

Е. С. Петров, Г. В. Андреева, Р. З. Гильманов,
О. А. Снигирева

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ АМИДОВ 5-БРОМНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ

Ключевые слова: биологически активное вещество, лекарственная форма, физико-механические характеристики, производные 5-бромникотиновой кислоты.

Согласно данным доклада ВОЗ по статистике сердечно-сосудистых заболеваний в 34 странах мира, летальные исходы от патологий сердца и сосудов занимают одно из первых мест. Соответственно, поиск новых эффективных лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день остается актуальной задачей. В Указе Президента РФ о национальных целях и стратегических задачах развития России большой блок задач посвящен проблемам медицины. Поставлены задачи по увеличению продолжительности жизни. Кроме этого, должны быть снижены показатели смертности для сердечно-сосудистых заболеваний – до 450 случаев на 100 тысяч населения. Большое число лекарственных средств получено на основе никотиновой, изоникотиновой кислот и их производных. Никотиновая кислота оказывает выраженное сосудорасширяющее действие на периферические сосуды и на сосуды мозга, однако использование ее производных связано в первую очередь с менее выраженными побочными эффектами. Для результативного лечения заболеваний сердца лекарственные средства применяют в виде жидких и твердых лекарственных форм. Первая позволяет получить максимально быстрый терапевтический эффект, а вторая удобна для профилактического применения. Предыдущими работами авторов показана возможность практического синтеза амидов 5-бромникотиновой кислоты на основе некоторых аминов алифатического и ароматического рядов, изучены их физические свойства и биологическая активность. В процессе работы выбрана твердая лекарственная форма - таблетка, проведены расчеты оптимального количества активной субстанции, осуществлен выбор вспомогательных компонентов. В качестве вспомогательных компонентов выбраны: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, кальция стеарат. Технологический процесс изготовления таблеток включает в себя несколько стадий, одной из основных является прессование. Изучены технологические характеристики - прочность и плотность образцов в зависимости от давления прессования порошкообразного материала, содержащего биологически активное вещество, получены таблетки методом прессования и выбраны режимы прессования.

E. S. Petrov, G. V. Andreeva, R. Z. Gilmanov,
O. A. Snigireva

DOSAGE FORM DEVELOPMENT BASED ON AMIDES OF 5-BROMNICOTINIC ACID AND STUDY OF PHYSICAL AND MECHANICAL CHARACTERISTICS OF THE TABLET MASS

Keywords: biologically active substance, dosage form, physical and mechanical characteristics, 5-bromnicotinic acid derivatives

According to the WHO report on statistics of cardiovascular diseases in 34 countries of the world, fatal outcomes from heart and vascular pathologies occupy one of the first places. Accordingly, the search for new effective drugs for the treatment of cardiovascular diseases today remains an urgent task. In the Decree of the President of the Russian Federation on the national goals and strategic objectives of Russia's development, a large block of tasks is devoted to the problems of medicine. The tasks are set to increase life expectancy. In addition, mortality rates for cardiovascular diseases should be reduced to 450 cases per 100 thousand population. A large number of drugs are based on nicotinic acid, isonicotinic acid and their derivatives. Nicotinic acid has a pronounced vasodilatory effect on peripheral vessels and brain vessels, but the use of its derivatives is primarily due to less pronounced side effects. For effective treatment of heart disease, drugs are used in the form of liquid and solid dosage forms. The former allows to obtain the fastest therapeutic effect, and the latter is convenient for prophylactic use. Previous works of the authors showed the possibility of practical synthesis of amides of 5-bromnicotinic acid on the basis of some amines of aliphatic and aromatic series, studied their physical properties and biological activity. In the process of work the solid dosage form - tablet was selected, calculations of optimal amount of active substance were carried out, selection of auxiliary components was carried out. As auxiliary components selected: microcrystalline cellulose, potato starch, calcium stearate. The technological process of tablet manufacturing includes several stages, one of the main stages is pressing. The technological characteristics - strength and density of samples depending on the pressing pressure of powdered material containing biologically active substances were studied, tablets were obtained by pressing method and pressing modes were selected.

