

Сравнительная оценка лекарственных препаратов с действующим веществом фебуксостат различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследования теста кинетики растворения

Денькина С. В., Гадаев М. Ю., Гребенкин Д. Ю., Рябова А. В., Кисляков И. В.

ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Введение. На фармацевтическом рынке РФ широко представлены лекарственные препараты для лечения подагры, в том числе с МНН фебуксостат. Данные препараты отличаются как по составу вспомогательных компонентов, так и по лекарственной форме (таблетки и капсулы) и технологии производства. Для оценки скорости и степени высвобождения действующего вещества для лекарственных препаратов с МНН фебуксостат различных производителей был выбран тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР), который позволяет в условия *in vitro* предположить высвобождение действующего вещества из лекарственной формы *in vivo*. Скорость и степень высвобождения действующего вещества являются факторами, которые оказывают непосредственное влияние на биодоступность лекарственных препаратов. Изучение кинетики растворения проводилось для трёх лекарственных препаратов фебуксостата: Подагрель капсулы 80 мг (АО «АКРИХИН», Россия), Аденирик® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг (Берлин-Хеми АГ Германия) и Азурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг (АО «АЛИУМ», Россия) с использованием среды фосфатного буферного раствора с pH 6,8. Отбор проб среды осуществлялся на временных точках 0 мин, 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 и 45 мин. Анализ полученных растворов производился с помощью метода УФ-спектрофотометрии при длине волны 317 нм. Сопоставление кинетики высвобождения осуществлялось в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов ЕАЭС.

Цель исследования. Целью настоящего исследования являлось сопоставление кинетики растворения лекарственных препаратов: Подагрель капсулы 80 мг (АО «АКРИХИН», Россия), Аденирик® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг (Берлин-Хеми АГ, Германия) и Азурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг (АО «АЛИУМ», Россия) в целях выборочного сравнения препаратов с МНН фебуксостат, зарегистрированных на территории РФ в виде таблеток и капсул. **Материалы и методы.** Исследование ТСКР проводили с использованием тестера растворения Sotax AT Xtend, Швейцария. Каждый лекарственный препарат анализировали в 12 повторах в среде растворения фосфатный буфер pH 6,8, на аппарате «Лопастная мешалка», для капсульных лекарственных форм применялись специальные грузила. Отобранные пробы анализировали на УФ-спектрофотометре Shimadzu UV 1800, Япония, при длине волны 317 нм. **Результаты.** Изучена кинетика растворения для трёх лекарственных препаратов с действующим веществом фебуксостат: Подагрель капсулы 80 мг (АО «АКРИХИН», Россия), Аденирик® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг (Берлин-Хеми АГ Германия) и Азурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг (АО «АЛИУМ», Россия) с использованием среды фосфатного буферного раствора с pH 6,8 и отбором проб среды, осуществлявшимся на временных точках 0 мин, 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 и 45 мин. Для изученных лекарственных препаратов наблюдалось высвобождение фебуксостата более 85 % на 15-й минуте, что позволило установить эквивалентность профилей высвобождения без дальнейшей математической обработки. **Заключение.** На основании результатов ТСКР не было обнаружено различий в кинетике высвобождения фебуксостата из лекарственных препаратов, представленных в различных лекарственных формах (таблетками и капсулами).

Ключевые слова: фебуксостат; ТСКР; таблетки; капсулы; лекарственные формы

Для цитирования:

Денькина С. В., Гадаев М. Ю., Гребенкин Д. Ю., Рябова А. В., Кисляков И. В. Сравнительная оценка лекарственных препаратов с действующим веществом фебуксостат различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследования теста кинетики растворения. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):70–82. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-70-82>

Поступила: 07.12.2023. **В доработанном виде:** 17.12.2023. **Принята к печати:** 24.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

In-vitro dissolution profiles comparison for various drugs with active ingredient Febuxostat commercially available on the Russian market

Sofia V. Denkina, Murtuzali Y. Gadaev, Dmitry Yu. Grebenkin, Anastasia V. Ryabova, Ivan V. Kislyakov

Exacte Labs LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. Gout treatment drugs are widely represented on the pharmaceutical market of the Russian Federation, including those with INN febuxostat. These drugs differ in excipients composition, in the dosage form (tablets and capsules) and production technology. The Dissolution Kinetics Test was chosen to assess the rate and extent of active ingredient release for drugs with INN febuxostat for different manufacturers as *in vitro* test dissolution allows to suggest the release from the dosage form *in vivo*. The rate and percent of active substance release are factors that have a direct impact on the bioavailability of drugs. Drug release was studied in a phosphate buffer solution pH 6.8, sampling was carried out at time points 0 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 and 45 min. The analysis of the obtained solutions was carried out using the UV spectrophotometry method at a wavelength of 317 nm. The comparison of dissolution profiles was carried out in accordance with the requirements of Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 N 85 "On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union". The purpose of the study. The purpose of this study was to compare the kinetics of the release of the active substance febuxostat from drugs registered in the territory of the Russian Federation in the form of tablets and capsules. Materials and methods. Drug release studies were performed using the Sotax dissolution tester AT Xtend, Switzerland. Each drug was analyzed in 12 repetitions in a pH 6.8 phosphate buffer dissolution medium, on a "Paddle apparatus", special sinkers were used for capsule dosage forms. The selected samples were analyzed on a Shimadzu UV 1800 UV spectrophotometer, Japan, at a wavelength of 317 nm. Results. Dissolution profile studies for three drugs with the active substance febuxostat were conducted in a phosphate buffer solution pH 6,8. For the studied drugs, the release of febuxostat was observed to be more than 85 % at 15 minutes. The release profiles can be recognized as

equivalent without further mathematical processing. Conclusion. Based on the results of dissolution profile studies, no differences were found in dissolution profiles of febuxostat from drugs with different dosage forms (tablets and capsules).

