, климатическая камера Memmert ICH 110L (D65/УФ), климатическая камера Binder KBF 240, рН-метр Thermo Orion STAR A111, шейкер лабораторный SK-03630-Pro, ультразвуковая ванна RK514H, эксикатор без крана, центрифуга Biofuge Primo 230.

Материалы. Ранолазин основание (Unichem, Индия), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) тип А (Eudragit L100-55), натрия гидроксид, гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E10M Premium CR), микрокристаллическая целлюлоза (Heweten 102), магния стеарат, пленкообразователь (Opadry II 85F23426 Orange), образцы таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг», ацетонитрил для хроматографии Р, триэтиламин Р, кислота хлористоводородная, вода очищенная, пакеты полиэтиленовые, светонепроницаемая белая двухслойная пленка ПВХ/ПВДХ (Bilcare Research, Германия), фоль-

га алюминиевая (Русал Саянал, РФ).

Методы. Все анализы выполнены согласно НД РБ 2303Б-21 «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, 500 мг в контурной ячейковой упаковке № 14 × 2».

Для проведения исследования по оценке

параметра «Совместимость» в качестве испытуемых образцов приготовлены модельные смеси ранолазина основания с каждым из ВВ в соотношении, в котором они используются в составе ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг». В таблице 1 приведены обозначения образцов и их состав.

Таблица 1. – Образцы для оценки совместимости субстанции ранолазина и соответствующих вспомогательных веществ

Номер образца	Качественный состав	Соотношение компонентов
№ 1	Ранолазин основание+Eudragit L 100-55+гидроксид натрия	50 : 6,7 : 0,268
№ 2	Ранолазин основание+Methocel E10M	37,31 : 1
№ 3	Ранолазин основание+Магния стеарат	74,63 : 1
№ 4	Ранолазин основание+МКЦ 102	6,23 : 1
№ 5	Ранолазин основание+Opadry II 85F 23426 Orange	14,925 : 1

Для получения смеси № 1 использована специальная пробоподготовка. Так как натрия гидроксид расходуется в ходе химического взаимодействия с сополимером Eudragit L 100-55 и в готовом продукте отсутствует, то принято решение приготовить 56,7 г смеси ранолазина основания и Eudragit L 100-55 (в соотношении аналогичном их соотношению в таблетке) и увлажнить 3% водным раствором натрия гидроксида. Далее эта масса высушена при температуре 40 °С до потери в массе при высушивании (при 105° С) 1,2% и програнулирована через сито с номинальным размером отверстий 700 мкм. Для теста на «Совместимость» из полученного гранулята отобрано 10 г.

Бинарные модельные смеси (№ 1–№ 5) и субстанция ранолазина основания упакованы в полиэтиленовые пакеты и помещены в климатическую камеру для хранения в течение 4-х недель при температуре (40 ± 2) °С и ОВ (75 ± 5)%. Параллельно испытуемые образцы помещены на хранение в климатическую камеру для хранения в течение 4-х недель при температуре (25 ± 2) °С и ОВ (60 ± 5)%.

При оценке совместимости ВВ ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» с ранолазином рассмотрены изменения: внешнего вида смесей, количественного содержания сопутствующих примесей ранолазина, а также оценено наличие неизвестных продуктов взаимодействия ранолазина основания со вспомогательными веществами в испытуемых образцах в указанных выше условиях хранения.

При оценке светочувствительности рассмотрены такие параметры спецификации, как «Описание», тест «Растворение», «Сопутствующие примеси» и «Количественное определение».

Для изучения светостабильности использована чашка Петри, в которой одним слоем располагались испытуемые образцы таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» без первичной упаковки. Образцы помещались в камеру при температуре (25 ± 1) °С и ОВ (60 ± 2)%. Расчет времени экспозиции: для испытаний светочувствительности и подвержены световой экспозиции составил не менее 1,2 млн лк·ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт·ч/м² [14].

Необходимое количество суток для экспозиции образца рассчитано по формуле:

$$Z = \frac{1200000}{8300} = 144,6 \text{ ч} \sim 6 \text{ суток}, \quad (1)$$

где 8300 – световая экспозиция в климатической камере Memmert ICH 110L, лк.