Введение

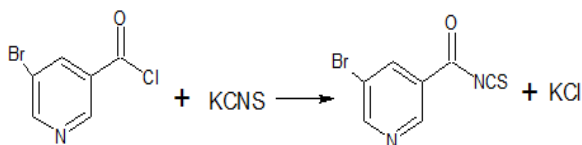
Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний широко применяются препараты на основе производных никотиновой кислоты. Никотиновая кислота оказывает выраженное сосудорасширяющее действие на периферические сосуды и на сосуды

мозга, но плохо переносится при нарушениях мозгового кровообращения. Использование ее производных оправдано ввиду менее выраженного побочного действия на организм [1].

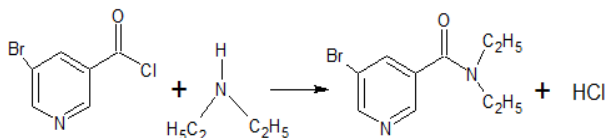
Ранними работами авторов была показана возможность практического синтеза амидов 5-бромникотиновой кислоты на основе некоторых

аминов алифатического, ароматического, гетероциклического рядов, изучены их физические свойства и биологическая активность [2,3].

Синтез роданида 5-бромникотиновой кислоты проходил по схеме:



Синтез диэтиламида 5-бромникотиновой кислоты проходил по следующей схеме:



Полученные соединения продемонстрировали практически отсутствующую бактериостатическую активность наряду с высоким уровнем антиаритмической и хронотропной активности в отношении сердечно-сосудистой системы теплокровных животных [4-6].

Исходя из вышеизложенного, целью продолженных исследований является поиск эффективных лекарственных форм для синтезированных биологически активных веществ на основе 5-бромникотиновой кислоты и изучение технологических характеристик порошкообразного материала, содержащего биологически активные вещества. Активными веществами в составах являются диэтиламид 5-бромникотиновой кислоты и роданид 5-бромникотиновой кислоты.

Основная часть

Препараты на основе производных никотиновой кислоты выпускаются в твердой и жидкой лекарственных формах. Предназначены для орального (таблетки, капли) и парентерального (инъекции) приёма. Каждая лекарственная форма имеет свои преимущества и недостатки [7, 8, 9].

Поскольку выявленная биологическая активность производных 5-бромникотиновой кислоты наиболее схожа с действием таких производных никотиновой кислоты, как никетамид (жидкая лекарственная форма) и никорандил (твердая лекарственная форма), то выбор и обоснование лекарственной формы на основе диэтиламида и роданида 5-бромникотиновой кислоты следует проводить по аналогии с вышеуказанными препаратами [10].

Жидкие лекарственные препараты, несмотря на простоту технологии изготовления, достаточно высокую скорость проникновения активного вещества в ткани, имеют ряд недостатков. Твердые формы лекарственных средств характеризуются постоянством геометрической формы и объёма, благодаря присущим им свойствам твердости и упругости. Наибольшее распространение получили таблетки и капсулы, специальными технологиями изготовления которых, можно обеспечить

необходимую последовательность растворения и всасывания активных веществ в различных отделах желудочно-кишечного тракта [11].

Исходя из проведенного анализа существующих лекарственных форм, а также анализа потребительского рынка, для дальнейших исследований и разработки лекарственной формы на основе производных 5-бромникотиновой кислоты, рекомендуется твердая лекарственная форма в виде таблеток.

Количество активного вещества в лекарственной композиции, прежде всего, определяется терапевтической дозой препарата, содержащегося в лекарственной форме. Соблюдение баланса между терапевтической и токсической дозой является необходимым требованием разработки лекарственной формы.

Основываясь на результатах ранее проведенных исследований установлено, что биологическая активность диэтиламида- и роданида 5-бромникотиновой кислоты зафиксирована при концентрации 0,001 г. Также было установлено, что среднелетальной дозой LD₅₀ является концентрация препарата 5 г/кг живого веса. Исходя из проведенных исследований, можно сделать вывод, что диапазон выбора терапевтической дозы весьма широк, и требует проведения обширных экспериментальных исследований. Однако, имеются препараты-аналоги, в частности, «Кординик». Активное вещество препарата – никорандил - действует аналогично амидам 5-бромникотиновой кислоты - оказывает выраженное антиангинальное действие; повышает толерантность к физической нагрузке; обладает кардиопротективным действием. Данный препарат содержит в составе 10 мг активного вещества – 2-(Пиридин-3-карбонил-амино)этил нитрата. Исходя из вышесказанного и основываясь на ранее проведенных исследованиях, на начальном этапе разработки твердой лекарственной формы рекомендуется содержание в ней активного вещества в количестве 10 мг.