Keywords: febuxostat; dissolution profile studies; tablets; capsules; dosage forms

For citations:

Denkina SV, Gadaev MY, Grebenkin DYu, Ryabova AV, Kislyakov IV. *In-vitro* dissolution profiles comparison of various drugs with the active ingredient Febuxostat commercially available on the Russian market. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):70–82. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-70-82X>

Received: 07.12.2023. **Revision received:** 17.12.2023. **Accepted:** 24.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

За последние несколько десятилетий распространённость заболеваемости подагрой увеличилась, а профиль клинической картины стал всё более сложным [1]. Данное заболевание сопровождается отложением кристаллов мочевой кислоты в суставах или в тканях вокруг суставов в результате гиперурикемии. Ингибиторы ксантиноксидазы по-прежнему остаются препаратами первой линии в соответствии с рекомендациями руководств по лечению. Фебуксостат является непуриновым селективным ингибитором фермента ксантиноксидазы, участвующим в катаболизме пуринов [2]. Лечение фебуксостатом подавляет превращение ксантина в мочевую кислоту, что в свою очередь приводит к снижению уровня мочевой кислоты в крови человека [3].

Для классификации фармацевтических субстанций по степени их растворимости и всасыванию через кишечный барьер в системный кровоток широко применяется биофармацевтическая классификационная система (БКС). В соответствии с данной классификацией фебуксостат (рис. 1) относится ко II классу и обладает высокой кишечной проницаемостью и низкой растворимостью [4]. Недостаточная растворимость может приводить к снижению биодоступности лекарственных препаратов для перорального применения, выпускаемых в твёрдых лекарственных формах, и как следствие, оказывать влияние на терапевтический эффект. Таким образом, одной из задач, которую необходимо решить в процессе производства препаратов с МНН фебуксостат — повышение растворимости субстанции.

На скорость и степень растворения лекарственного препарата влияют несколько факторов, среди которых характеристики действующего вещества: растворимость субстанции, форма и размер частиц, кристалличность, полиморфизм и стереохимические факторы [5], а также лекарственная форма и технология её получения.

Для улучшения растворения фебуксостата применяются разные технические подходы при производстве лекарственной формы. Биодоступность при пероральном приёме может быть улучшена получением аморфной твёрдой дисперсии с коллидоном и гидроксипропилметилцеллюлозой методом распылительной сушки [6]. Такая технология обеспечивает быструю скорость растворения и улучшенную проницаемость

препарата по сравнению со свободным лекарственным средством.

Иные стратегии увеличения растворимости и скорости растворения включают: уменьшение размера частиц; химическую модификацию, при которой соли и пролекарство образуются путём включения полярных или ионизируемых фрагментов в исходное лекарственное средство; использование поверхностно-активных веществ, комплексообразователей и т. д. [7, 8].

Наиболее доступным и популярным методом улучшения высвобождения таблетированного лекарственного средства является включение совместно обработанных вспомогательных веществ (СОВВ) (англ. *co-processed excipients*) в его состав. Разработка СОВВ начинается с выбора вспомогательных веществ, их технологии совместной обработки и соотношения, и заканчивается оптимизацией параметров процесса совместной обработки. Различные методы (распылительная сушка, влажная грануляция, грануляция распылением в псевдооживленном слое и т. д.), которые могут быть использованы для совместной обработки фармацевтических вспомогательных веществ, основаны на совместимости, термостабильности, кристалличности, растворимости в определённых растворителях и других физических свойствах вспомогательных веществ, которые будут использоваться в комбинации.

Имеющийся на сегодняшний день широкий ассортимент существующих вспомогательных веществ позволяет создавать различные комбинации с целью улучшения физических и технологических свойств [9–11].

Согласно данным ГРЛС, на территории РФ зарегистрированы лекарственные препараты с МНН фебуксостат в двух лекарственных формах — таблетки, покрытые плёночной оболочкой, и капсулы. Причём только у одного производителя зарегистрирована лекарственная форма фебуксостата — капсулы.

Технология производства капсул и таблеток отличается, в связи с этим, возникает необходимость сравнить коммерчески доступные препараты на основании кинетики высвобождения действующего вещества. В процессе выбора дизайна исследования в качестве среды растворения был выбран фосфатный буферный раствор pH 6,8, как имитирующий pH в среднем отделе тонкого кишечника и обладающий наибольшей дискриминаторной способностью для изучаемых препаратов.

Материалы и методы / Materials and methods

Действующее вещество

Фебуксостат — 4-Метил-2-[4-(2-метилпропокси)-3-цианофенил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота (рис. 1) представляет собой белый кристаллический порошок, слегка гигроскопичный, который растворим при комнатной температуре в ацетоне, умеренно растворим в этилацетате и 1-октаноле, мало растворим в этаноле и метаноле и нерастворим в воде. Фебуксостат нерастворим в водных буферных растворах с pH 1,0 и 4,5 и мало растворим при 37 °С в водном растворе с pH 7,5 [4]. Фебуксостат обладает кислотными свойствами pKa 3,08 [12].

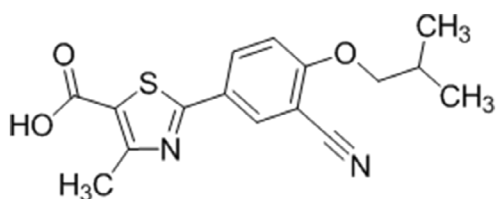


Рис. 1. Структурная формула фебуксостата
Fig. 1. Structure of febuxostat

Объекты исследования

Объектами исследования являлись три лекарственных препарата, отличающихся по составу вспомогательных компонентов, лекарственной форме и производителям:

Подагрель (фебуксостат), капсулы 80 мг (АО «АКРИХИН», Россия)¹;

Аденурик® (фебуксостат), таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг (Берлин-Хеми АГ, Германия)²;

Азурикс® (фебуксостат) таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг, (АО «АЛИУМ», Россия)³.

Оборудование

Изучение кинетики высвобождения действующего вещества проводили на тестере для определения растворения Sotax AT Xtend производства Швейцарии. Количественное определение высвободившегося АФИ проводили с помощью УФ-спектрофотометра Shimadzu UV 1800 производства Японии. Приготовление растворов проводили с применением электронных весов BM20, AND, Япония и аналитических весов PA 64 Pioneer, OHAUS Corporation, США. Контроль pH буферных растворов с точность до ±0,05 проводили на pH-метре SevenCompact pH/Ion, MettlerToledo, Швейцария. Воду очищенную для проведения исследования получали методом обратного осмоса на

системе УВОИ-МФ, Медиана Фильтр, Россия. На момент проведения исследования все оборудование прошло поверку/аттестацию.

