

Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта

Е.В. Блынская¹, С.В. Тишков¹, К.В. Алексеев¹, С.В. Минаев¹, А.И. Марахова²

¹НИИ фармакологии им. В.В. Закусова;

Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8.

²Российский университет дружбы народов;

Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Блынская Евгения Викторовна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных форм ОТО ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». *Тел.:* +7 (495) 601-24-16. *E-mail:* mrsaureussnape@yandex.ru

Тишков Сергей Валерьевич – младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». *Тел.:* +7 (903) 672-69-57. *E-mail:* sergey-tishkov@ya.ru

Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». *Тел.:* +7 (495) 601-21-56. *E-mail:* convieck@yandex.ru

Минаев Сергей Викторович – кандидат фармацевтических наук, заведующий опытно-технологическим отделом ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». *Тел.:* +7 (916) 213-25-58. *E-mail:* 2minaev@gmail.com

Марахова Анна Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая лабораторией научно-образовательного центра «Нанотехнологии» РУДН, Российский университет дружбы народов. *Тел.:* +7 (926) 600-65-95. *E-mail:* agentcat85@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обобщена информация о перспективной лекарственной форме (ЛФ) – таблетки, диспергируемые в полости рта (орально диспергируемые таблетки – ОДТ), полученные методом лиофилизации, или лиофилизированные таблетки (ЛТ). Приведены запатентованные технологии приготовления ОДТ методом лиофилизации: Zydис®, Lioc®, Quicksolv®. Продемонстрированы преимущества метода лиофилизации в производстве ОДТ, указаны возможные проблемы во время разработки ЛФ и пути их решения. Проанализированы вспомогательные вещества (ВВ), используемые в технологии ЛТ; представлена функциональная классификация ВВ, включающая в себя такие составляющие, как матрицеобразующие, кристаллические наполнители, флокулирующие агенты, соразработители, связующие вещества, регуляторы pH, крио-/лиопротекторы, консерванты, подсластители и ароматизаторы и др. Даны охарактеристики каждого класса ВВ и сферы их применения. Обозначены особенности технологии лиофилизированных ОДТ, а также пути оптимизации и совершенствования метода лиофилизации в соответствии с требованиями прочности, дезинтеграции во рту и др. Показана перспективность технологии лиофилизации среди других видов ОДТ.

Ключевые слова: таблетки, диспергируемые в полости рта, лиофилизированные таблетки, кристаллические наполнители, матрицеобразующие агенты, Zydис®.

Для цитирования: Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта. Фармация, 2019; 68 (2): 17–23. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-03>

FEATURES OF THE DESIGN OF FREEZE-DRIED ORALLY DISINTEGRATING TABLETS

E.V. Blynskaya¹, S.V. Tishkov¹, K.V. Alekseev¹, S.V. Minaev¹, A.I. Marakhova²

¹V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russian Federation;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Blynskaya Evgeniya Viktorovna – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head of the Dosage Forms Laboratory of the Development Department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». *Тел.:* +7 (495) 601-24-16. *E-mail:* mrsaureussnape@yandex.ru

Tishkov Sergey V – Junior Researcher FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». *Тел.:* +7 (903) 672-69-57. *E-mail:* sergey-tishkov@ya.ru

Alekseyev Konstantin Viktorovich – Grand PhD of Pharmaceutical Sciences, Associate Director of Innovative Activities, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». *Тел.:* +7 (495) 601-21-56. *E-mail:* convieck@yandex.ru

Minaev Sergey Viktorovich – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head of the Development Department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». *Tel.:* +7 (916) 213-25-58. *E-mail:* 2minaev@gmail.com

Marahova Anna Igorevna – Grand PhD of Pharmaceutical Sciences, professor, Head of the Department of Scientific-educational centre «Nanotechnologies» IBCTN (SEC «Nanotechnologies»), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). *Tel.:* +7 (926) 600-65-95. *E-mail:* agentcat85@mail.ru

SUMMARY

The paper summarizes information on the promising dosage form (DF) freeze-dried (FD) orally disintegrating tablets (ODT). It presents patented freeze-dried ODT technologies, such as Zydis®, Lioc®, Quicksolv®. The authors show the advantages of freeze-drying in preparing ODT and indicate possible problems in designing DFs and ways of their solution. They analyze excipients used in the technology of FD tablets and present the functional classification of excipients, which includes components, such as matrix-forming, crystalline fillers, flocculating agents, cosolvents, binders, pH regulators, cryo/bioprotectors, preservatives, sweeteners, flavors etc. Each class of excipients and their scope are characterized. The features of FD ODT technology as well as ways to optimize and improve freeze-drying in accordance with the requirements of strength, oral disintegration, etc. are indicated. The freeze-drying technology is shown to be promising among other types of technologies for ODT.