Следующим этапом является подбор вспомогательных веществ и их количества. Вспомогательные вещества влияют на физико-химические качества лекарственных препаратов: стабильность, пролонгацию действия, корригирование вкуса и т.д.; а также на терапевтическую эффективность: резорбцию, локализацию действия, фармакокинетику, фармакодинамику.

Вспомогательные вещества для изготовления твердых лекарственных форм на основе амидов 5-бромникотиновой кислоты также подбирались аналогично уже имеющийся лекарственной композиции «Кординик».

Характеристика вспомогательных веществ, используемых в опытных композициях, представлена в таблице 2.

Наполнители, кроме получения определённой массы, определяют также технологические свойства таблеточной массы и физико-химические свойства готовых таблеток. В данной работе в роли наполнителя выступает микрокристаллическая целлюлоза, которая дополнительно проявляет

связующие свойства при прямом прессовании смеси. Благодаря химической чистоте и низкому влагосодержанию, микрокристаллическая целлюлоза обеспечивает получение таблеток, характеризующихся высокой химической стойкостью и стабильностью окраски.

Таблица 1 – Состав композиции 1 и 2

Table 1 – Composition of composition 1 and 2

Компонент	Содержание, %	
	состав 1	состав 2
Активное вещество роданид 5-БНК	10	-
Активное вещество диэтиламид 5-БНК	-	10
Целлюлоза микрокристаллическая	84	84
Крахмал картофельный	5	5
Кальция стеарат	1	1

Таблица 2 – Характеристика вспомогательных веществ

Table 2 – Characterisation of auxiliary substances

Вспомогательное вещество	Группа	Кол-во от общ. массы, %
Целлюлоза мелкокристаллическая (МЦК)	Наполнитель	Не нормируется
Крахмал картофельный	Наполнитель Разрыхляющий Антифрикционный	Не нормируется
Кальция стеарат	Антифрикционный	Не более 1%

Разрыхляющие вещества применяются для улучшения распадаемости, именно они обеспечивают механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для быстрого высвобождения активного вещества. В данном исследовании в роли разрыхлителя выступает крахмал картофельный. Его действие обусловлено увеличением пористости таблеток, вследствие чего создаются условия для проникновения в них жидкости.

Антифрикционные вещества позволяют достичь хорошей текучести гранулята в питающих устройствах – воронках и бункерах, а также используются для уменьшения прилипания гранул к стенкам матрицы и пуансонам пресса. В предложенных составах в роли антифрикционного вещества выступает стеарат кальция. Он снимает электростатический заряд с частиц и улучшает их сыпучесть. Стеарат кальция целесообразно вводить в состав таблеточной массы в высокодисперсном состоянии, благодаря чему он может покрыть большую поверхность таблеточной массы. Также стеарат кальция вводят в состав таблеточной массы в минимальном количестве, так как этот компонент является гидрофобным скользящим веществом, а следовательно затрудняет проникновение пищеварительных жидкостей в пористую структуру таблетки и ухудшает её распадаемость. Соответственно, снижение содержания скользящих

веществ за счёт увеличения дисперсности позволяет добиться положительного результата.

После проведенной подготовки компонентов и создания таблеточной массы исследованы основные физико-механические характеристики последней. В процессе изготовления таблеток из порошкового материала проводятся операции смешения, грануляции, таблетирования.

Все компоненты таблеточных масс 1 и 2, представлены следующим составом: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал, кальция стеарат, активное вещество. Компоненты представляют собой высокодисперсные, сухие, рассыпчатые вещества без агломератов. Предварительно компоненты дополнительно измельчались в фарфоровой ступке и смешивались по принципу от вещества, содержащегося в меньшем количестве, к большему. Полученные таблеточные массы имеют белый цвет и слабовыраженный специфический запах, идентичны по гранулометрическому составу, с явным преобладанием характеристик, присущих микрокристаллической целлюлозе. Композиция 2 содержащая в своём составе диэтиламид 5-бромникотиновой кислоты, отличается желтоватым оттенком.