Реактивы

Для проведения исследования использовали следующие реактивы: Дигидроортофосфат калия, ОСЧ, ХимМед, Россия; гидроксид натрия, ХЧ, ХимМед, Россия; кислота ортофосфорная, 85 %, Pallav, Индия; метанол для хроматографии, Carlo Erba, Франция. Все реактивы на момент исследования имели валидный срок годности.

Условие проведения испытания

Условия теста кинетики растворения определялись в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ и валидированной методики. Тест проводился с использованием аппарата «Лопастная мешалка» (Sotax AT Xtend) при скорости вращения 75 об/мин при температуре 37,0±0,5 °С в среде фосфатного буферного раствора с pH 6,8. При выборе дизайна исследования также принимали во внимание рекомендации Базы данных методов растворения FDA (Dissolution Methods Database FDA). В качестве контрольных точек были выбраны следующие: 0, 5, 10, 15, 20, 30 и 45 мин. Точки были распределены равномерно так, чтобы достоверно отображать критические этапы высвобождения действующего вещества и интервал высвобождения соответствующий плато. Точка 0 мин отбиралась непосредственно перед стартом исследования и использовалась для контроля чистоты среды растворения и оборудования на предмет контаминации действующим веществом.

Для приготовления среды растворения использовали воду очищенную, калия дигидрофосфат и натрия гидроксид. После растворения реактивов с применением ультразвуковой ванны, среду перемешивали на магнитной мешалке, измеряли pH и доводили до целевого значения pH 6,80 ± 0,05 путём добавления раствора фосфорной кислоты или натрия гидроксида. Среду растворения фильтровали через мембранный нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазировали при перемешивании под вакуумом в течение 5 мин непосредственно перед использованием. Для всех лекарственных препаратов методика приготовления среды была одинаковой.

Приготовление стандартного раствора проводили растворением точной навески субстанции фебуксостата производства Pliva Croatia Ltd (серия 7SM104330450320, срок годности до 05.2025) в метаноле при обработке на ультразвуковой ванне до получения прозрачного раствора. Далее проводили разведение полученного раствора в среде буферного раствора (фосфатного) с pH 6,8 для получения концентрации 5,32 мкг/мл. Стандартный раствор готовили в двух проворностях (1) и (2) из разных навесок для проведения проверки пригодности аналитической последовательности и проверки фактора сходимости.

¹ Серия 4460123, годен до 01.2025.

² Серия 29098, годен до 12.2025.

³ Серия 70322, годен до 03.2025.

В сосуд тестера растворения помещали 900 мл среды растворения и термостатировали при температуре $37,0 \pm 0,5$ °С. После термостатирования помещали по одной лекарственной форме в каждый сосуд растворения и сразу начинали перемешивание. Во временные точки 0, 5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут немедленно отбирали пробы (объём пробы — 10 мл) из каждого сосуда и фильтровали через мембранный фильтр из поливинилиденфторида (PVDF) с размером пор 0,45 мкм, утилизируя без использования первые 1–2 мл фильтрата. В мерную колбу вместимостью 50 мл отмеряли 3 мл фильтрата, объём раствора довели средой растворения до метки и перемешивали. Исследование проводили на 12 единицах таблеток/капсул каждого исследуемого препарата.

Количественное определение фебуксостата в пробе проводили методом УФ-спектрофотометрии путём определения оптической плотности раствора при длине волны 317 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм с применением среды растворения в качестве раствора сравнения.

Количество фебуксостата в пробе рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 900 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot 100 \cdot L}, \quad (1)$$

где A — оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 — оптическая плотность стандартного раствора фебуксостата; a_0 — навеска субстанции фебуксостата, использованная для приготовления стандартного раствора (миллиграмм, мг); V — объём фильтрата, использованный для приготовления испытуемого раствора (миллилитр, мл); P — содержание фебуксостата в субстанции с учётом поправки на содержание воды, %; L — заявленное содержание фебуксостат в лекарственной форме, мг.

В процессе отбора проб происходило снижение объёма среды растворения. Проводили расчёт процентного содержания высвободившего вещества Q_i с поправкой на снижение объёма среды в процессе отбора проб в i -ой временной точке (в среднем, в процентах) в соответствии с формулой ниже:

$$Q_i = \left[X_i \left(1 - (i-1) \cdot \frac{10}{V} \right) \right] + \left[\frac{10}{V} \sum_{n=2}^{n=i} X_{(n-1)} \right],$$

где X — количество действующего вещества, перешедшее в раствор в i -ой временной точке, %; V — начальный объём среды растворения (мл); 10 — объём отбираемой пробы (мл).

Испытуемые растворы распределяли по аналитическим последовательностям в порядке проведения исследования, сначала анализируя пробы, полученные в рамках первой загрузки в шести сосудах тестера растворения с порядковыми номерами от 1 до 6, затем в рамках новой аналитической последовательности пробы, полученные после второй загрузки тестера

растворения с 7 по 12. Внутри каждой отдельной аналитической последовательности испытуемые растворы располагали в порядке выполнения отбора проб (от 0 до 45 мин), по увеличению предполагаемых концентраций.

Для каждой аналитической последовательности каждый раз перед анализом испытуемых растворов проводили проверку пригодности на основании расчёта относительного стандартного отклонения для шести измерений стандартного раствора 1, а также на основании расчёта фактора сходимости для стандартного раствора 1 и 2.

Фактор сходимости между двумя стандартными растворами вычисляли по формуле:

$$F = \frac{A_{std1} \cdot a_{std2} \cdot 100}{A_{std2} \cdot a_{std1}} - 100,$$

где A_{std1} — средняя оптическая плотность по данным шести измерений стандартного раствора 1; A_{std2} — оптическая плотность стандартного раствора 2; a_{std1} — навеска для стандартного раствора 1 (миллиграмм); a_{std2} — навеска для стандартного раствора 2 (мг).

Критерии приемлемости: значения для ОСО по шести изменениям соответствовали параметру не более 2,0 %, для фактора сходимости стандартного раствора 1 и 2 отклонение не превышало по модулю 2,0 %. Все аналитические последовательности соответствовали указанным критериям, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Качественное сравнение состава лекарственных средств

Как уже было упомянуто ранее, существуют способы улучшения высвобождения действующего вещества с помощью вспомогательных компонентов и модификации покрытия лекарственной формы, поэтому важно привести качественное сравнение исследуемых лекарственных препаратов.