Key words: orally disintegrating tablets, freeze-dried tablets, crystalline fillers, matrix-forming agents, Zydis®.

For citation: Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Minaev S.V., Marakhova A.I. Features of the design of freeze-dried orally disintegrating tablets. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (2): 17–23. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-03>

Оральный путь введения лекарственных препаратов (ЛП) наиболее распространен и удобен при продолжительном лечении, однако в ряде случаев дисфагия и затруднение глотания таблеток и желатиновых капсул препятствуют приверженности пациентов предписаниям врача. Относительно новые лекарственные формы (ЛФ) – таблетки, диспергируемые в полости рта (ородиспергируемые таблетки – ОДТ) – растворяются через несколько секунд после попадания их в рот без воды, что облегчает проблему проглатывания таблеток [1]. Существует также реже используемая разработка ОДТ для поглощения через буккальную полость и слизистую оболочку пищевода при прохождении слюны в желудок. В последнем случае биодоступность лекарственного средства (ЛС) для ОДТ может быть выше в несколько раз, чем для стандартных ЛФ. Кроме того, при этом возможно снижение побочных эффектов, вызванных метаболитами первого прохождения через печень [2, 3, 4].

Таблетки, диспергируемые в полости рта, имеют также преимущества и перед такими дозированными формами, как шипучие таблетки, экстемпоральные суспензии, жевательные резинки или жевательные таблетки, которые обычно используются для улучшения приверженности пациентов лечению. Шипучие таблетки и экстемпоральные суспензии требуют предварительных шагов до введения препарата. Люди пожилого возраста часто не могут пережевывать большие кусочки жевательных резинок или таблеток, иногда испытывают проблемы со вкусом при использовании горьких субстанций. В этом случае горечь жевательных таблеток за-

метно увеличивается из-за длительного времени нахождения во рту или в результате высвобождения препарата во время жевания из сломанных микрокапсул. Преимущества ОДТ все чаще признаются как в промышленных, так и в научных кругах. Их растущее значение подчеркнуто принятием термина «таблетки, диспергируемые в полости рта – таблетки, которые помещают в полость рта, где они быстро диспергируются до проглатывания» в Государственной фармакопее РФ XIII издания (ГФ РФ XIII) [5].

Для производства ОДТ обычно применяются следующие технологии: сублимационная сушка (лиофилизация и др.); компактирование (прессование или термоформование); прямое прессование; комбинированные методы, объединяющие несколько технологий производства ОДТ.

Лиофилизация представляет собой процесс, в котором вода сублимируется из продукта после замораживания [6, 7]. Главным преимуществом является то, что лабильные фармацевтические субстанции (ФС) обрабатываются при низких температурах, тем самым устраняются неблагоприятные термические эффекты и в дальнейшем ФС могут храниться в сухом состоянии, что повышает их стабильность. Лиофилизированные формы характеризуются более быстрым растворением по сравнению с твердыми продуктами. Процесс лиофилизации придает наполнителям и препарату стеклообразную аморфную структуру, что усиливает характеристики растворения.

Однако использование сублимационной сушки сильно ограничено по времени и подходам к решению возникающих задач, к тому же только небольшое количество ФС может обрабатывать-

ся для каждой партии, что повышает себестоимость продукции. Другие основные недостатки данной готовой ЛФ: отсутствие физического сопротивления в стандартных блистерных упаковках в процессе лиофилизации и лимитированная концентрация ФС. Примеры технологий лиофилизированных таблеток (ЛТ) включают технологии Zydis[®], Lyoc[®], Quicksolv[®] и др.

Составы Zydis[®] (NJ) состоят из ЛС, физически захваченного в водорастворимую матрицу, которую лиофилизируют с получением продукта, быстро растворяющегося при помещении в рот [8,9]. Матрица состоит из водорастворимой смеси сахаров и полимеров, составленной для обеспечения свойств быстрой дезинтеграции и достаточной физической прочности, чтобы выдерживать воздействия внешней среды. Из-за низких показателей прочности таблетка содержится в отслаиваемой блистерной упаковке, которая позволяет удалить продукт, не повреждая его (рис. 1).

