

Физико-химические характеристики таблеток: факторы местного раздражающего действия

А.Л. Ураков¹, В.Н. Николенко^{2,3}, А.П. Решетников¹,
Н.А. Уракова¹, М.В. Копылов¹, С.Н. Николенко²

¹Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН;
Российская Федерация, 426067, Ижевск, ул. Татьяны Барамзиной, д. 34;

²Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);
Российская Федерация, 119048, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2;

³Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова,
Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинские годы, д. 1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ураков Александр Ливиевич – ведущий научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов, Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН (Удмуртский ФИЦ УрО РАН), доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (912) 760-09-39. E-mail: urakoval@live.ru. <https://orsid.org/0000-0002-9829-9463>

Николенко Владимир Николаевич – заведующий кафедрой анатомии Сеченовского Университета; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (964) 775-11-34. E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru. <https://orsid.org/0000-0003-4960-5986>

Решетников Алексей Петрович – научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов, Удмуртский ФИЦ УрО РАН, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (912) 852-01-10. E-mail: areshetnikov@list.ru

Уракова Наталья Александровна – научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов, Удмуртский ФИЦ УрО РАН, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (912) 856-77-17. E-mail: urakovanatal@mail.ru

Копылов Максим Валерьевич – научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов, Удмуртский ФИЦ УрО РАН. Тел.: +7 (909) 692-67-31. E-mail: kopilov@inbox.ru

Николенко Светлана Николаевна – заведующая кабинетом профпатологии Клинико-диагностического центра Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета. Тел.: +7 (963) 788-00-42. E-mail: sn.nikolenko@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Таблетки обладают физико-химическими свойствами, которые могут стать причиной местного раздражающего и повреждающего действия на ткани пищеварительной системы (на путях введения) при приеме внутрь, а также вызвать повреждение зубной эмали и установленных стоматологических конструкций. Лекарственные средства в форме таблетки тонут в желудочном соке, некомфортны при глотании, оказывают местное раздражающее и ulcerогенное действие на стенку желудка в области привратника. Прием таблеток внутрь при вертикальном расположении туловища ведет к тому, что, попав в полость желудка, таблетки падают вниз и остаются лежать на поверхности слизистой оболочки привратника. В месте контакта со стенкой пищеварительной системы таблетки в процессе распада и растворения способны стать причиной формирования жидкой среды с высокой осмотической активностью, способной оказывать выраженное обезвоживающее действие на клетки слизистых оболочек. Увеличение длительности непрерывного контакта таблеток с отдельным участком пищеварительной системы может стать причиной раздражения и повреждения клеток слизистых оболочек обратимого и необратимого характера.

В настоящее время удельный вес, твердость, пористость, кислотная и осмотическая активность таблеток не контролируются. Отсутствие контроля таблеток по этим параметрам снижает предсказуемость местного действия, безопасность и комфортность практически всех лекарственных средств, принимаемых внутрь в таблетированной форме. Повысить безопасность медикаментозных таблеток для пищеварительной системы можно путем придания им свойств плавучести подобно пене, либо путем кардинальной модернизации таблеток путем превращения их в аналоги натуральных пищевых комков.

Ключевые слова: безопасность лекарств, таблетки, твердость, осмотическая активность, кислотная активность, слизистая оболочка, ulcerогенное действие, раздражающее действие, физико-химическая агрессивность, болезнь, пищеварительная система, желудок, стоматология.

Для цитирования: Ураков А.Л., Николенко В.Н., Решетников А.П., Уракова Н.А., Копылов М.В., Николенко С.Н. Физико-химические характеристики таблеток: факторы местного раздражающего действия. Фармация, 2019; 69 (8): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-08-09>

PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF TABLETS: LOCAL IRRITATING FACTORS

A.L. Urakov¹, V.N. Nikolenko^{2,3}, A.P. Reshetnikov¹, N.A. Urakova¹, M.V. Kopylov¹, S.N. Nikolenko²¹Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 34, Tatiana Baramzina St., Izhevsk 426067, Russian Federation;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russian Federation;³M.V. Lomonosov Moscow State University, 1, Leninsky Gory, Moscow 119048, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandr L. Urakov – Leading Researcher of the Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes, Udmurt Federal Research Center of the Ural branch of RAS (Udmurt FRC UrBr of RAS), Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (912) 760-09-39. E-mail: urakoval@live.ru. <https://orsid.org/0000-0002-9829-9463>