Исследованы также технологические характеристики таблеточных масс, такие, как насыпная плотность и сыпучесть. В связи с тем, что диэтиламид 5-бромникотиновой кислоты и роданид 5-бромникотиновой кислоты обладают схожими физическими и химическими свойствам, а состав исследуемых таблеточных масс аналогичен, эксперимент проводился только с составом, содержащим диэтиламид 5-бромникотиновой кислоты.

Результаты эксперимента по исследованию технологических характеристик состава таблеточной массы представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Технологические характеристики таблеточной массы

Table 3 – Technological characteristics of tablet mass

Характеристика	Значение
Насыпная плотность без утряски, ρ_n	0,23 г/см ³
Угол естественного откоса, ϕ	20°
Угол внешнего трения, γ	40°
Сыпучесть, $d_{\text{мин}}$	Зависает при 18 мм

Для разработки технологии изготовления таблеток необходимо исследовать физико-механические характеристики материала, содержащего активные вещества. Данные исследования позволяют определить основные параметры уплотнения таблеточной массы, прочностные характеристики, необходимые для выбора и обоснования технологического процесса получения таблеток.

Прессование является одним из основных приемов получения таблеток различных лекарственных препаратов [12]. При этом учитываются факторы, которые оказывают влияние

на качество прессованных изделий. Эти факторы условно можно разделить на три группы: материальная, технологическая и инструментальная.

К материальной группе относят однородность структуры и состава порошка, содержание добавки, гранулометрический состав и удельную поверхность его частиц, количество воздуха, захватываемого материалом при засыпке в матрицу, влажность.

Технологическая группа включает давление прессования, температуру при прессовании, время выдержки под давлением, скорость перемещения пуансона и условия выталкивания прессовки из матрицы.

Инструментальная группа объединяет факторы, связанные с точностью изготовления пресс-инструмента, степенью сложности его конструкции и предварительной подготовки его рабочих поверхностей.

В общем случае, порошкообразный материал представляет собой сложный конгломерат компактно расположенных твердых частиц. Он характеризуется основными технологическими свойствами: насыпной плотностью свободно насыпанного порошка, углом естественного откоса, коэффициентами внутреннего и внешнего трения и т.д. Одной из наиболее важных технологических характеристик является прессуемость, которая определяется двумя характеристиками – уплотняемостью и формуемостью.

Изучение характеристик порошка, в свою очередь, необходимо для разработки технологического процесса изготовления таблеток.

Объектом исследования является порошкообразный материал лекарственного препарата, с гравиметрической плотностью 0,24-0,28 г/см³. Состав порошка представлен в табл.4.

Таблица 4 – Состав композиций 1 и 2

Table 4 – Composition of compositions 1 and 2

Компонент	Содержание, %	
	состав 1	состав 2
Активное вещество роданид 5-бромникотиновой кислоты	10	-
Активное вещество диэтил-амид 5-бромникотиновой кислоты	-	10
Целлюлоза микрокристаллическая	84	84
Крахмал картофельный	5	5
Кальция стеарат	1	1

Уплотняемость порошков – это способность порошкового тела изменять свою плотность под действием давления прессования, определяемая функцией плотности от давления: $\rho = f(P)$. Хорошая уплотняемость облегчает и удешевляет процесс прессования, так как для получения одной и той же плотности потребуется меньшее давление. Вместе с этим хорошо формуемые порошки позволяют получать прочные, неосыпающиеся прессованные продукты. Уплотняемость, в основном, зависит от пластичности частиц порошка и в меньшей степени

от величины и формы частиц. Для оценки уплотняемости используются диаграммы прессования, по ним определяют уровни давления, при которых получают таблетки заданной плотности.

Формование образцов осуществляли на гидравлическом прессе ПСУ-50, номинальным усилием 50 тонн при изменении удельного давления в диапазоне от 200 до 1000 кг/см². Плотность полученных образцов определяют методом геометрического обмера и рассчитывают. Результаты исследований представлены на рисунке 1.