«Идеальный» кандидат для применения в технологии Zydis[®] – это ФС химически стабильная, не растворимая в воде с небольшим размером частиц, предпочтительно ниже 50 мкм [5, 10]. Водорастворимые препараты могут образовывать эвтектическую смесь с высокой температурой замерзания, вследствие чего доза обычно ограничена до 60 мг. Большие размеры нерастворимых частиц ФС могут создавать проблемы, в частности седиментацию во время производства [5].

Lyoc[®] (Франция) – пористая, твердая ЛФ, полученная лиофилизацией эмульсии масло-в-воде, размещенная непосредственно в блистерной ячейке [11, 12]. Быстрорастворимые свойства являются результатом подготовки метода – замораживания утолщенной (пастообразной) эмульсии, содержащей активное вещество с наполнителем или в микрочастицах с покрытием. ЛФ, которая

вмещает высокую дозировку ЛС, быстро распадается, но обладает плохим механическим сопротивлением.

Quicksolv[®] (Бельгия) представляет собой пористую твердую форму, полученную путем замораживания водной дисперсии или раствора матрицы, содержащей активное вещество; затем матрица высушивается путем удаления воды с помощью избытка спирта (экстракция растворителем) [8]. Готовая ЛФ распадается очень быстро, но ограничивается низким содержанием ФС и может использоваться только с теми веществами, которые нерастворимы в экстракционном растворителе.

Лиофилизация (сублимационная сушка) представляет собой процесс, при котором растворитель удаляется из замороженного раствора или суспензии, содержащих ФС и формирующих структуру ВВ. В результате таблетки обычно получают очень легкие и очень пористые, что способствует их быстрому растворению (рис. 2).

Таблетка растворяется почти мгновенно при помещении ее на язык, освобождая включенное ЛС. Весь процесс сублимационной сушки выполняется при низких температурах, поэтому устраняются неблагоприятные тепловые эффекты, которые могут влиять на стабильность ЛС во время обработки. Yagwood (1990) запатентовал процесс подготовки лиофилизированной таблетки, в которой ФС была физически захвачена или растворена в матрице быстрорастворимого носителя. Процесс лиофилизации, как известно, включает удаление воды путем сублимации замороженной жидкости, включающей в себя смесь ЛС, матрицы и другие ВВ, заполненные в предварительно сформированные блистерные карманы [13]. Образованная матричная структура сильно пористая и быстро распадается при контакте со слюной [14].