Образец таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» выдерживался в климатической камере 7 суток, т. е. фактическая величина световой экспозиции составила 1,4 млн лк·ч.

Изучение гигроскопичности проведено при температуре (25 ± 2) °С и ОВ (80 ± 5)%. Время экспозиции составило 24 часа. При оценке гигроскопичности исследовано изменение в массе испытуемого образца таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» [20].

Изучение стабильности таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» проведено по плану изучения стабильности, который разработан в соответствии с нормативными требованиями [14].

Образцы промышленных серий разрабатываемого препарата на основе рано-

лазина были отобраны для исследования стабильности в первичной упаковке и вторичной упаковке.

Ниже представлены основные характеристики режимов экспериментального хранения таблеток промышленных серий таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» (таблица 2).

Таблица 2. – Основные характеристики режимов экспериментального хранения таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг»

Вид исследования стабильности	Температура	Относительная влажность	Общая продолжительность хранения	Периодичность проведения контрольных испытаний
Ускоренное исследование	$(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$	$(75 \pm 5)\%$	6 месяцев	Ежемесячно
Долгосрочное исследование	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$	$(60 \pm 5)\%$	Минимальный срок – 2 года	Первый год хранения – через каждые 3 месяца; второй год – через каждые 6 месяцев

Оценка рисков осуществлялась методом FMECA в соответствии с градацией по тяжести последствий (S), вероятности возникновения (O) и обнаружения отказов (D).

В таблице 3 приведена градация по параметру численного приоритета риска (RPN), который рассчитывается как произведение ($S \cdot O \cdot D$).

Таблица 3. – Градация степени риска по параметру численного приоритета риска

Численный приоритет риска (RPN)	Степень риска и цветовое обозначение
≥ 50	Высокий риск (критический)
10–49	Средний риск (серьезный)
< 10	Низкий риск

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате фармацевтической разработки ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг», проведенной в соответствии с принципом «Качество путем разработки (QbD)», на основании клинических и фармакокинетических характеристик, а также исследований в тесте сравнительной кинетики растворения установлен целевой профиль ЛП (таблица 4).

На основании данных из литературных источников, а также стрессового исследования субстанции ранолазина, выполненного в рамках подтверждения специфичности методики количественного определения примесей, была произведена оценка и ранжирование основных рисков для стабильности целевого профиля ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» (таблица 5) [25].

Как видно из таблицы 5, исходные риски для целевого профиля качества ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» ранжируются от средних до высоких.

Для минимизации исходных рисков был разработан план корректирующих и предупреждающих действий, который включает проведение следующих исследований:

1. Совместимость компонентов. На рисунке 1 приведены фотографии модельных смесей № 1–№ 5 ВВ с ранолазином, которые выдерживали 4 недели в климатической камере при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и ОВ $(60 \pm 5)\%$ и 4 недели в климатической камере при температуре $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и ОВ $(75 \pm 5)\%$.

В результате сравнительной оценки бинарных смесей № 1–№ 5 визуальных изменений не обнаружено.

Перед количественной оценкой совместимости ранолазина со ВВ была оценена пригодность хроматографической системы. Результаты приведены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, выбранное оборудование и условия анализа гарантируют получение точных и надежных результатов количественной оценки.

Таблица 4. – Целевой профиль лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, 500 мг»

Показатели качества	Требования нормативной документации
Описание	Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета
Подлинность	А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении время удерживания основного пика должно соответствовать времени удерживания пика ранолазина на хроматограмме раствора сравнения. В. УФ-спектр испытуемого раствора должен иметь максимум поглощения при длине волны 272 ± 2 нм
Количественное определение	От 475,0 мг до 525,0 мг в пересчете на среднюю массу таблетки
Сопутствующие примеси	Любая индивидуальная примесь не более 0,10% Сумма примесей не более 1,00%
Растворение	От 5% до 25% в течение 0,5 ч; от 40% до 60% в течение 4 ч; от 65% до 85% в течение 12 ч; не менее 80% (Q = 75%) через 20 ч
Однородность массы	18/20 – не более $\pm 5\%$; 2/20 – не более $\pm 10\%$
Однородность дозированных единиц	Приемлемое значение (AV) должно быть $\leq L1$ ($L1 = 15,0\%$)
Микробиологическая чистота	Общее число аэробов в 1 г не более 10^3 КОЕ Общее число грибов в 1 г не более 10^2 КОЕ E. coli в 1 г не допускается