В табл. 3 показаны входящие в состав ЛП вспомогательные компоненты, а также их назначения [13]. Состав вспомогательных веществ в препаратах Подагрель и Аденирик® качественно сопоставимы несмотря на различные лекарственные формы (капсулы и таблетки, соответственно). В препарате Азурикс® некоторые вспомогательные компоненты заменены аналогичными по назначениям, что иногда может повлиять на высвобождение действующего вещества.

Значительный вклад в кинетику высвобождения вносит оболочка лекарственных препаратов. Из данных, приведённых из табл. 4, видно, что препараты Аденирик® и Азурикс® отличаются покрывающим агентом и средней молекулярной массой макрогола. Прямое сравнение этих двух препаратов с Подагрелем,

Таблица 1

Пример аналитической последовательности

Table 1

Analytic Sequence Example

| Наименование | Значение оптической плотности |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Blank pH_6,8_1 | -0,0001 |
| Standard_1_1 | 0,3928 |
| Standard_1_2 | 0,3924 |
| Standard_1_3 | 0,3921 |
| Standard_1_4 | 0,3922 |
| Standard_1_5 | 0,3921 |
| Standard_1_6 | 0,3918 |
| Standard_2_1 | 0,3880 |
| Standard_2_2 | 0,3880 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_0_min_1 | 0,0016 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_0_min_2 | -0,0002 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_0_min_3 | -0,0006 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_0_min_4 | -0,0009 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_0_min_5 | -0,0002 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_0_min_6 | -0,0002 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_5_min_1 | 0,3598 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_5_min_2 | 0,3852 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_5_min_3 | 0,3764 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_5_min_4 | 0,3709 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_5_min_5 | 0,3684 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_5_min_6 | 0,3868 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_10_min_1 | 0,4020 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_10_min_2 | 0,3837 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_10_min_3 | 0,3957 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_10_min_4 | 0,4012 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_10_min_5 | 0,3838 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_10_min_6 | 0,4004 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_15_min_1 | 0,3865 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_15_min_2 | 0,3981 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_15_min_3 | 0,3958 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_15_min_4 | 0,3998 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_15_min_5 | 0,4001 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_15_min_6 | 0,3865 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_20_min_1 | 0,3950 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_20_min_2 | 0,3912 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_20_min_3 | 0,3896 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_20_min_4 | 0,3890 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_20_min_5 | 0,3916 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_20_min_6 | 0,4030 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_30_min_1 | 0,3865 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_30_min_2 | 0,4047 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_30_min_3 | 0,3946 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_30_min_4 | 0,3985 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_30_min_5 | 0,3933 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_30_min_6 | 0,4063 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_45_min_1 | 0,3909 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_45_min_2 | 0,4023 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_45_min_3 | 0,3997 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_45_min_4 | 0,3978 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_45_min_5 | 0,3941 |
| Azurix_80mg_70322_pH_6,8_45_min_6 | 0,4055 |
| Standard_1_7 | 0,3928 |
| Standard_2_3 | 0,3891 |
| Blank pH_6,8_2 | 0,0009 |

Таблица 2

Параметры пригодности для аналитических серий

Table 2

Suitability parameters for analytical sequence

| Наименование препарата и порядковые номера проб | Наименование аналитической последовательности | ОСО оптической плотности стандартного раствора 1, % | Фактор сходимости между стандартным раствором 1 и 2, % |
|---|---|---|--|
| Подагрель, Образцы 1–6 | Podagrel_6.8_4460123_1 | 0,05 | 0,59 |
| Подагрель, Образцы 7–12 | Podagrel_6.8_4460123_2 | 0,16 | 0,23 |
| Аденурик®, Образцы 1–6 | Adenuric_6.8_29098_1 | 0,04 | 0,20 |
| Аденурик®, Образцы 7–12 | Adenuric_6.8_29098_2 | 0,05 | 0,16 |
| Азурикс®, Образцы 1–6 | Azurix_6.8_70322_1 | 0,09 | 0,65 |
| Азурикс®, Образцы 7–12 | Azurix_6.8_70322_2 | 0,08 | 0,30 |

Таблица 3

Качественное сравнение состава вспомогательных веществ в исследуемых препаратах

Table 3

Qualitative comparison of the composition of excipients in the studied preparations

| Компонент Component | Исследуемый препарат Test drug | | | Назначение Purpose |
|--|-----------------------------------|------------------------|---------------------|---|
| | Подагрель Podagrel | Аденурик® Adenuric® | Азурикс® Azurix® | |
| Лактозы моногидрат Lactose monohydrate | + | + | – | Наполнитель и разбавитель |
| Целлюлоза микрокристаллическая Microcrystalline cellulose | + | + | + | Наполнитель |
| Гипролоза Hypromellose | + | + | – | Эмульгатор, загуститель, стабилизирующий агент |
| Кроскармеллоза натрия Croscarmellose Sodium | + | + | – | Разрыхлитель |
| Кремний диоксид коллоидный Colloidal silicon dioxide | + | + | + | Адсорбент; средство против слеживания; стабилизатор эмульсии; скользящий агент; суспендирующий агент; разрыхлитель таблеток; термостабилизатор; средство, повышающее вязкость |
| Магния стеарат Magnesium stearate | + | + | + | Смазка для таблеток и капсул |
| Маннитол Mannitol | – | – | + | Разбавитель; пластификатор; подсластитель; разбавитель для таблеток и капсул |
| Натрия гидрокарбонат Sodium bicarbonate | – | – | + | Подщелачивающий агент, разрыхлитель |
| Натрия лаурилсульфат Sodium lauryl sulfate | – | – | + | Анионное поверхностно-активное вещество; детергент; эмульгатор; средство, проникающее в кожу; смачивающий агент; смазывающий агент при производстве таблеток и капсул |
| Тальк Talcum | – | – | + | Противослеживающее, скользящее средство; смазывающий агент при производстве таблеток и капсул; применяется в качестве разбавителя для таблеток и капсул |