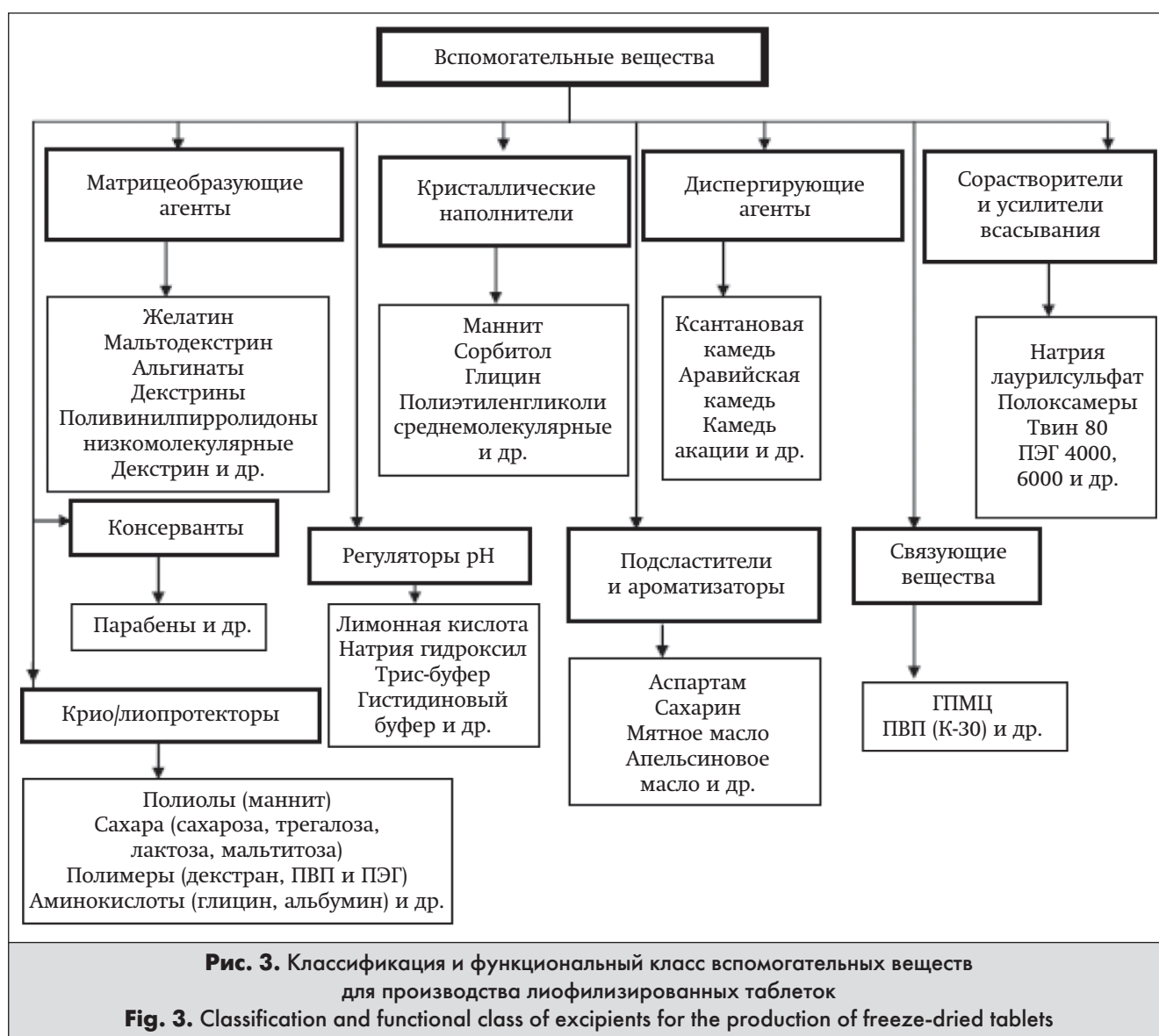
Рис. 1. Упаковка Zydis[®]
Fig. 1. Zydis[®] packaging



Рис. 2. Формы лиофилизированных таблеток под разными углами
Fig. 2. Dosage form of freeze-dried tablets at different angles

ОДТ могут содержать различные ингредиенты, добавленные при проведении лиофилизации для достижения определенных целей (рис. 3). Полимеры (желатин, декстран или альгинаты) обеспечивают прочность за счет аморфной структуры и сопротивление во время транспортировки и применения. Кристалличность, твердость и требуемый внешний вид придают полиолы – маннит или сорбит. Вода, используемая в производственном процессе, обеспечивает производство пористых таблеток для достижения дезинтеграции. Различные камеди добавляются для предотвращения осаждения диспергированных частиц ЛС во время производственного процесса. Наконец, упаковка в блистеры защищает препарат от влаги во время хранения [15]. Ингредиенты, добавленные в ОДТ для проведения лиофилизации, указаны на рис. 3.

Основную группу ВВ в технологии лиофилизованных ОДТ представляют матрицеобразующие агенты, которые выполняют роль основных наполнителей, образующих структуру таблетки и формирующих быстрорастворяющийся носитель для ФС. Наиболее часто в качестве матрицеобразующих агентов применяют желатин, альгинаты, декстрины. Эти вещества характеризуются аморфной структурой компонентов, высокой температурой стеклования (T_g), что позволяет использовать высокие температуры сублимации, а также фармакологической нейтральностью. Однако для увеличения прочности и твердости требуется добавление кристаллических наполнителей в сочетании с матрицеобразующими агентами для производства ОДТ, что соответствует требованиям ГФ РФ XIII.



В функциональный класс «Кристаллические наполнители» объединены ВВ, используемые в технологии ОДТ совместно с матрицеобразующими агентами, для увеличения прочности, твердости, устойчивости к таким нежелательным явлениям как коллапс (иногда именуемый – усадка), повышающим температуру разрушения лиофилизированных таблеток (ЛТ) и соответственно устойчивость к температурным факторам во время лиофилизации. Правильный подбор соотношений между матрицеобразующими агентами и кристаллическими наполнителями позволяет создавать ЛФ с необходимыми механическими свойствами. К кристаллическим наполнителям относят маннит, сорбитол, глицин, полиэтиленгликоли среднемолекулярные. Однако полиолы маннит и сорбитол выполняют ещё и такую важную функцию в технологии ОДТ, как улучшение вкусовых качеств, что обеспечивает высокий комплаенс.