Таблица 5. – Результаты предварительной оценки рисков для стабильности целевого профиля лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, 500 мг»

№ п/п	Возможное несоответствие (отказ)	Возможное последствие	Потенциальная причина	Численный приоритет риска (RPN) (S×O×D)	Уровень риска
1	Отсутствие совместимости ранолазина со ВВ	Несоответствие по показателям: «Описание», «Сопутствующие примеси»	Физическое и химическое взаимодействие компонентов состава ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг»	80	Высокий
2	Отсутствие фотостабильности в ЛП	Несоответствие по показателям: «Описание», «Количественное определение», «Сопутствующие примеси», «Растворение»	Дегградация ранолазина под воздействие видимого света и ультрафиолета при неправильном выборе упаковочных материалов и условий хранения таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг»	64	Высокий
3	Гигроскопичность ЛП	Несоответствие по показателям: «Описание», «Количественное определение», «Сопутствующие примеси», «Однородность дозированных единиц», «Микробиологическая чистота»	Поглощение воды при неправильном выборе упаковочных материалов и условий хранения таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг»	64	Высокий
4	Отсутствие стабильности показателей качества при ускоренных исследованиях	Влияние на все целевые показатели качества	Воздействие повышенной температуры и относительной влажности на препарат в выбранной системе упаковки и укупорки	48	Средний

Продолжение таблицы 5.

5	Отсутствие стабильности показателей качества при долгосрочных исследованиях	Влияние на все целевые показатели качества	Воздействие температуры и относительной влажности на препарат в выбранной системе упаковки и укупорки при хранении в течение всего срока годности ЛП	27	Средний
---	---	--	--	----	---------



Смеси, которые хранили 4 недели при температуре (25 ± 2) °С и ОВ (60 ± 5)%



Смеси, которые хранили 4 недели при температуре (40 ± 2) °С и ОВ (75 ± 5)%

Рисунок 1. – Визуальная оценка бинарных смесей ранолазина основания и соответствующих вспомогательных компонентов

Таблица 6. – Результаты проверки пригодности хроматографической системы

№	Площадь пика ранолазина	Коэффициент асимметрии пика ранолазина	Число теоретических тарелок
1	1,1750	0,96	79085
2	1,1661	0,95	79072
3	1,1688	0,95	78488
4	1,1704	0,96	78670
5	1,1716	0,95	78811
Средняя:	1,17038	0,954	78825
RSD, %		0,28	
F		0,99	

В таблице 7 приведены результаты изучения совместимости ранолазина со вспомогательными веществами (температура (40 ± 2)°С и ОВ (75 ± 5) %).

При изучении совместимости ранолазина со ВВ при температуре (25 ± 2) °С

и ОВ (60 ± 5)% определено, что каждая единичная примесь в исследуемых образцах находится ниже предела количественного определения (ПКО), соответственно показатель «Сумма примесей» также находится ниже ПКО. Таким образом, была

Таблица 7. – Результаты изучения совместимости ранолазина со вспомогательными веществами (температура (40 ± 2) °С и относительная влажность $(75 \pm 5)\%$)

Образец	Единичная примесь, %	Сумма примесей, %
Ранолазин	0,022	0,058
Ранолазин основание+Eudragit L 100-55+гидроксид натрия (расходуется в результате химической реакции)	0,019	0,058
Ранолазин основание+Methocel E10M	0,021	0,056
Ранолазин основание+Магния стеарат	0,020	0,063
Ранолазин основание+МКЦ 102	0,019	0,050
Ранолазин основание+Opadry II 85F 23426 Orange	0,020	0,057

доказана совместимость между ВВ, используемыми в составе ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг», и субстанцией ранолазина основания.