Vladimir N. Nikolenko – Head of the Department of Anatomy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University); Head of the Department of Normal and Topographical Anatomy Lomonosov Moscow State University, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (964) 775-11-34. E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru. <https://orsid.org/0000-0003-4960-5986>

Aleksey P. Reshetnikov – Researcher of the Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes, Udmurt FRC UrBr of RAS, Phd. Tel. +7 (912) 852-01-10. E-mail: areshetnikov@list.ru

Natalia A. Urakova – Researcher of the Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes, Udmurt FRC UrBr of RAS, Phd. Tel.: +7 (912) 856-77-17. E-mail: urakovanatal@mail.ru

Maxim V. Kopylov – Researcher of the Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes, Udmurt FRC UrBr of RAS. Tel.: +7 (909) 692-67-31. E-mail: kopylov@inbox.ru

Svetlana N. Nikolenko – Head of the Occupational Pathology Department of the Clinical Diagnostic Center of the University Clinical Hospital № 4 of the Sechenovsky University. Tel.: +7 (963) 788 00 42. E-mail: sn.nikolenko@yandex.ru

SUMMARY

Tablets have physicochemical properties that can cause local irritating and damaging effects on tissues of the digestive system (on the routes of administration) when taken orally and also cause damage to tooth enamel and attached dental structures. Medicines as tablets sink in gastric juice, are uncomfortable when swallowing, exert local irritant and ulcerogenic effects on the wall of the stomach in the area of the pylorus. Administering oral tablets in an upright position leads to that, after getting into the stomach, the tablets go down and remain on the surface of the pyloric mucosa. At the site of contact with the digestive tract wall, the tablets during decay and dissolution can cause the formation of a liquid medium with high osmotic activity that can have a pronounced dehydrating effect on the cells of the mucous membranes. The longer continuous contact of tablets with a separate segment of the digestive system can cause reversible and irreversible irritation and damage to the cells of the mucous membranes.

Currently, the specific gravity, hardness, porosity, and acid and osmotic activities of tablets are not controlled. The lack of control of tablets by these parameters reduces the predictability of the local action, safety and comfort of almost all drugs taken orally in tablet. The safety of tablets for the digestive system can be enhanced, by giving them buoyancy properties like foam, or by radically modernizing the tablets through their transformation into analogues of natural food lumps.

Key words: drug safety, tablets, hardness, osmotic activity, acid activity, mucous membrane, ulcerogenic effect, irritant effect, physicochemical aggressiveness, disease, digestive system, stomach, dentistry.

For citation: Urakov A.L., Nikolenko V.N., Reshetnikov A.P., Urakova N.A., Kopylov M.V., Nikolenko S.N. Physicochemical characteristics of tablets: local irritating factors. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 69 (8): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-08-09>

Внастоящее время механизм действия лекарственных средств (ЛС) рассматривается как участие основных действующих веществ лекарственных препаратов на биохимические, биофизические и физиологические процессы организма человека без учета индивидуальных особенностей конкретного пациента, течения заболевания, связи с общей и частными конституциями, а также физико-химических свойств конкретного лекарственного препарата, изготовленного конкретным фармацевтическим предприятием [1–3]. Поэтому во всем мире в руководствах по базисной, клинической фармакологии и фармакотерапии, а также в медицинских справочниках механизмы действия ЛС описываются практически одинаково [4–7]. При этом подразумевается, что ЛС, циркулируя с кровью по всему организму пациента, оказывают общий (резорбтивный) вид действия. Особенности местного,