Качественное сравнение состава оболочки исследуемых препаратов

Table 4

Shell composition qualitative comparison for drugs

| Компонент Component | Исследуемый препарат Test drug | | | Функция Function |
|--|-----------------------------------|------------------------|--------------------|--|
| | Подагрель Podagrel | Аденурик® Adenuric® | Азурик® Azurix® | |
| Поливиниловый спирт Polyvinyl alcohol | – | + | – | Покрывающий агент; стабилизирующее, смазывающее вспомогательное вещество |
| Титана диоксид Titanium dioxide | + | + | + | Краситель; покрывающий агент; |
| Макрогол 3350 Macrogol 3350 | – | + | – | Пластификатор; растворитель; используется в качестве основы суппозитория; смазывающий агент при производстве таблеток и капсул |
| Тальк Talcum | – | + | + | Скользкое, противослеживающее средство; применяется как разбавитель для таблеток и капсул; смазка для таблеток и капсул |
| Железа оксид жёлтый Iron Oxide Yellow | + | + | + | Краситель |
| Гипромеллоза Hypromellose | – | – | + | Покрывающий агент; диспергирующий агент; усилитель растворения; эмульгирующий агент; стабилизирующий агент |
| Макрогол 6000 Macrogol 6000 | – | – | + | Пластификатор; растворитель; основа для суппозитория; смазка для таблеток и капсул |
| Желатин Gelatin | + | – | – | Покрывающий агент; плёнообразующее вещество |
| Железа оксид красный Iron Oxide Red | + | – | – | Краситель |
| Железа оксид чёрный Iron Oxide Black | + | – | – | Краситель |

представленном в виде капсул некорректно, состав последнего приведён в табл.4 в информационных целях.

Подтверждение подлинности

УФ-спектры поглощения испытуемых растворов исследуемых лекарственных препаратов и стандартного образца фебуксостата в фосфатном буферном растворе в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм были проанализированы перед проведением исследования. Испытуемые растворы исследуемых лекарственных препаратов и стандартного образца фебуксостата имеют максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (рис. 2–5).

Обсуждение результатов ТСКР

Индивидуальные и усреднённые значения процента высвобождения фебуксостата из исследуемых лекарственных препаратов представлены в табл. 5–8.

В соответствии с требованиями Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов ЕАЭС [14] в процессе оценки результатов высвобождения следует обращать внимание на скорость высвобождения действующего вещества, так

если в течение первых 15 мин более 85 % действующего вещества переходит в раствор, кинетику растворения можно рассматривать как эквивалентную без дальнейшего математического анализа данных. В данном случае нет необходимости проводить расчёт значений факторов подобия f_2 для исследуемого и референтного препаратов. Другим важным критерием оценки является величина относительного стандартного отклонения (ОСО) по результатам исследования 12 лекарственных форм в каждой временной точке. Величина ОСО среднего значения для первой временной точки не должна превышать 20 %, а для остальных точек — 10 %. Для изученных лекарственных препаратов полученные результаты соответствуют указанным критериям.

Заключение / Conclusion

Проведённое исследование не выявило значимых отличий в скорости высвобождения фебуксостата из различных лекарственных форм. Для всех исследуемых препаратов Подагрель (фебуксостат), капсулы 80 мг, серия 4460123, АО «АКРИХИН», Росси; Аденурик®

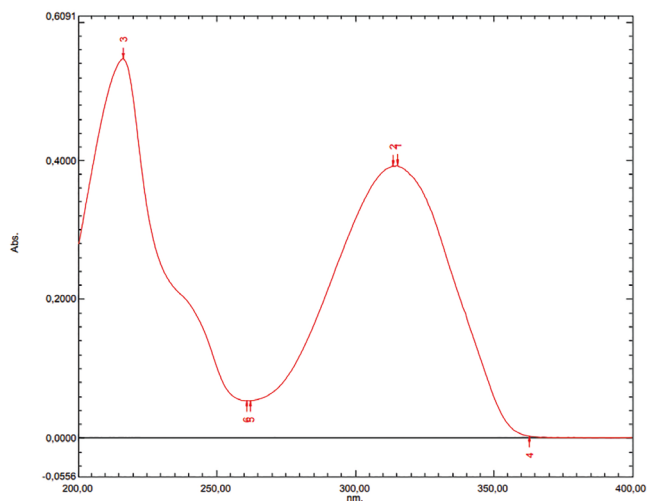


Рис. 2. УФ-спектр поглощения стандартного раствора фебуксостата
Fig. 2. Febuxostat standard solution UV absorption spectrum

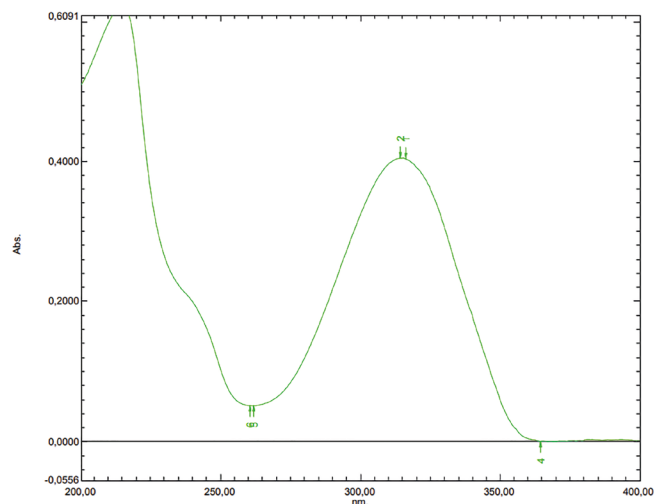


Рис. 3. УФ-спектр поглощения испытуемого раствора лекарственного препарата Подагрель
Fig. 3. Podagrel test solution UV absorption spectrum

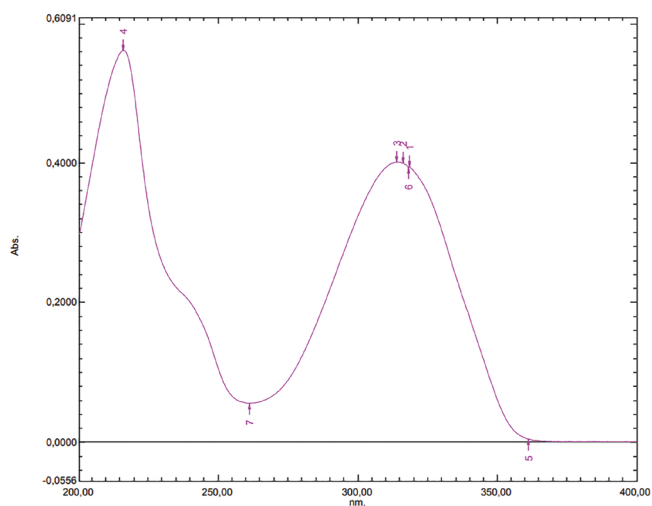


Рис. 4. УФ-спектр поглощения испытуемого раствора лекарственного препарата Аденурик®
Fig. 4. Adenuric® test solution UV absorption spectrum