2. Фотостабильность. Так как оригинальный ЛП «Ранекса, 500 мг» представлен в блистерной двухслойной упаковке

со светонепроницаемой защитой, решено провести исследования фотостабильности разрабатываемого ЛП на основе ранолазина. Результаты испытаний ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» при воздействии источником видимого света и ультрафиолета приведены в таблице 8.

Таблица 8. – Результаты испытаний исследования светочувствительности ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» без первичной упаковки

Исследуемый параметр	Результат	
	Исходный образец без воздействия	Испытуемый образец после воздействия
Описание	Соответствует	Соответствует
Сопутствующие примеси: – любая единичная примесь – сумма примесей	0,02%	0,02%
	0,05%	0,06%
Растворение	15,2%	15,1%
	41,2%	40,9%
	65,9%	66,1%
	80,8%	80,8%
Количественное определение	523,1 мг	520,4 мг

Таким образом, в ходе проведенных испытаний светочувствительности отклонений от спецификации ни по одному из параметров не выявлено. Действие света не оказывает деструктивного влияния на испытуемый образец ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг».

3. Гигроскопичность. В результате испытаний гигроскопичности образцов таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» установлено, что ЛП слегка гигроскопичен, так как прирост влаги составил 1,5% при исследовании образца без первичной упаковки (более 0,2% и менее 2,0%) [20]. Так как образец не обладает гигроскопичностью (до 2,0%), дополнительное исследование в первичной упаковке не проводилось.

4. Ускоренные и долгосрочные исследования стабильности. Промыш-

ленные серии ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» 010118 и 010319 расфасованы в контурную ячейковую упаковку № 14 на основе белой двухслойной пленки из поливинилхлорида и поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой, а также упакованы в коробки № 56 (по 4 блистера № 14) с инструкцией по медицинскому применению для изучения стабильности в условиях ускоренного и долгосрочного хранения. Пример результатов испытаний серии 010118 представлен в таблице 9.

Как видно из таблицы 9, все результаты соответствуют критериям приемлемости.

После проведения всех испытаний и введения плана корректирующих и предупреждающих действий проведена итоговая переоценка рисков (таблица 10).

Таблица 9. – Результаты долгосрочного исследования стабильности образцов таблеток промышленной серии 010118 «Ранолазин-НАН, 500 мг»

№ серии	Описание	Подлинность	Растворение				Однородность массы	Сопутствующие примеси	Однородность дозированных единиц	Микробиологическая чистота			Количественное определение		
			5	6	7	8				14	15	16			
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
На момент изготовления															
010118	Соответствует	Соответствует	16,0% (14,7-16,8)	42,9% (39,0-44,9)	67,4% (64,6-69,9)	81,3% (77,6-84,1)	+2,2	-1,5	0,02	0,03	2,4	<50 КОЕ	<20 КОЕ	Отсутствует	502,5 мг
Через 3 месяца хранения															
010118	Соответствует	-	16,1% (14,5-16,9)	42,5% (40,6-44,0)	68,6% (65,4-72,1)	82,2% (80,6-85,9)	+2,8	-1,8	0,011	0,032	3,4	-	-	-	497,78 мг
Через 6 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	16,4% (14,2-18,0)	43,1% (40,5-45,9)	67,9% (66,0-69,5)	82,1% (80,5-83,0)	+3,1	-2,5	0,013	0,039	3,9	-	-	-	500,97 мг
Через 9 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	17,3% (14,9-19,9)	43,9% (40,9-49,0)	70,1% (68,3-73,3)	83,5% (80,1-86,1)	+1,6	-1,5	0,018	0,058	2,9	-	-	-	499,51 мг
Через 12 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	17,1% (16,5-17,7)	44,6% (43,6-46,5)	71,0% (68,9-73,2)	85,9% (82,7-89,0)	+1,1	-1,5	0,020	0,070	1,8	-	-	-	501,36 мг
Через 18 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	15,8% (14,7-17,2)	42,6% (40,2-45,9)	66,7% (65,1-68,4)	81,9% (80,2-85,5)	+1,1	-1,7	0,020	0,063	2,0	-	-	-	495,64 мг
Через 24 месяца хранения															
010118	Соответствует	Соответствует	14,4% (13,3-14,8)	43,7% (41,8-46,1)	69,3% (65,8-72,7)	83,7% (80,3-88,8)	+2,6	-2,0	0,017	0,055	3,1	<50 КОЕ	<20 КОЕ	Отсутствует	492,50 мг
Через 27 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	16,8% (15,9-17,6)	44,5% (43,6-45,9)	69,4% (68,3-71,2)	82,4% (81,5-83,6)	+1,7	-2,1	0,016	0,053	1,5	-	-	-	499,3 мг