рефлекторного и психотерапевтического видов действия не отрицаются, но и не уточняются. Фармакодинамика излагается в виде вероятного изменения функциональной активности только некоторых органов и систем организма человека. Механизм действия ЛС вскрывается в деталях в экспериментах на животных, и лишь затем полученные сведения экстраполируются на людей. В качестве объекта взаимодействия подразумевается организм виртуального человека с массой тела около 70 кг, среднего возраста, среднего пола (без половых отличий), среднего состояния здоровья, который не умирает от болезни и от старости. Действие ЛС описывается только в отношении основного действующего вещества [4, 5, 7]. Роль остальных ингредиентов различных лекарственных форм не конкретизируется. При описании общего (резорбтивного) механизма действия основного действующего вещества подразумевается

ся, что оно лишено посторонних примесей, хорошо растворяется в воде, вводится в организм в средней терапевтической дозе, которая целиком оказывается в крови, циркулирующей по всему организму по кровеносным сосудам, успешно инактивируется в ближайшие 4–6 ч, а само вещество вводится в организм человека впервые.

Таким образом, в настоящее время механизм действия ЛС описывается как действие основной активной фармацевтической субстанции без связи с конкретной лекарственной формой. При этом роль вспомогательных, формообразующих и корригирующих веществ, участвующих в формировании определенных лекарственных форм, не указывается [8, 9]. Традиционная схема описания механизма действия ЛС помогает врачам и пациентам довольно точно предсказывать развитие общих фармакологических эффектов при инъекционном введении ЛС в кровь [4, 5]. Но она мало пригодна для точного предсказания итогов локального взаимодействия ЛС с тканями пищеварительной системы при приеме лекарств внутрь в форме таблеток [8].

В конце XIX – начале XX века ЛС отпускались в форме порошков, изготовленных по индивидуальным рецептам лечащих врачей. Сегодня практически все пациенты получают в аптеках готовые ЛС, рассчитанные на человека со средними статистическими анатомическими и физиологическими параметрами [1–3].

Более половины объема произведенных ЛС (52,1%) выпускается в форме таблеток [10]. Поэтому изучение особенностей локального взаимодействия таблеток на путях введения при приеме внутрь приобретает особую актуальность. В последние годы появились данные о том, что пищеварительная система человека не предназначена для введения в нее твердых предметов [11]. ЛС в форме таблеток могут оказывать местное раздражающее действие на ткани пищеварительной системы людей в отличие от этих же ЛС в форме растворов [4, 7]. Существенное различие местного действия ЛС в твердой или жидкой лекарственной форме зависит в большей мере от величины его концентрации, чем от дозы, а также определяется не столько специфической фармакологической активностью основных ингредиентов, сколько неспецифическими свойствами самих твердых предметов (таблеток) и жидкостей (растворов), представляющих собой конкретные виды агрегатных состояний материи [12].

Таблетки многих ЛС существенно отличаются друг от друга своими органолептическими, физическими, химическими, бактериологическими и биологическими свойствами. При контроле их качества

проверяется не только общая масса таблетки и масса каждого ингредиента, входящего в ее состав, но обязательно оценивается внешний вид (цвет, геометрическая форма и др.), размеры таблетки (диаметр, высота), пористость, объемная плотность, механическая прочность, распадаемость, растираемость, обсемененность микроорганизмами и другие свойства [14].

В последние годы показано, что местное действие ЛС, вводимых в форме таблеток, может определяться их кислотной (щелочной), осмотической и температурной активностью, хотя именно эти свойства таблеток до настоящего времени не контролируются [8, 9, 11, 15]. Чрезмерно высокая потенциальная осмотическая активность таблеток может являться основной причиной их местного неспецифического раздражающего действия на клетки слизистых оболочек на путях введения при приеме внутрь. Именно это физико-химическое свойство таблеток чаще всего становится причиной ulcerогенного действия многих лекарственных препаратов [15, 16].

Чрезмерно высокая осмотическая активность таблеток обусловлена тем, что обычно это – искусственно созданные «камни» с соленым и/или горько-соленым вкусом [8, 9, 11]. Осмотическая активность таблеток может иметь не только отрицательную, но и положительную сторону. Так, в последние годы специально разработаны таблетки с так называемым «осмотическим насосом» [17]. Для некоторых ЛС, благодаря научно обоснованному использованию закона осмоса, были разработаны «умные» таблетки, в которых осмотическое давление используется в качестве движущей силы доставки лекарств к «нужному месту» (к определенному участку кишки) и в «нужное время» (т.е. через определенный промежуток времени после приема ЛС внутрь) [18, 19]. Тем не менее до сегодняшнего дня осмотическая активность большинства таблеток не контролируется.