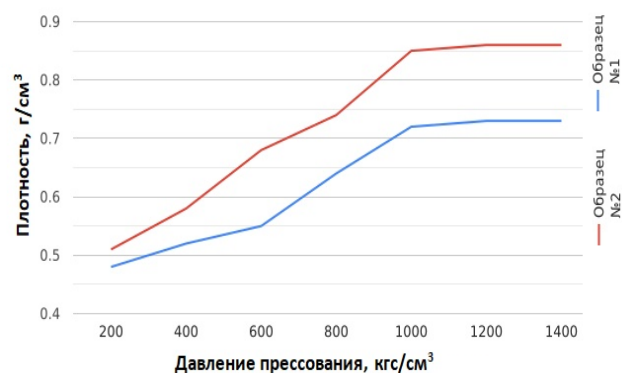


Рис. 1 – Зависимость плотности от давления прессования для состава 1 и 2

Fig. 1 – Density dependence on pressing pressure for compositions 1 and 2

Из представленных данных видно, что материалы обладают хорошей прессуемостью, кривые прессуемости составов имеют четкую зависимость нарастания плотности с повышением давления прессования во всем диапазоне исследуемых давлений. Максимальная плотность при давлении 1200 кг/см² составляет: для композиции на основе роданида 5-бромникотиновой кислоты – 0,72 г/см³, для композиции на основе диэтиламида 5-бромникотиновой кислоты – 0,87 г/см³. Следует отметить, что максимальный темп нарастания плотности наблюдается от 600 до 1000 кг/см², на участке давлений от 200 до 600 кг/см² темп нарастания плотности минимален. Этот факт возможно объяснить тем, что наличие высокодисперсного компонента – микрокристаллической целлюлозы, способствует образованию достаточно пористого прессованного изделия, уплотнение, в основном, происходит не за счет миграции частиц относительно друг друга, заполнения пустот и удаления воздуха из порошкообразного материала, а за счет сил механического сцепления, возникающих за счет адгезионного взаимодействия между компонентами состава. Однако, несмотря на то, что при величинах давления в пределах 1000 - 1200 кг/см² изменение плотности незначительно (от 0,85 до 0,87 г/см³), сформованные образцы таблеток сохранили достаточно высокую пористость:

$$П = 1 - \frac{\rho_{\text{практ}}}{\rho_{\text{теор}}} \cdot 100\% = 1 - \frac{0,87}{1,29} \cdot 100\% = 33\%$$

Формуемость качественно оценивается по внешнему виду продукта, наличию или отсутствию в нём трещин, состоянию поверхности блестящая матовая гладкая шероховатая и состоянию кромок изделия осыпающиеся или острые. Из хорошо формуемых порошков даже при небольших давлениях прессования получают прочные, неосыпающиеся таблетки [13, 14].

Количественной характеристикой формуемости может служить, либо прочность изделия при испытании на сжатие, либо показатель формуемости Ф, представляющий собой отношение прочности прессовки на сжатие к давлению прессования. Результаты прочностных испытаний образцов представлены на рисунке 2.

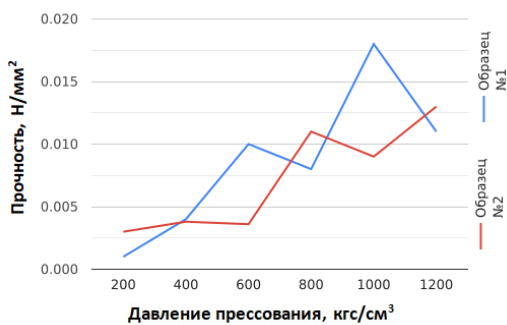


Рис. 2 - Зависимость прочности от давления прессования для составов 1 и 2

Fig. 2 – Dependence of strength on pressing pressure for compositions 1 and 2

Заключение

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что зависимости прочности от давления прессования таблеток выбранных лекарственных форм имеют экстремальный характер с точками перегиба при 1000 кгс/см² для состава 1 на основе для роданита 5-бромникотиновой кислоты и 800 кгс/см² для состава 2 на основе диэтиламида 5-бромникотиновой кислоты. При этом достигаемые значения прочности невысоки и находятся в пределах 0,012-0,018 Н/мм². Следует отметить, что прочность таблеток из исследуемых композиций недостаточно высока, поэтому рекомендовано повышение удельного давления прессования, а также применение специальных операций, таких как грануляция пресс-порошка, использование специальных методов прессования, повышение температуры с целью увеличения пластичности прессуемой массы. Однако, для композиции на основе роданита 5-бромникотиновой кислоты наблюдается снижение прочности при увеличении давления от 1000 до 1200 кгс/см², что вероятно, связано с превышением предела прочности указанного материала. Исходя из представленных данных, можно заключить, что оптимальными давлениями прессования при сохранении удовлетворительной формуемости, являются величины 1000-1200 кгс/см². Также стоит отметить,

что Государственная фармакопея не нормирует прочность таблеток на сжатие [15].