Таблица 10. – Итоговая переоценка рисков после введения плана корректирующих и предупреждающих действий

№ п/п	Возможное несоответствие (отказ)	Меры по предупреждению (предотвращению)	Меры по обнаружению (выявлению)	Численный приоритет риска (RPN) (S×O×D)	Уровень риска
1	Отсутствие совместимости ранолазина со ВВ	Проведение исследования совместимости компонентов продемонстрировало отсутствие взаимодействий между ними	В составе ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» Технологической инструкции указать точные марки компонентов, использовать ВВ производителей, согласно перечню квалифицированных производителей и поставщиков	1	Низкий
2	Отсутствие фотостабильности ЛП	Исследование светочувствительности продемонстрировало отсутствие деградации препарата под воздействием видимого света и ультрафиолета	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой	2	Низкий
3	Гигроскопичность готового ЛП	Исследование продемонстрировало, что ЛП слегка гигроскопичен	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой	8	Низкий
4	Отсутствие стабильности показателей качества при ускоренных исследованиях стабильности	Отсутствие отклонений от пределов разработанного целевого профиля продукта в течение 6 месяцев хранения в первичной упаковке аналогичной оригинальному препарату	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой, а также используемую вторичную упаковку	1	Низкий
5	Отсутствие стабильности показателей качества при долгосрочных исследованиях стабильности	Отсутствие отклонений от пределов разработанного целевого профиля продукта в течение 27 месяцев хранения серии 010118 и 36 месяцев для серии 010319 в первичной упаковке аналогичной оригинальному препарату	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой, а также используемую вторичную упаковку	2	Низкий

В ходе риск-ориентированного подхода изучения стабильности установлено, что разработанный ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» не требует особых условий хранения, однако его рекомендовано хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света и влаги месте. Результаты испытаний стабильности ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» позволили установить срок годности 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате первичной оценки рисков стабильности показателей качества ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» были выявлены и ранжированы основные риски. На основании разработки плана корректирующих и предупреждающих мероприятий, который включал: исследование совместимости ранолазина и ВВ, фотостабильности

ЛП, гигроскопичности ЛП, ускоренные и долгосрочные исследования стабильности образцов промышленных серий, удалость минимизировать риски для целевого профиля качества ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» с высоких и средних до низких.

Таким образом, использование выбранной системы упаковки и выполнение условий хранения обеспечивает качество, эффективность и безопасность ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» в течение установленного срока годности.

SUMMARY

V. B. Klimashevich,
A. I. Zhebentyaev, E. A. Yanovich
USING A RISK-BASED APPROACH
IN THE STUDIES OF COMPONENTS
COMPATIBILITY AND DRUG
"RANOLAZINE-NAN, 500 MG"
STABILITY

The results of ranolazine compatibility evaluation with the excipients of the developed formulation and the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" stability studies are described.

To determine optimal storage conditions for the finished product, intermediates and to select primary packaging, the photostability and hygroscopicity of the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" were studied. Samples of tablets from industrial batches of the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" were submitted for stability testing in primary packaging (aluminum foil blister packs and a white two-layer film based on polyvinyl chloride and polyvinylidene chloride (PVC/PVDC)) and secondary packaging (a cardboard pack containing four blister packs together with the instructions for medical use). This type of packaging provided appropriate protection of the tablets from environmental factors and demonstrated compatibility between ranolazine-based tablets and the packaging material. A preliminary risk assessment and ranging risks for the target quality profile of the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" were carried out using the FMECA method as well as the final risk reassessment following the implementation of a corrective and preventive

action plan, which effectively reduced risks from high and medium levels to low levels.