Важность физико-химических свойств таблеток подтверждают результаты лабораторных исследований физико-химических свойств качественных таблеток 50 разных ЛС различных фармакологических групп, произведенных в различных фармацевтических компаниях. В соответствии со стандартом оценки качества ЛС были изучены фармацевтические диапазоны приведенного удельного веса, геометрических форм, цвета, веса, диаметра, высоты, объема таблеток, определена удельная твердость таблеток, их кислотная (щелочная) и осмотическая активность. Параллельно у взрослых здоровых добровольцев были изучены аналогичные свойства пищевых комков, сформированных в полости рта при жевании хлеба. Результаты показали, что среди изученных таблеток не оказалось ни одной абсолютно безопасной

таблетки, которая бы являлась такой же комфортной при глотании, как пищевой комок из хлеба [15].

В соответствии с современными стандартами качества таблетки представляют собой твердую лекарственную форму, полученную прессованием лекарственных и вспомогательных веществ, имеющую круглую или иную форму, с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями и цельными краями. Они кардинально отличаются от натуральных пищевых комков; они имеют форму, которую не способны легко изменять; не являются разновидностью густой суспензии; не обладают высокой эластичностью и мягкостью [8, 11, 13–15]. Согласно требованиям нормативной документации (НД), при анализе таблеток определяют более 20 механических и физико-химических параметров и свойств. Однако в перечне контролируемых показателей качества таблеток нет кислотной и осмотической активности, приведенного удельного веса, твердости (удельной деформирующей твердости) либо прочности на излом [6, 13, 14]. В связи с этим таблетки, соответствующие всем требованиям НД, т.е. считающиеся качественными, могут иметь любые твердость, осмотическую и кислотную активности, о чем не знают ни производители, ни потребители лекарств [8, 9, 11].

Отсутствие контроля осмотической и кислотной активности, а также удельной разрушающей твердости таблеток снижают предсказуемость местного действия, безопасность и комфортность практически всех ЛС, выпускаемых в форме таблеток. Значительная часть таблетированных ЛС может оказывать выраженное местное, раздражающее и прижигающее действие на ткани пищеварительной системы (на путях введения) при приеме внутрь, растворяя зубную эмаль, ломая естественные и искусственные зубы и другие стоматологические конструкции, включая брекеты, вызывать развитие кариеса, гастрита, язвенной болезни желудка, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [8, 9, 11, 15, 16, 20–23].

Сложность оптимизации формы и физико-химических свойств таблеток состоит в том, что одним из основных условий промышленного производства таблеток в Российской Федерации и в некоторых странах Европы является их соответствие требованиям Государственной фармакопеи и определенной НД [13, 14].

Стойкость к раздавливанию (прочность на излом) определяется только для некоторых таблеток. В соответствии с требованиями НД таблетки должны иметь стойкость к раздавливанию не ниже следующих значений: при диаметре 6 мм – 10 Н; 7 мм – 20 Н; 8 мм – 25 Н; 9 и 10 мм – 30 Н; 11 мм – 40 Н; 12 и 13 мм – 50 Н. При этом таблетки, покрытые обо-

лочкой, не испытываются на стойкость к раздавливанию. Согласно данным литературы, таблетки различных ЛС могут отличаться друг от друга по прочности при раздавливании более чем в 5000 раз [8]. Определение твердости и рыхлости (газированности) таблеток не является официальным тестом [25]. Для установления этой характеристики могут быть использованы различные приборы и методики [8, 11, 14]. Единой стандартной методики определения прочности таблеток на излом нет.

Также отсутствует единый стандарт геометрической формы и размера таблеток. Таблетки качественных лекарств могут отличаться друг от друга по величине диаметра и высоте в 3 раза, а по объему – в 10 раз [8, 9, 11, 15]. Современные геометрические формы и размеры таблеток, а также их механические свойства нарушают нормальное функционирование пищеварительной системы при проглатывании [11, 15].