Для ОДТ очень часто используют нерастворимые и плохорастворимые ФС или микросферы. Но чтобы добиться равномерного распределения дисперсии и равномерной лиофилизации, а также однородности дозирования применяют диспергирующие агенты, в частности ксантановую или аравийскую камеди.

Неионогенные поверхностно-активные вещества наиболее широко применяются для улучшения растворения и всасывания через буккальную полость ВВ. Их также можно использовать для стабилизации ФС и восстановления структуры во время растворения. Натрия лаурилсульфат, полноксамеры (например, PluronicF127), Твин 80 и другие стали популярны в качестве улучшителей растворения; их применяют в малых дозах в диапазоне 0,0003–0,3% [9].

Лиофилизация – довольно сложный технологический процесс, подвергающий молекулу ФС различным стрессорным воздействиям, устранять влияние которых должны ВВ, выделенные в группу криопротекторов и лиопротекторов. Поскольку они оказывают воздействие на различные этапы лиофилизации, то можно говорить о подгруппе криопротекторов (защита молекулы ФС во время заморозки и чуть меньше в течение первичной сублимации) и лиопротекторов (стабилизация ФС преимущественно на этапе досушки, а также во время первичной сублимации). Несмотря на схожесть механизма действия крио/лиопротекторов, они имеют принципиальные различия. Криопротекторы способны вытеснять молекулу воды с поверхности ФС и таким обра-

зом защищать её во время кристаллизации воды на этапе заморозки. А лиопротекторы оказывают стабилизирующее действие, образуя водородные связи с молекулой ФС и повышая конформационную и термодинамическую стабильность ФС при удалении связанной влаги во время сублимации. К тому же лиопротекторы образуют аморфный слой, выполняющий защитную функцию, предотвращая явление агрегации между молекулами ФС. Кроме того, ВВ в аморфном состоянии увеличивают сроки хранения ЛП, предотвращая кристаллизацию некоторых компонентов. К крио/лиопротекторам относятся вещества из многих ранее представленных классов, выполняющих функцию защиты ФС. Примером криопротекторов могут служить полиолы (маннит), сахара (сахароза, лактоза, мальтитоза), полимеры (декстран, ПВП и ПЭГ), аминокислоты (глицин, альбумин), а к лиопротекторам относятся дисахариды, такие как трегалоза, сахароза, мальтоза, лактоза, моносахариды (глюкоза) или большие сахараиды – мальтогексаоза или гидроксипропил – В-циклодекстрин (ГП-ЦД). Следует также учитывать синергичность действия смесей лио- и криопротекторов в определенных соотношениях, подбираемых в зависимости от свойств ФС [6,7].

Несмотря на включение матрицеобразующих веществ и кристаллических наполнителей, модельные составы могут оставаться достаточно хрупкими, ломкими и не выдерживать требований по механической прочности и истираемости, а при увеличении количества ВВ полученная таблетка растворяется медленнее, чем необходимо. В подобных ситуациях могут потребоваться вещества полимерной природы в малых количествах, которые повысят прочность и усилие деформации, при этом внешний вид будет соответствовать требованиям. Например, ГПМЦ или среднемолекулярные ПВП оказывают подобное действие, не увеличивая сильно время дезинтеграции.

К классу «Регуляторы pH» относится группа ВВ, используемая для создания определенного pH раствора с целью стабилизации молекулы ФС и улучшения вкусовых качеств. Основная проблема с регуляторами pH заключается в возможном осаждении солей буфера при замораживании и их способности вызывать резкие колебания pH среды, что может негативно сказаться на ФС. Например, кристаллизация двухосновной натриевой соли фосфорной кислоты приводит к снижению $pH < 4$, поэтому использование такого буфера, как

правило, не рекомендуется. В качестве альтернативы можно использовать Трис-буфер или гисти-диновый буфер, которые не вызывают резких колебаний pH при замораживании.