Литература

1. Применение никорандила - препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами - у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. М. Малышева¹, С. Ю. Марцевич^{1,2}, М. Л. Гинзбург //Терапевтический архив т.83, №9; 2011; С 14-19.
2. Синтез и изучение биологической активности амидов 5-бромникотиновой кислоты / Р.З. Гильманов, Ю.В. Филиппов, Е.С. Петров, С.С. Петрова, Р.И. Шаamilov //Вестник технологического университета. 2012. Т. 15. № 12. С. 258-259.
3. Получение амидов 5-бромникотиновой кислоты на основе аминов гетероциклического ряда – потенциальных биологически активных веществ / Е.С.Петров, Р.З. Гильманов, Т.Н. Собачкина, Г.В. Андреева, С.С. Петрова, А.А. Мухаметзянова, П.С. Андриянов // Вестник технологического университета. 2021. Т. 24. № 2. С. 19-24.
4. Возбудимость миокарда крыс под влиянием производных бромникотиновой кислоты / С.А. Григорьева, Р.Г. Каримова, Е.С. Петров // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2015. Т. 222. № 2. С. 72-76.
5. Производные 5-бромникотиновой кислоты, обладающие антиаритмической активностью / Р.Г. Каримова, Т.В. Гарипов, С.А. Григорьева, Р.З. Гильманов, Е.С. Петров, С.С. Петрова, Ф.Г. Хайрулдинов, Т.Н.Собачкина // патент на изобретение RUS № 2617428. Заявка № 2015138467 от 09.09.2015. Опул. 25.04.2017.
6. Синтез амидов 5-бромникотиновой кислоты как потенциальных биологически активных веществ / С.С. Петрова, Е.С.Петров, Р.З. Гильманов, Р.Г. Каримова, Т.В. Гарипов // Вестник технологического университета. 2015. Т. 18. № 20. С. 50-52.
7. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс].
8. Vidal Справочник лекарственных средств [Электронный ресурс] – URL: https://www.vidal.ru/drugs/ketoprofen_29804
9. Pharm-Spravka [Электронный ресурс] URL: <http://www.pharmspravka.ru/pharmtechnology/mjagkie-lekarstvennye-formy/osnovny-dlya-mazej.html>.
10. Лекарственные средств / М. Д. Машковский. – М.: ООО «Новая волна», 2002. – Т. 2.– 608 с.
11. Библиотека медицинской литературы [Электронный ресурс] – URL: https://med-books.by/referati_farmakologiya/39617-referat-mazi-v-artechnoy-praktike.
12. Краснюк И.И. Промышленное производство лекарственных средств./ И.И. Краснюк, Н.Б. Демина, Е.О. Бахрушина, М.Н. Анурова // Геотар медиа, Том 1. 2020. С. 352.
13. Марченко Л. Г. Технология изготовления лекарственных форм: учеб. пособие / Л. Г. Марченко, А. В. Русак, И. Е. Сливина. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 174 с.
14. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств : учеб. для вузов : в 2 т. / В. И. Чуешов [и др.]. – М : НФАУ, 2002. – Т. 2. – 716 с.
15. Государственная фармакопея РФ. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1998. – Вып. 1. – 336 с.; вып. 2. – 400 с.