Keywords: compatibility, stability, ranolazine, photostability, hygroscopicity.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development // European Medicines Agency : [website]. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version_en.pdf (date of access: 15.12.2025).

2. О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств : рекомендация Коллегии Евраз. экон. комис. от 11 нояб. 2025 г. № 30 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02500278> (дата обращения: 15.12.2025).

3. Colorectal Transit and volume during treatment with prologed-release oxycodone/naloxone versus oxycodone plus macrogol 3350 / J. L. Poulsen, E. B. Mark, C. Brock [et al.] // Journal of neurogastroenterology and motility. – 2018. – Vol. 24, N 1. – P. 119–127. – DOI: 10.5056/jnm17058.

4. Эпштейн, Н. А. Совместимость лекарственных и вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм / Н. А. Эпштейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 7. – С. 50 – 60. – DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-7-50-60.

5. Suresh Babu, V. V. Validated HPLC method for determining related substances in compatibility studies and novel extended release formulation for ranolazine / V. V. Suresh Babu, V. Sudhakar, M. Tegk // Journal of chromatography & separation techniques. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 1–7. – DOI: 10.4172/2157-7064.1000209.

6. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. – URL: <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/03/Quality-by-Design-for-ANDAs.pdf> (date of access: 15.12.2025).

7. ICH: Q 1 B: Photostability testing of new active substances and medicinal products // European Medicines Agency : [website]. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-and-medicinal-products-step-5_en.pdf (date of access: 15.12.2025).

8. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulations / T. A. Julio, I. F. Zamara, J. S. Garcia, M. G. Trevisan // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. –

2013. – Vol. 49, N 4. – P. 645–651. – DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000400003>.

9. Hotha, K. K. Drug-excipient interactions: case studies and overview of drug degradation pathways / K. K. Hotha, S. Roychowdhury, V. Subramanian // *American journal of analytical chemistry*. – 2016. – N 7. – P. 107–140. – DOI: 10.4236/ajac.2016.71011.

10. Li, J. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms / J. Li, Y. Wu // *Lubricants*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 21–43. – DOI: 10.3390/lubricants2010021.

11. A QbD with the fractional factorial design was used to match the similarity between ranolazine extended-release tablets 500 mg and 1000 mg / S. Jonna, H. R. Bapatu, P. Subbappa, K. Saravanan // *International journal of applied pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 15, N 2. – P. 98–105. – DOI: 10.22159/ijap.2023v15i2.47241.

12. Priyanka. A comprehensive review on pharmaceutical mini tablets / Priyanka, K. Kumar, D. Teotia // *Journal of drug delivery and therapeutics*. – 2018. – Vol. 8, N 6. – P. 382–390. – DOI: 10.22270/jddt.v8i6.2060.

13. Assessing drug-excipient interactions in the formulations of isoniazid tablets / W. Wollinger, R. A. da Silva, A. B. da Nobrega [et al.] // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2019. – Vol. 27, N 5. – P. 826–833. – DOI: 10.5935/0103-5053.20150334.

14. Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций : решение Коллегии Евраз. экон. комис. от 10 мая 2018 г. № 69 : в ред. от 30 июня 2020 г. № 86 // КонсультантПлюс. Беларусь : справ. правовая система (дата обращения: 15.12.2025).

15. Noon Kamil, A. A. Derivative spectrophotometric methods for the analysis and stability studies of ranolazine in bulk and dosage forms / A. A. Noon Kamil, W. Shaza Shantier, A. Elrasheed Gadkariem // *International journal of pharmaceutical sciences and research*. – 2021. – Vol. 12, N 11. – P. 5827–5832. – DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(11).5827-32.

16. Isolation and structural elucidation of degradation products of ranolazine / S. Gurudy, V. V. S. Mutha, B. Vijayabhaskar [et al.] // *International journal of pharmaceutical sciences and research*. – 2019. – Vol. 10, N 8. – P. 3763–3769. – DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(8).3763-69.

17. Stability indicating method development and validation of ranolazine extended release tablets / E. A. Durak, I. Kurtgoz, B. Mesut [et al.] // *Acta pharmaceutica scientia*. – 2021. – Vol. 59, N 3. – P. 419–434. – DOI: 10.23893/1307-2080.aps.05925.