В производстве лиофилизированных ОДТ применяются и другие группы ВВ. Так, широко распространены имеющие много наименований и торговых марок подсластители и ароматизаторы, которые способствуют привлекательности ЛП для пациентов. Консерванты используются для увеличения срока хранения ЛП и защиты от микробной контаминации. Поскольку данные классы препаратов применяют в небольших количествах, они почти не влияют на температурные показатели замораживания и сублимации [9, 13–15].

Оптимизация состава и технологии лиофилизированных ОДТ необходима для создания ЛП, отвечающего таким основным требованиям, как

прочность (твердость) и дезинтеграция во рту. Этот баланс достигается комбинацией методов совершенствования процесса лиофилизации и подбора рецептуры [9]. Время дезинтеграции регламентировано ГФ РФ XIII и не должно превышать 3 мин в стакане, содержащем 200 мл воды. Зачастую эти 2 параметра объединяют в показателе под названием «Индекс лиофилизированных таблеток» (ИЛТ), который учитывает оба вышеупомянутых фактора при выборе модельного состава для данной ФС:

$$\text{ИЛТ} = \frac{\text{Твердость таблеток}}{\text{Время дезинтеграции}}$$

В идеале значение ИЛТ для модельного состава должно быть как можно выше. Тем не менее таблетки с низкой механической прочностью могут иметь высокие значения ИЛТ, если время

их дезинтеграции меньше; поэтому необходимо учитывать каждый параметр [16]. Прочность и скорость дезинтеграции зависят в основном от таких факторов, как форма и размер пор, а также от того, какой каркас образуют ВВ во время сублимации. Каркас зависит не только от типа ВВ, но и от концентрации (рис. 4) и режимов замораживания, температуры начала кристаллизации.

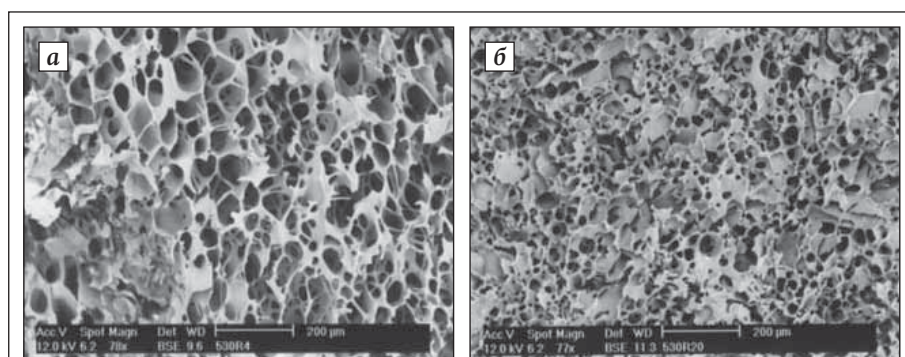


Рис. 4. Микрофотографии сканирующей электронной микроскопии мальтедекстрина (а) 10%, (б) 20%

Fig 4. Scanning electron micrographs of maltodextrin (a) 10%, (b) 20%

Ородиспергируемые таблетки, приготовленные по технологии Zydis®

Orally disintegrating tablets prepared by the Zydis® technology

Лекарственные препараты	Компания производитель	Состав лекарственных препаратов
Claritin Reditab	R.P. Scherer / Schering Plough, USA.	Микронизированный лоратадин (10 мг), лимонная кислота, маннит, желатин, мятное масло
Feldene Melt	Pfizer Inc, USA.	Пироксикам (10 или 20 мг), маннит, желатин, аспартам, лимона эссенция
Maxalt-MLT	R.P. Scherer / Merck & Co., USA.	Ризатриптан (5 или 10 мг), маннит, желатин, аспартам, мятная эссенция
Pepcid RPD	Merck & CO., USA.	Фамотидин (20 или 40 мг), маннит, желатин, аспартам
Zyprexa Zydis	R.P. Scherer / Eli Lilly, USA.	Оланзапин (5, 10, 15 или 20 мг), маннит, желатин, аспартам, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен
Zofran ODT	R.P. Scherer / Glaxo Wellcome, UK	Ондансетрон (4 или 8 мг), маннит, желатин, аспартам, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, клубничная эссенция
Motilium	Johnson & Johnson, USA	Домперидон (10 мг), желатин, маннит, аспартам, мятная эссенция, полоксамер 188

Температуру начала кристаллизации отследить в точности невозможно, так как это процесс спонтанный, на него влияют различные факторы, однако режим заморозки контролируется повсеместно. При быстром режиме замораживания образуется множество мелких кристаллов льда, процесс сублимации идет медленнее, однако ЛТ будет прочнее, при этом время дезинтеграции увеличивается. Если процесс замораживания будет медленным и ступенчатым, то образуются крупные кристаллы, способствующие менее длительной сублимации и дезинтеграции в полости рта; однако таблетка будет более хрупкой. Поэтому необходимо оптимизировать процесс, чтобы получить ЛФ, соответствующую всем требованиям обеспечения удобства применения и сохранения стабильности при хранении. ОДТ, полученные методом лиофилизации по технологии Zydis®, и их составы приведены в таблице [17].