Местное раздражающее действие таблеток обусловлено их сильным и длительным обезвоживающим действием на клетки слизистой оболочки, возникающим при локальном взаимодействии на месте контакта таблетки со слизистой оболочкой. Таблетки, принятые внутрь при вертикальном положении туловища, при глотании проходят сразу в антральную часть желудка и как бы тонут в желудочном соке, размещаясь на слизистой привратника, где создают высокую концентрацию ингредиентов под собой в месте контакта со слизистой оболочкой. При этом жидкость между таблеткой и слизистой оболочкой становится очень соленой и приобретает высокую осмотическую активность. Увеличение интервала времени непрерывного локального взаимодействия таблетки со слизистой оболочкой неизбежно превращает ее в прижигающее средство для ткани, длительно контактирующей с поверхностью таблетки. Кроме того, таблетки могут оказывать локальное раздражающее действие на слизистую оболочку полости рта (губ, десен и щек), вызывая гингивит и стоматит [8, 11, 15].

ЛС в таблетках взаимодействуют не только со слизистой оболочкой пищеварительной системы, но и с желудочным соком, ухудшая его свойства. При изучении динамики физико-химических свойств желудочного сока было показано, что таблетки более чем в 2 раза увеличивают кислотную и осмотическую активность желудочного сока и еще более существенно уменьшают его абсолютную вязкость [8, 11]. В модельных условиях было показано, что таблетки «тонут» в желудочном соке, а пищевые комки плавают в слое желудочного сока и на его поверхности [8]. Причина «утопления» таблеток в желудочном соке – их высокий удельный вес, кото-

рый превышает 1 г/см³. Для придания «плавающих» свойств таблеткам предложено производить их с удельным весом менее 1 г/см³, в виде твердой пены.

Заключение

Таким образом, геометрическая форма, размеры, удельный вес, твердость, кислотная и осмотическая активность современных таблеток могут снижать безопасность данной лекарственной формы для пищеварительной системы человека. Повысить безопасность таблетированных препаратов для пищеварительной системы можно путем придания им свойств плавучести либо путем кардинальной модернизации таблеток, превращая их в искусственные пищевые комки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