18. Development and validation of indicating instrumental method for estimation of ranolazine in bulk and tablet dosage form / V. Rathod,

A. Kadam, A. Bembade, O.G. Brusnure // *Journal of emerging technologies and innovative research*. – 2023. – Vol. 10, N 4. – P. 17–39.

19. Development and validation of stability indicating RP-LC method for estimation of ranolazine in bulk and its pharmaceutical formulations / G. Ramanaiah, D. Ramachandran, G. Srinivas [et al.] // *American journal of analytical chemistry*. – 2012. – Vol. 3, N 5. – P. 378–384. – DOI: 10.4236/ajac.2012.35050.

20. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.

21. ICH Q1 Guideline on stability testing of drug substances and drug products // European Medicines Agency : [website]. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-q1-guideline-stability-testing-drug-substances-drug-products-step-2b_en.pdf (date of access: 15.12.2025).

22. Photostability testing of pharmaceutical products / A. Welankiwar, S. Saudagar, J. Kumar, A. Barabde // *International research journal of pharmacy*. – 2021. – Vol. 4, N 9. – P. 11–15. – DOI: 10.7897/2230-8407.04904.

23. Formulation, characterization, and evaluation of transdermal patches of ranolazine for chronic angina pectoris / Z. Momin, M. Dotherabandi, K. B. Premakumari [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. – 2025. – Vol. 399, N 2. – P. 2227–2242. – DOI: 10.1007/s00210-025-04504-1.

24. Khajavi, F. Formulation of extended-release ranolazine tablet and investigation its stability in the accelerated stability condition at 40 °C and 75% humidity / F. Khajavi // *Journal of pharmaceutical research and reports*. – 2021. – Vol. 2, N 1. – P. 1–3. – DOI: 10.47363/JPRSR/2021(2)106.

25. Разработка и валидация методики количественного определения примесей в таблетках «Ранолазин-НАН» / В. Б. Климашевич, Е. В. Кокусев, В. В. Гудович [и др.] // *Вестник фармации*. – 2021. – № 2. – С. 80–92. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.80.

REFERENCES

1. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. European Medicines Agency: [website]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals->

human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version_en.pdf (date of access: 15.12.2025)

2. About the Guidelines for Pharmaceutical Development of Medicines: rekomendatsiia Kollegii Evraz ekon komis ot 11 noiab 2025 g № 30. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02500278> (data obrashcheniia: 15.12.2025). (In Russ.)

3. Poulsen JL, Mark EB, Brock C, Frøkjær JB, Krogh K, Drewes AM. Colorectal Transit and volume during treatment with prologed-release oxycodone/naloxone versus oxycodone plus macrogol 3350. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(1):119–27. doi: 10.5056/jnm17058

4. Epshtein NA. Compatibility of medicinal and excipient substances in the development of dosage forms. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.* 2018;52(7):50–60. doi: 10.30906/0023-1134-2018-52-7-50-60. (In Russ.)

5. Suresh Babu VV, Sudhakar V, Tegk M. Validated HPLC method for determining related substances in compatibility studies and novel extended release formulation for ranolazine. *J Chromatogr Sep Tech.* 2014;5(1):1–7. doi: 10.4172/2157-7064.1000209

6. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. URL: <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/03/Quality-by-Design-for-ANDAs.pdf> (date of access: 15.12.2025)

7. ICH: Q 1 B: Photostability testing of new active substances and medicinal products. European Medicines Agency: [website]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-and-medicinal-products-step-5_en.pdf (date of access: 15.12.2025)

8. Julio TA, Zamara IF, Garcia JS, Trevisan MG. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013;49(4):645–51. doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000400003>

9. Hotha KK, Roychowdhury S, Subramanian V. Drug-excipient interactions: case studies and overview of drug degradation pathways. *Am J Analyt Chem.* 2016;(7):107–40. doi: 10.4236/ajac.2016.71011

10. Li J, Wu Y. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants.* 2014;2(1):21–43. doi: 10.3390/lubricants2010021