Заключение

Таким образом, таблетки, диспергируемые в полости рта, полученные методом лиофилизации, – перспективная лекарственная форма (ЛФ) (особенно для высокочувствительных ФС). Они имеют важное значение в педиатрии и гериатрии, чуть реже – для трансбуккального пути введения. В процессе создания оптимальной рецептуры необходимо использовать матрицеобразующие агенты совместно с кристаллическими наполнителями, а также другие ВВ – для придания ЛФ необходимых свойств. Оптимизация процессов заморозки имеет важное значение для характеристик получаемой ЛФ, так как от формы и размеров кристаллов льда зависят прочность и время растворения и другие показатели лиофилированных таблеток.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Parakh S.R., Gothoskar A.V. A review of mouth dissolving tablet technologies. *Pharmaceutical technology*, 2003; 27 (11): 92–100.
2. Ahmed I.S., Shamma R.N., Shoukri R.A. Development and optimization of lyophilized orally disintegrating tablets using factorial design. *Pharmaceutical development and technology*, 2013; 18 (4): 935–43.

3. Seager H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1998; 50 (4): 375–82.
4. Ahmed I.S., Nafadi M.M., Fatahalla F.A. Formulation of a fast-dissolving ketoprofen tablet using freeze-drying in blisters technique. *Drug development and industrial pharmacy*, 2006; 32 (4): 437–42.
5. Saroha K. et al. Mouth dissolving tablets: An overview on future compaction in oral formulation technologies. *Der Pharmacia Sinica*, 2010; 1 (1): 179–87.
6. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации пептидов и белков. *Фармация*, 2017; 66 (1): 14–8. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Marakhova A.I. Excipients technology lyophilization of peptides and proteins. *Farmatsiya*, 2017; 66 (1): 14–8 (in Russian)].
7. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологические подходы к совершенствованию процесса лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов. *Российский биотерапевтический журнал*, 2017; 16 (1): 6–11. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. Technological approaches to improving the process of lyophilization of protein and peptide drugs. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2017; 16 (1): 6–11 (in Russian)].
8. Corveleyn S., Remon J.P. Formulation of a lyophilized dry emulsion tablet for the delivery of poorly soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, 1998; 166 (1): 65–74.
9. Corveleyn S., Remon J.P. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilisation using hydrochlorothiazide as a model drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997; 152 (2): 215–25.
10. Shoukri R.A., Ahmed I.S., Shamma R.N. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009; 73 (1): 162–71.
11. Dobetti L. Fast-melting tablets: Developments and technologies. *Pharm. Technol. Eur.*, 2000; 12 (9): 32–42.
12. Gohel M. et al. Formulation design and optimization of mouth dissolve tablets of nimesulide using vacuum drying technique. *AAPs. Pharm.Sci.Tech.*, 2004; 5 (3) 10–5.
13. Goel H. et al. Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 2008; 2 (3): 258–74.
14. Hirani J.J., Rathod D.A., Vadalia K.R. Orally disintegrating tablets: a review. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 2009; 8 (2).
15. Gole D.J. et al. Preparation of pharmaceutical and other matrix systems by solid-state dissolution. *Patent of USA* 5215756; 1993.
16. Ahmed I.S., Nafadi M.M., Fatahalla F.A. Formulation of a fast-dissolving ketoprofen tablet using freeze-drying in blisters technique. *Drug development and industrial pharmacy*, 2006; 32 (4): 437–42.
17. Virley P., Yarwood R. Zydis-a novel, fast dissolving dosage form. *Manufacturing chemist.*, 1990; 61: 36–7.

Поступила 28 апреля 2018 г.

Received 28 April 2018

Принята к публикации 8 августа 2018 г.

Accepted 8 August 2018