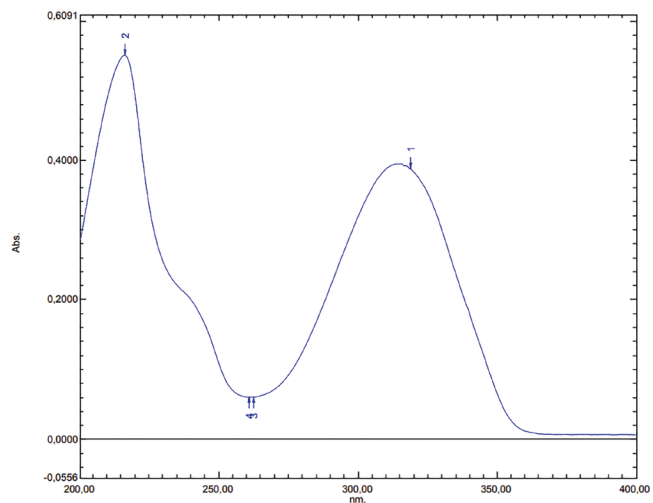


Рис. 5. УФ-спектра поглощения испытуемого раствора лекарственного препарата Азурикс®
Fig. 5. Azurix® test solution UV absorption spectrum

Таблица 5

Индивидуальные и усреднённые значения процента высвобождения фебуксостата из лекарственного препарата Подагрель капсулы 80 мг, серия 4460123, АО «АКРИХИН», Россия, фосфатный буферный раствор pH 6,8

Table 5

Individual and average febusostat release results for Podagrel capsules 80 mg, batch 4460123, "AKRIKHIN" JSC, Russia, phosphate buffer solution pH 6.8

| № пробы Sample number | 0 мин 0 min | 5 мин 5 min | 10 мин 10 min | 15 мин 15 min | 20 мин 20 min | 30 мин 30 min | 45 мин 45 min |
|----------------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | 0 | 56,4 | 87,9 | 95,1 | 98,4 | 103,2 | 106,9 |
| 2 | 0 | 70,2 | 94,3 | 100,9 | 103,0 | 104,8 | 108,0 |
| 3 | 0 | 69,8 | 94,6 | 105,9 | 105,9 | 108,2 | 107,8 |
| 4 | 0 | 60,1 | 92,6 | 99,5 | 102,8 | 104,1 | 105,8 |
| 5 | 0 | 57,6 | 93,8 | 103,1 | 104,5 | 104,6 | 103,0 |
| 6 | 0 | 50,7 | 92,5 | 100,9 | 104,0 | 107,1 | 104,9 |
| 7 | 0 | 49,4 | 92,1 | 92,2 | 95,6 | 99,1 | 100,1 |
| 8 | 0 | 61,6 | 85,0 | 99,5 | 103,9 | 103,7 | 107,2 |
| 9 | 0 | 48,3 | 91,6 | 97,7 | 100,8 | 105,1 | 103,8 |
| 10 | 0 | 65,9 | 88,5 | 100,2 | 103,6 | 106,5 | 106,2 |
| 11 | 0 | 62,6 | 94,4 | 98,6 | 103,0 | 105,1 | 105,4 |
| 12 | 0 | 63,0 | 91,1 | 101,0 | 106,0 | 107,3 | 108,1 |
| Среднее, % Average, % | 0,0 | 59,6 | 91,5 | 99,6 | 102,6 | 104,9 | 105,6 |
| OCO, % RSD, % | н/п | 7,4 | 3,3 | 3,5 | 2,9 | 2,3 | 2,3 |

Таблица 6

Индивидуальные и усреднённые значения процента высвобождения фебуксостата из лекарственного препарата Аденурик® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг серия 29098, Берлин-Хеми АГ Германия, фосфатный буферный раствор pH 6,8

Table 6

Individual and average febusostat release results for Adenuric® film-coated tablets, 80 mg batch 29098, Berlin-Chemie AG Germany, phosphate buffer solution pH 6.8

| № пробы Sample number | 0 мин 0 min | 5 мин 5 min | 10 мин 10 min | 15 мин 15 min | 20 мин 20 min | 30 мин 30 min | 45 мин 45 min |
|----------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | 0 | 80,1 | 100,1 | 100,4 | 101,3 | 100,6 | 102,2 |
| 2 | 0 | 83,4 | 99,5 | 103,8 | 103,0 | 103,3 | 101,7 |
| 3 | 0 | 86,4 | 100,8 | 100,7 | 102,1 | 101,3 | 100,6 |
| 4 | 0 | 85,6 | 102,5 | 104,0 | 104,2 | 101,3 | 103,2 |
| 5 | 0 | 89,0 | 102,8 | 103,1 | 103,3 | 102,9 | 102,7 |
| 6 | 0 | 90,1 | 102,9 | 102,5 | 103,2 | 101,6 | 101,4 |
| 7 | 0 | 82,7 | 97,4 | 97,0 | 97,1 | 98,2 | 97,3 |
| 8 | 0 | 77,0 | 99,6 | 100,5 | 102,0 | 102,0 | 100,9 |
| 9 | 0 | 84,3 | 101,4 | 102,6 | 102,6 | 103,7 | 102,9 |
| 10 | 0 | 87,1 | 103,6 | 104,3 | 103,9 | 105,8 | 104,8 |
| 11 | 0 | 83,3 | 101,4 | 103,1 | 103,8 | 101,6 | 103,0 |
| 12 | 0 | 85,5 | 101,5 | 103,0 | 102,4 | 102,0 | 102,8 |
| Среднее Average | 0,0 | 84,6 | 101,1 | 102,1 | 102,4 | 102,0 | 101,9 |
| OCO, % RSD, % | н/п | 4,3 | 1,8 | 2,0 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |

Таблица 7

Индивидуальные и усреднённые значения процента высвобождения фебуксостата из лекарственного препарата Азурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг, серия 70322, АО «АЛИУМ», Россия, фосфатный буферный раствор pH 6,8

Table 7

Individual and average febusostat release results for Azurix® film-coated tablets, 80 mg, batch 70322, "ALIUM" JSC, Russia, phosphate buffer solution pH 6.8

| № пробы Sample number | 0 мин 0 min | 5 мин 5 min | 10 мин 10 min | 15 мин 15 min | 20 мин 20 min | 30 мин 30 min | 45 мин 45 min |
|----------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | 0 | 91,9 | 102,6 | 98,7 | 100,8 | 98,8 | 99,8 |
| 2 | 0 | 98,4 | 98,1 | 101,7 | 100,0 | 103,2 | 102,7 |
| 3 | 0 | 96,2 | 101,1 | 101,1 | 99,6 | 100,8 | 102,0 |
| 4 | 0 | 94,8 | 102,4 | 102,1 | 99,4 | 101,7 | 101,6 |
| 5 | 0 | 94,1 | 98,0 | 102,1 | 100,0 | 100,4 | 100,6 |
| 6 | 0 | 98,8 | 102,3 | 98,8 | 102,9 | 103,7 | 103,5 |
| 7 | 0 | 92,9 | 102,4 | 99,0 | 97,8 | 98,4 | 97,8 |
| 8 | 0 | 96,1 | 103,3 | 100,4 | 101,2 | 101,1 | 101,8 |
| 9 | 0 | 96,3 | 101,8 | 100,1 | 101,2 | 101,0 | 100,0 |
| 10 | 0 | 98,6 | 102,4 | 102,2 | 100,5 | 99,6 | 101,8 |
| 11 | 0 | 98,8 | 101,4 | 102,3 | 103,1 | 101,9 | 99,6 |
| 12 | 0 | 98,8 | 97,5 | 101,9 | 100,2 | 100,8 | 83,3 |
| Среднее Average | 0,0 | 96,3 | 101,1 | 100,9 | 100,6 | 101,0 | 99,5 |
| OCO, % RSD, % | н/п | 2,6 | 2,0 | 1,4 | 1,4 | 1,6 | 5,4 |

Таблица 8

Сводная таблица средних результатов высвобождения в процентах для фебуксостата из изученных лекарственных препаратов Подагрель капсулы 80 мг, серия 4460123, АО «АКРИХИН», Россия; Аденурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг, серия 29098, Берлин-Хеми АГ Германия и Азурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг серия 70322, АО «АЛИУМ», Россия, фосфатный буферный раствор pH 6,8

Table 8

Average febusostat release results for Podagrel capsules 80 mg, batch 4460123, AKRIHIN JSC, Russia; Adenurix® film-coated tablets 80 mg, batch 29098, Berlin-Chemie AG Germany and Azurix® film-coated tablets 80 mg batch 70322, ALIUM JSC, Russia, phosphate buffer solution pH 6.8

| Время, мин/ наименования препарата Time, min/ names of the drug | Подагрель капсулы 80 мг АО «АКРИХИН», Россия, серия 4460123 Podagrel capsules 80 mg batch 4460123, «AKRIKHIN» JSC, Russia | Аденурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг Берлин-Хеми АГ Германия, серия 29098 Adenurix® film-coated tablets 80 mg batch 29098, Berlin-Chemie AG Germany | Азурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг АО «АЛИУМ», Россия, серия 70322 Azurix® film-coated tablets 80 mg batch 70322, «ALIUM» JSC, Russia |
|--|--|--|--|
| 5 | 59,6 | 84,6 | 96,3 |
| 10 | 91,5 | 101,1 | 101,1 |
| 15 | 99,6 | 102,1 | 100,9 |
| 20 | 102,6 | 102,4 | 100,6 |
| 30 | 104,9 | 102,0 | 101,0 |
| 45 | 105,6 | 101,9 | 99,5 |

ФОСФАТНЫЙ БУФЕРНЫЙ РАСТВОР pH 6,8
PHOSPHATE BUFFER SOLUTION pH 6,8

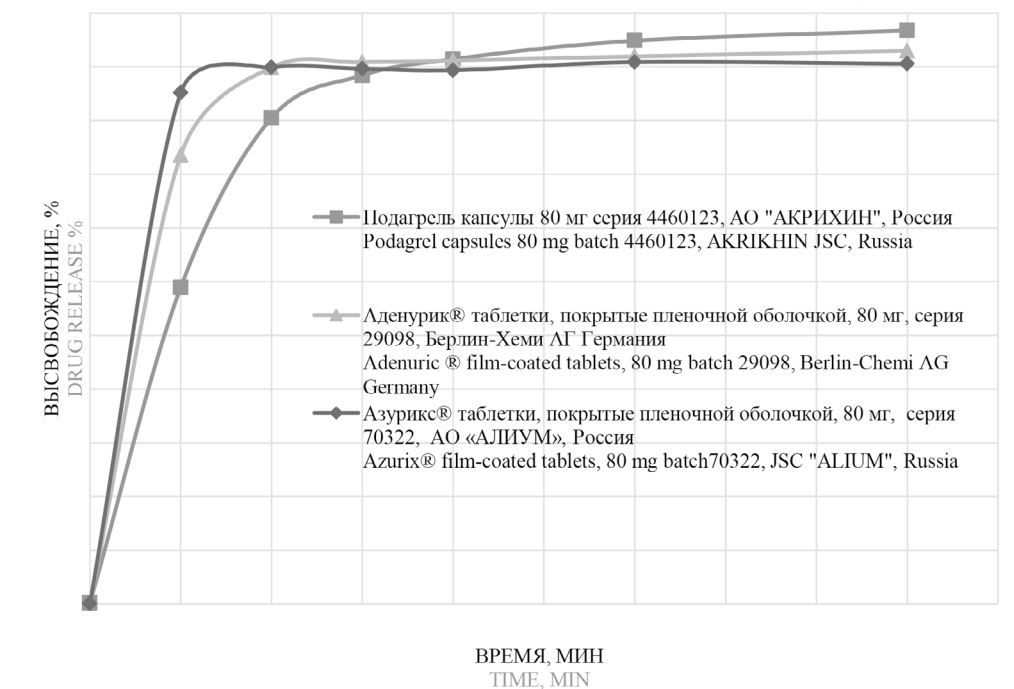


Рис. 6. Усреднённые профили процента высвобождения фебуксостата из лекарственных препаратов Подагрель капсулы 80 мг, серия 4460123, АО «АКРИХИН», Россия; Аденурик® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг, серия 29098, Берлин-Хеми АГ Германия и Азурикс® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг, серия 70322, АО «АЛИУМ», Россия, фосфатный буферный раствор pH 6,8 (среда контроля качества)
Fig. 6. Febumostat release averaged profiles for Podagrel capsules 80 mg, batch 4460123, "AKRIKHIN" JSC, Russia, Adenurik® film-coated tablets, 80 mg, batch 29098, Berlin-Chemi AG Germany and Azurix® film-coated tablets, 80 mg, batch 70322, "ALIUM" JSC, Russia, phosphate buffer solution pH 6,8 (quality control medium)