- Nikolenko V.N., Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Bakhmet A.A. Constitutional and anatomical characteristics of mature women. Journal of Harbin Medical University, 2015; 49 (6): 567–71.
- Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В. Соматическая конституция и клиническая медицина. М.: «Практическая медицина», 2017; 256. [Nikolenko V.N., Nikityuk D.B., Klochkova S.V. Somatic constitution and clinical medicine. Moscow: «Prakticheskaya meditsina», 2017; 256 (in Russian)].
- Kukes V.G., Nikolenko V.N., Pavlov C.S. et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research. Russian Open Medical Journal, 2018; 7 (3): 301.
- Харкевич Д.А. Основы фармакологии. М.: ГЭОТАР, 2015; 720. [Kharkevich D.A. Fundamentals of pharmacology. Moscow: GEOTAR, 2015; 720 (in Russian)].
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. Клиническая фармакология. (под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева). М.: 2015; 1024 [Kukes V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. et al. Clinical pharmacology. (by ed. V.G. Kukes, D.A. Sychev). Moscow: 2015; 1024 (in Russian)].
- Аляутдин Р.Н., Преферанская Н.Г., Преферанский Н.Г. и др. Лекарствоведение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 1056. [Alyautdin R.N., Preferanskaya N.G., Preferenskiy N.G. et al. Pharmacology. Moscow: Geotar-Media, 2017; 1056 (in Russian)].
- Basic & Clinical Pharmacology. (by ed. Katzung Bertram G.) 14-th Edition. New York: McGraw-Hill, 2017; 1264.
- Ураков А.Л. Таблетка как лекарственная форма лекарственных средств, предназначенная для введения их внутрь: достоинства и недостатки. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2018; 16 (3): 13–8. [Urakov A.L. Tablet as a dosage form of drugs intended for their introduction inside: advantages and disadvantages. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii, 2018; 16 (3): 13–8 (in Russian)].
- Urakov A.L., Urakova N.A., Reshetnikov A.P. Tablets manufactured by pressing powders from drugs, make the equivalent of artificial stones, that are not suitable for the digestive system of humans. Australasian Medical Journal, 2017; 10 (12): 1062.
- Annual report on statistics of production by pharmaceutical industry in 2011. [Electronic resource]. Access mode: http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2011/nenpo/dl/insathu_e.pdf (circulation date June 23, 2019).
- Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A. et al. About what is happening in the stomach after swallowing human river pebbles, gravel, chalk, clay and tablets drugs. Epitōanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials, 2016; 68 (4): 110–3.
- State of matter. [Electronic resource]. Access mode: https://en.wikipedia.org/wiki/State_of_matter (circulation date June 14, 2019).
- Исаева Н.В., Тулайкин А.И., Шешегова Е.В. Таблетки. Нормативные требования Государственной Фармакопеи XIII издания. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017; (3): 178–183 [Isaeva N.V., Tulaykin A.I., Sheshhegova E.V. Tablets. Regulatory requirements of the State Pharmacopoeia XIII edition. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 2017; (3): 178–83 (in Russian)].
- Фармакопейная статья 1.4.1.0015.15. Таблетки. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0015-15-tabletki/> [Pharmacopoeia Article 1.4.1.0015.15. Tablets. [Electronic resource]. Access mode: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0015-15-tabletki/> (in Russian)].
- Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A. et al. The facts that the physical-chemical properties of modern tablets distinguish them from natural food lumps. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering, 2017; 175: 012012.
- Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А., Решетников А.П. Неспецифические свойства таблеток, влияющие на перемещение и действие лекарств в ротовой полости, желудке и кишечнике. Медицинская помощь, 2007; 5: 49–52. [Urakov A.L., Urakova N.A., Michailova N.A., Reshetnikov A.P. Nonspecific properties of tablets that affect the movement and action of drugs in the oral cavity, stomach and intestines. Medicinskaya pomosh', 2007; 5: 49–52 (in Russian)].
- Keshari C.S., Sahoob N.K., Rao S.R.M. et al. A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation. Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University, 2015; 53 (2): 195–205.
- Bathool A., Gowda D.V., Khan M.S. et al. Development and evaluation of microporous osmotic tablets of diltiazem hydrochloride. J. Adv. Pharm. Technol. Res., 2012; 3 (2): 124–9.
- Patel G.M., Patel J.D. Single core osmotic pump (SCOP): Development of single layer osmotic controlled release tablet for poorly soluble drug. Journal of Pharmaceutical Technology and Drug Research, 2012; 1: 1–9. DOI.org/10.7243/2050-120X-1-1
- Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2017; 163 (1): 87–91.
- Осадчук М.А., Николенко С.Н. Эрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и иммуноморфологические критерии. Сеченовский вестник, 2012; 4 (10): 28–33 [Osadchuk MA, Nikolenko S.N. Erosive form of gastroesophageal reflux disease: clinical endoscopic, functional and immunomorphological criteria. Sechenovskiy vestnik, 2012; 4 (10): 28–33 (in Russian)].
- Свиштунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук М.М., Николенко С.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как мультидисциплинарная патология. Поликлиника, 2013; 4 (3): 88–96. [Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk M.M., Nikolenko S.N. Gastroesophageal reflux disease as a multidisciplinary pathology. Poliklinika, 2013; 4 (3): 88–96 (in Russian)].
- Осадчук М.А., Осадчук А.М., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства. Клиническая медицина, 2014; 7: 29–34. [Osadchuk MA, Osadchuk AM, Nikolenko S.N. Functional disorders of the gastrointestinal tract in the context of morphofunctional unity. Klinicheskaya meditsina, 2014; 7: 29–34 (in Russian)].
- History-ERWEKA GmbH. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.erweka.com/history.html> (circulation date June 30, 2019)].
- Uddin Md.S., Mamun A.A., Tasnu T. Asadzaman Md. In-process and finished products quality control tests for pharmaceutical tablets. According to Pharmacopoeias. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015; 7 (9): 180–5.

Поступила 8 июля 2019 г.

Received 8 July 2019

Принята к публикации 28 сентября 2019 г.

Accepted 28 September 2019