11. Jonna S, Bapatu HR, Subbappa P, K. Saravanan K. A QbD with the fractional factorial design was used to match the similarity between ranolazine extended-release tablets 500 mg and 1000 mg. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2023;15(2):98–105. doi: 10.22159/ijap.2023v15i2.47241

12. Priyanka, Kumar K, Teotia D. A comprehensive review on pharmaceutical mini tablets. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2018;8(6):382–90. doi: 10.22270/jddt.v8i6.2060

13. Wollinger W, da Silva RA, da Nobrega AB, Lopes RSC, Lopes CC, Slana GBC. Assessing drug-excipient interactions in the formulations of isoniazid tablets. *J Braz Chem Soc.* 2019;27(5):826–33. doi: 10.5935/0103-5053.20150334

14. On approval of the Requirements for the study of stability of medicinal products and pharmaceutical substances: reshenie Kollegii Evraz ekon komis ot 10 maia 2018 g № 69 : v red ot 30 iunia 2020 g № 86. V: Konsul'tantPlus. Belarus' : sprav pravovaia sistema (data obrashcheniia: 15.12.2025). (In Russ.)

15. Noon Kamil AA, Shaza Shantier W, Elrasheed Gadkariem A. Derivative spectrophotometric methods for the analysis and stability studies of ranolazine in bulk and dosage forms. *Int J Pharm Sci Res.* 2021;12(11):5827–32. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(11).5827-32

16. Gurudy S, Mutha VVS, Vijayabhaskar B, Narkedimilli J, Kaliyaperumal M, Korupolu RB, et al. Isolation and structural elucidation of degradation products of ranolazine. *Int J Pharm Sci Res.* 2019;10(8):3763–9. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(8).3763-69

17. Durak EA, Kurtgoz I, Mesut B, Cevher E, Ozsoy Y. Stability indicating method development and validation of ranolazine extended release tablets. *Acta Pharmaceutica Scientia.* 2021;59(3):419–34. doi: 10.23893/1307-2080.aps.05925

18. Rathod V, Kadam A, Bembade A, Brusnure OG. Development and validation of indicating instrumental method for estimation of ranolazine in bulk and tablet dosage form. *J Emerg Technol Innov Res.* 2023;10(4):17–39

19. Ramanaiah G, Ramachandran D, Srinivas G, Gowardhane J, Rao P, Srilakshmi V. Development and validation of stability indicating RP-LC method for estimation of ranolazine in bulk and its pharmaceutical formulations. *Am J Analyt Chem.* 2012;3(5):378–84. doi: 10.4236/ajac.2012.35050

20. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1, General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 s. (In Russ.)

21. ICH Q1 Guideline on stability testing of drug substances and drug products. European Medicines Agency: [website]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-q1-guideline-stability-testing-drug-substances-drug-products-step-2b_en.pdf

(date of access: 15.12.2025)

22. Welankiwar A, Saudagar S, Kumar J, Barabde A. Photostability testing of pharmaceutical products. International Research Journal of Pharmacy. 2021;4(9):11–5. doi: 10.7897/2230-8407.04904

23. Momin Z, Dotherabandi M, Premakumari KB, Vijaya Bhaskar K, Kumar L. Formulation, characterization, and evaluation of transdermal patches of ranolazine for chronic angina pectoris. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;399(2):2227–42. doi: 10.1007/s00210-025-04504-1

24. Khajavi F. Formulation of extended-release ranolazine tablet and investigation its stability in the accelerated stability condition at 40 °C and 75 % humidity. Journal of Pharmaceut-

ical Research and Reports. 2021;2(1):1–3. doi: 10.47363/JPRSR/2021(2)106

25. Klimashevich VB, Kokusev EV, Gudovich VV, Kaziuchits OA, Zhebentiaev AI. Development and validation of a method for the quantitative determination of impurities in Ranolazine-NAN tablets. Vestnik farmatsii. 2021;(2):80–92. doi: 10.52540/2074-9457.2021.2.80. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220141, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. академика В. Ф. Купревича, 5/3,
ГП «АКАДЕМФАРМ»,
тел./факс: +375 (17) 268-63-64,
e-mail: kvb@academpharm.by,
Климашевич В. Б.

Поступила 16.12.2025 г.