References

1. Application of nicorandil - a drug with additional cardioprotective properties - in patients with ischaemic heart

- disease / A. M. Malysheva¹, S. Y. Martsevich^{1,2}, M. L. Ginzburg // Therapeutic Archive Vol. 83, No. 9; 2011; P 14-19.
- Synthesis and study of biological activity of amides of 5-bromnicotinic acid. R.Z. Gilmanov, Y.V. Filippov, E.S. Petrov, S.S. Petrova, R.I. Shamilov // Herald of Technological University. 2012. V. 15. № 12. p. 258-259.
 - Preparation of 5-bromnicotinic acid amides based on amines of heterocyclic series - potential biologically active substances / E.S. Petrov, R.Z. Gilmanov, T.N. Sobachkina, G.V. Andreeva, S.S. Petrova, A.A. Mukhametzyanova, P.S. Andriyanov // Herald of Technological University. 2021. V. 24. № 2. P. 19-24.
 - Excitability of rat myocardium under the influence of bromnicotinic acid derivatives / S.A. Grigorieva, R.G. Karimova, E.S. Petrov // Scientific Notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman. N.E. Bauman. 2015. V. 222. № 2. P. 72-76.
 - Derivatives of 5-bromnicotinic acid, having antiarrhythmic activity / R.G. Karimova, T.V. Garipov, S.A. Grigorieva, R.Z. Gilmanov, E.S. Petrov, S.S. Petrova, F.G. Khairutdinov, T.N. Sobachkina // patent for invention RUS № 2617428. Application No. 2015138467 from 09.09.2015. Published 25.04.2017.
 - Synthesis of amides of 5-bromnicotinic acid as potential biologically active substances / S.S. Petrova, E.S. Petrov, R.Z. Gilmanov, R.G. Karimova, T.V. Garipov // Herald of Technological University. 2015. V. 18. № 20. P. 50-52.
 - Encyclopaedia of drugs and goods of pharmacy assortment [Electronic resource].
 - Vidal Reference book of medicinal products [Electronic resource] - URL: https://www.vidal.ru/drugs/ketoprofen__29804.
 - Pharm-Spravka [Electronic resource] URL: <http://www.pharmspravka.ru/pharmtechnology/mjagkie-lekarstvennye-formy/osnovy-dlya-mazej.html>.
 - Medicines / M. D. Mashkovsky. - M.: OOO 'Novaya volna', 2002. - Vol. 2.- 608 p.
 - Library of medical literature [Electronic resource] - URL: https://med-books.by/referati_farmakologiya/39617-referat-mazi-v-aptechnoy-praktike.
 - Krasniuk, I.I. Industrial production of medicines / I.I. Krasniuk, N.B. Demina, E.O. Bakhrushina, M.N. Anurova // Geotar Media, Vol. 1. 2020. P. 352.
 - Marchenko L. G. Technology of manufacturing dosage forms : textbook / L. G. Marchenko, A. V. Rusak, I. E. Slikhova. - SPb. SpetsLit, 2004. - 174 p.
 - Chueshov V. I. Industrial technology of medicines : textbook for universities : in 2 vols. - M : NFAU, 2002. - Vol. 2. - 716 p.
 - State Pharmacopoeia of the Russian Federation. - 11th ed. - M.: Medicine, 1998. - Vol. 1. - 336 p.; vol. 2. - 400 p.

© **Е. С. Петров** – к.х.н., доцент кафедры Химическая технология органических соединений азота (ХТОСА), Казанский национальный исследовательский технологический университет (КНИТУ), Казань, Россия, espetrov@mail.ru; **Г. В. Андреева** – к.т.н., доцент кафедры ХТОСА, КНИТУ, galiya1105@mail.ru; **Р. З. Гильманов** – д.х.н., профессор кафедры ХТОСА, КНИТУ, r-z-gilmanov@rambler.ru; **О. А. Снигирева** – к.х.н., доцент кафедры ХТОСА, КНИТУ, sonatamora@mail.ru.

© **E. S. Petrov** – PhD (Chemical Sci.), Associate Professor in the Department of Chemical Technology of Organic Nitrogen Compounds ChTONC), Kazan National research Technological University (KNRTU), Kazan, Russia, espetrov@mail.ru; **G. V. Andreeva** – PhD (Chemical Sci.), Associate Professor, the ChTONC department, KNRTU, galiya1105@mail.ru; **R. Z. Gilmanov** – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Professor, the ChTONC department, KNRTU, r-z-gilmanov@rambler.ru; **O. A. Snigireva** – PhD (Chemical Sci.), Associate Professor, the ChTONC department, KNRTU, sonatamora@mail.ru.