(фебуксостат), таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг, серия 29098, Берлин-Хеми АГ, Германия и Азурикс® (фебуксостат), таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг, серия 70322, АО «АЛИУМ», Россия высвобождение фебуксостата составило более 85 % на 15 мин, что позволяет признать профили высвобождения действующего вещества эквивалентными. Результаты данного исследования подтверждают положительные результаты проведённого ранее исследования биоэквивалентности препарата Подагрель (фебуксостат), капсулы, АО «АКРИХИН», Россия и референтного препарата Аденурик® (фебуксостат), таблетки, покрытые плёночной оболочкой, Берлин-Хеми АГ, Германия [14], а совокупность этих данных позволяет рассматривать эффективность и безопасность препарата Подагрель как эквивалентные соответствующим характеристикам оригинального препарата Аденурик.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Участие авторов. Денькина С. В. и Рябова А. В. — координировали все этапы исследования ТКР; Гребенкин Д. Ю. — проводила аналитическую часть исследования и статистическую обработку полученных результатов; Кисляков И. В. и Гадаев М. Ю. — отвечали за оформление рукописи.

Participation of authors. Denkina SV and Ryabova AV coordinated all stages of dissolution profile studies; Grebenkin DYU conducted the analytical part of the study and statistical processing of the results; Kislyakov IV and Gadaev MY were responsible for the design of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Денькина Софья Владимировна

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4411-8034>
к. х. н., Заведующая лабораторией
фармацевтического анализа ООО «Экзактэ
Лабс», Москва, Российская Федерация

Sofia V. Denkina

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4411-8034>
PhD, Cand. Sci. Chem., Head of Laboratory, Phar-
maceutical Department of the Exacte Labs LLC,
Moscow, Russian Federation

Гадаев Муртузали Юнусович

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1243-5749>
Ассистент отдела фармацевтического анализа
ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская
Федерация

Murtuzali Y. Gadaev

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1243-5749>
Assistant, Pharmaceutical Department of the Exacte
Labs LLC, Moscow, Russian Federation

Гребенкин Дмитрий Юрьевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>
к. фарм. н., заведующий лабораторией
исследований биотехнологических препаратов
ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская
Федерация

Dmitry Yu. Grebenkin

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>
PhD, Cand. Pharm Sci., Head of the Laboratory for
Research of Biotechnological Drugs of the Exacte
Labs LLC, Moscow, Russian Federation

Рябова Анастасия Владимировна

Автор, ответственный за переписку
e-mail: anastasia.ryabova@exactelabs.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5785-2309>
Проектный менеджер отдела
фармацевтического анализа ООО «Экзактэ
Лабс», Москва, Российская Федерация

Anastasia V. Ryabova

Corresponding autor
e-mail: anastasia.ryabova@exactelabs.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5785-2309>
Project Manager, Pharmaceutical Department of
the Exacte Labs LLC, Moscow, Russian Federation

Кисляков Иван Владимирович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-857X>
Химик отдела фармацевтического анализа
ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская
Федерация

Ivan V. Kislyakov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-857X>
Chemist, Pharmaceutical Department of the Exacte
Labs LLC, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Aug;3(8):443–449. DOI: 10.1038/ncprheum0556.
2. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):821–841. DOI: 10.2165/00003088-200645080-00005.
3. Osada Y, Tsuchimoto M, Fukushima H, et al. Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents. *Eur J Pharmacol.* 1993 Sep 14;241(2-3):183–188. DOI: 10.1016/0014-2999(93)90201-r.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use, Assessment report Febuxostat Krka, EMA/123663/2019. [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/febuxostat-krka-epar-public-assessment-report_en.pdf [Accessed 05 June 2023].

5. Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008 Mar 17;60(6):717–733. DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.043.
6. Vaishali P, Anita P, Ashish S. Enhancing the dissolution rate of poorly soluble drug Febuxostat using spray dried amorphous solid dispersion technique. *Ars Pharm.* 2023;64(2):123–138. DOI: 10.30827/ars.v64i2.27058.
7. Kovvasu S, Kunamaneni P, Kunderu RS. Cyclodextrins and their application in enhancing the solubility, dissolution rate and bioavailability. *Innoriginal International Journal of Sciences.* 2018;5(5):25–34.
8. Zhang M, Li H, Lang B, et al. Formulation and delivery of improved amorphous fenofibrate solid dispersions prepared by thin film freezing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012 Nov;82(3):534–544. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.06.016.
9. Kaur M, Mittal A, Gulati M, Sharma D, Kumar R. Formulation and *in vitro* Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Febuxostat Using Co-Processed Excipients. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2020;14(1):48–62. DOI: 10.2174/1872211314666191224121044. P

10. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Буева В.В. и др. Применение копроцессных вспомогательных веществ в технологии таблетированных лекарственных форм. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019;3:43–48.

Alekseyev KV, Blynskaya EV, Bueva VV, et al. The use of co-processed excipients in solid dosage form technology. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2019;3:43–48.

11. Vishal B, Ashwani KD, Bhawna C, Kumar G. Co-processed excipients: Recent advances and future perspective. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022;71(5-6):103316. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103316

12. go.drugbank.com 2023. Febuxostat — DrugBank. [online] Available at: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB04854>> [Accessed 05 June 2023].

13. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009. <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/5143>.

14. Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры. *Современная ревматология*. 2022;16(3):85–90. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90.

Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):85–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90.